

Inhibice angiotensinu snižuje kardiovaskulární a renální riziko i u pacientů s renovaskulárním onemocněním

Hackam DG, Duong-Hua L, Mamdani M, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008;156:549–555.

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany) snižují účinně krevní tlak i u pacientů s renovaskulárním onemocněním. Vzhledem k tomu, že pacienti s renovaskulárním onemocněním byli vyřazeni z prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií s inhibitory ACE i antagonisty angiotensinu, není v současné době jasné, jaký je jejich vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (kardiovaskulární riziko) a progresi renální insuficience (renální riziko). Aterosklerotické renovaskulární onemocnění (aterosklerotická stenóza renálních tepen) se vyskytuje asi u 7 % osob starších 65 let (Hansen et al., 2002). Pravděpodobně v souvislosti se stárnutím populace a snižující se mortalitou starších osob na další komorbidity prevalence renovaskulárního onemocnění stoupá (Guo et al., 2007). Renovaskulární onemocnění především významně zvyšuje kardiovaskulární riziko. Pacienti s renovaskulárním onemocněním mají vysokou roční incidenci akutních koronárních příhod (30 %), cévních mozkových příhod (18 %), srdečního selhání (19 %) a vysokou roční mortalitu (17 %).

Systém renin-angiotensin je u pacientů s renovaskulárním onemocněním aktivován, t.č. ale není zcela jasné, jaký je přínos a jaká jsou rizika inhibice RAS u těchto pacientů. Na jedné straně nedávná metaanalýza patnácti studií ukázala, že inhibice angiotensinu (inhibitory ACE nebo sartany) snižuje mortalitu pacientů s renovaskulárním onemocněním o 85 % (Hackam et al., 2007), na druhé straně jiní autoři zdůrazňují potenciální rizika inhibice angiotensinu u těchto pacientů (zejména zhoršení renální funkce až vývoj akutního selhání ledvin a hyperkalémie – Onuigbo et al., 2005).

V komentované studii sledovali autoři prognózu celkem 3 570 pacientů s renovaskulárním onemocněním (od roku 1994–2005), které našli ve čtyřech kanadských administrativních databázích. Tyto databáze umožnily u zařazených pacientů sledovat postupný výskyt kardiovaskulárních, renálních a dalších komorbidit (včetně výskytu těchto komorbidit v pětiletém období před stanovením diagnózy renovaskulárního onemocnění), databáze ale neposkytly konkrétní hodnoty krevního tlaku ani biochemických parametrů, včetně sérového kreatininu. Jedna z databází poskytla podrobné informace o užívání inhibitorů ACE i antagonistů angiotensinu (Ontario Drug Benefit Database).

Z celkového počtu 3 570 pacientů bylo 1 877 (53 %) léčeno inhibicí angiotensinu, 1 693 pacientů ani inhibitory ACE ani sartany nedostávalo. Diagnóza renovaskulárního onemocnění byla stanovena u 52 % pacientů dopplerovskou ultrasonografií, u 19 % CT angiografií, u 20 % renální angiografií a u 18 % captoprilovou scintigrafií, u mnoha pacientů bylo provedeno více diagnostických metod současně.

Střední věk sledovaných pacientů byl 74 let, žen bylo 48 %, více než 80 % pacientů mělo hypertenzi, cca 30 % diabetes mellitus, 30 % dyslipidémii, více než 50 % ischemickou chorobu srdeční, 30 % klinické známky mozkové aterosklerózy, 50 % ischemickou chorobu dolních končetin, 35 % chronické srdeční selhání a 65 % chronické onemocnění ledvin. Šlo tedy o starší nemocné s vysokým

zastoupením závažných komorbidit, kterých bylo o něco více (ale s výjimkou diabetu, hypertenze a srdečního selhání statisticky nevýznamně) u pacientů léčených inhibicí angiotensinu. Průměrná doba sledování byla dva roky.

Primárním sledovaným parametrem byl kompozit smrti, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody, sekundárními kardiovaskulárními sledovanými parametry byly jednotlivé výše zmíněné parametry a hospitalizace pro srdeční selhání, sekundárními renálními sledovanými parametry byly hospitalizace pro akutní selhání ledvin, hyperkalémie, nutnost zahájit chronickou dialyzační léčbu a arytmie (jako možný následek hyperkalémie).

Primární sledovaný parametr se během roku sledování vyskytl u 11,8 % pacientů s renovaskulárním onemocněním. Inhibice angiotensinu snížila riziko výskytu primárního sledovaného parametru o 25 %, po standardizaci vzhledem k demografickým charakteristikám, kardiovaskulárnímu riziku, komorbiditám, přístupu ke zdravotní péči a užívání dalších léčiv snížení rizika dokonce dále mírně stoupl na 30 % a zůstávalo vysoce statisticky signifikantní ($p < 0,001$). Roční riziko vývoje primárního sledovaného parametru bylo u pacientů, kteří nedostávali inhibitory ACE ani sartany, 13 %, u pacientů léčených inhibicí angiotensinu 10 %.

Kardiovaskulární příhody (celkem 573) byly u sledovaného souboru podstatně častější než příhody renální (361), nejčastěji se vyskytujícími jednotlivými kardiovaskulárními parametry byla hospitalizace pro srdeční selhání (celkem během doby sledování u 8 % pacientů). Inhibice angiotensinu snížila významně riziko hospitalizace pro srdeční selhání (o 31 %), zahájení chronické dialyzační léčby (o 38 %) a celkovou mortalitu (o 44 %). Inhibice angiotensinu ale neovlivnila riziko cévní mozkové příhody a akutního infarktu myokardu (vzhledem k relativně nízkému výskytu obou typů kardiovaskulárních příhod byl ale počet sledovaných pacientů pro hodnocení pravděpodobně nedostatečný).

Na druhé straně inhibice angiotensinu téměř zdvojnásobila u pacientů s renovaskulárním onemocněním riziko hospitalizace pro akutní selhání ledvin (zvýšení rizika o 83 %). Z 60 epizod akutního selhání ledvin jich bylo 36 reverzibilních a 24 ireverzibilních. U pacientů léčených inhibicí angiotensinu byl silný (ale po standardizaci statisticky nevýznamný) trend k vyššímu výskytu arytmií (o 30 %), naproti tomu výskyt hyperkalémie nebyl u pacientů léčených inhibicí angiotensinu významně vyšší (rozdíl 7 % byl statisticky nevýznamný). Riziko hospitalizace pro akutní selhání ledvin bylo statisticky významně vyšší u pacientů s diabetem (relativní riziko 2,11), chronickým onemocněním ledvin (RR 4,2) a u pacientů léčených kličkovými diuretiky (RR 1,98).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Přítomnost renovaskulárního onemocnění se často pokládá, zejména vzhledem k dobře dokumentovanému zvýšenému riziku akutního selhání ledvin, za kontraindikaci léčby inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (Devoy et al., 1992). Jiní autoři se ale domnívají, že přínos inhibice angiotensinu převažuje i u těchto pacientů nad jejím rizikem a doporučují standardní podávání antagonistů angiotensinu jakou součástí optimální konzervativní léčby (Cooper et al., 2006).

Komentovaná studie potvrzuje kontroverzní důsledky inhibice angiotensinu u pacientů s renovaskulární hypertenzí. Na jedné straně studie ukázala možnou kardiovaskulární protektivitu inhibice angiotensinu, na druhé straně ale potvrdila výrazný vzestup rizika vývoje akutního selhání ledvin u takto léčených pacientů.

Hlavní výhodou komentované studie je, že poskytla první odhad redukce kardiovaskulárního rizika a rizika vývoje akutního selhání ledvin u populačního vzorku pacientů s renovaskulárním onemocněním. Je však třeba si uvědomit, že např. riziko akutního selhání ledvin může být u pacientů s renovaskulárním onemocněním ještě vyšší, než ukazují tato observační data, protože lze přepokládat, že lékaři část pacientů s vyšším rizikem akutního selhání ledvin k inhibici angiotensinu vůbec neindikovali.

Velmi významným zjištěním je i snížení rizika vývoje terminálního chronického selhání ledvin vyžadujícího dialyzační léčbu u pacientů s renovaskulárním onemocněním léčených inhibicí angiotensinu, což je v této populaci s řadou kardiovaskulárních komorbidit a relativně vysokým rizikem vývoje terminálního selhání ledvin velmi cenné. Inhibice angiotensinu tak zřejmě vyvolává akutní selhání ledvin u malé podskupiny pacientů s renovaskulárním onemocněním, zatímco u většiny těchto pacientů snižuje dlouhodobé riziko vývoje chronického selhání ledvin. Inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II by měly být ordinovány velmi opatrně zejména pacientům s renovaskulárním onemocněním a diabetem, již přítomnou pokročilejší chronickou renální insuficiencí a pacientům léčeným kličkovými diuretiky, kteří mají nepochybně zvýšené riziko vývoje akutního selhání ledvin.

Velkým handicapem komentované studie je absence informací o sérové koncentraci kreatininu a glomerulární filtraci a také údajů o unilaterálnosti (nebo bilaterálnosti) a závažnosti stenózy renální tepny, i když je vzhledem k prevalenci chronického onemocnění ledvin, prevalenci hospitalizací a četnosti vyšetření sérového kreatininu pravděpodobné, že se obě hodnocené skupiny (pacienti léčení a neléčení inhibicí angiotensinu) v těchto parametrech významně nelišili. Podobně, vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné hodnoty krevního tlaku, nelze soudit, zda zlepšení kardiovaskulární a renální prognózy souviselo s lepší kontrolou krevního tlaku u pacientů léčených nebo neléčených antagonisty angiotensinu.

Závěry vyplývající z komentované studie je třeba interpretovat opatrně. Jde o observační (a nikoli prospektivní randomizovanou kontrolovanou) studii. Není tedy možno vyloučit, že prognózu pacientů mohly ovlivnit další (nesledované) parametry (i když z hlediska sledovaných komorbidit byla skupina léčená inhibicí angiotensinu v několika důležitých parametrech horší než skupina neléčená, a v úvahu bylo vzato více než 50 potenciálních faktorů včetně konkomitantní medikace). Z důvodů zejména zvýšeného rizika akutního selhání ledvin není příliš pravděpodobné, že prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie s inhibicí angiotensinu bude někdy u pacientů s renovaskulárním onemocněním organizována.

Inhibice angiotensinu tedy může u pacientů s renovaskulárním onemocněním zlepšit kardiovaskulární i renální prognózu. Opatrné použití inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II může být u těchto pacientů za pečlivého monitorování sérového kreatininu a kalémie přínosné.

Literatura

Cooper CJ, Murphy TP, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 2006;152:59–66.

Devoy MA, Tomson CR, et al. Deterioration in renal function associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy is not always reversible. *J Intern Med* 1992;232:493–498.

Guo H, Kalra PA, et al. Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis, 1996 to 2001. *Circulation* 2007;115:443–451.

Hackam DG, Spence D, Garg AX, et al. Role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension* 2007;50:998–1003.

Hansen KJ, Edward MS, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002;36:443–451.

Kalra PA, Guo H, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years and older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005;68:293–301.

Onuigbo MA, Onuigbo NT. Late onset renal failure from angiotensin blockade (LORF-FAB): a prospective thirty-month Mayo Health System clinical experience. *Med Sci Monit* 2005;11:CR462–CR469.