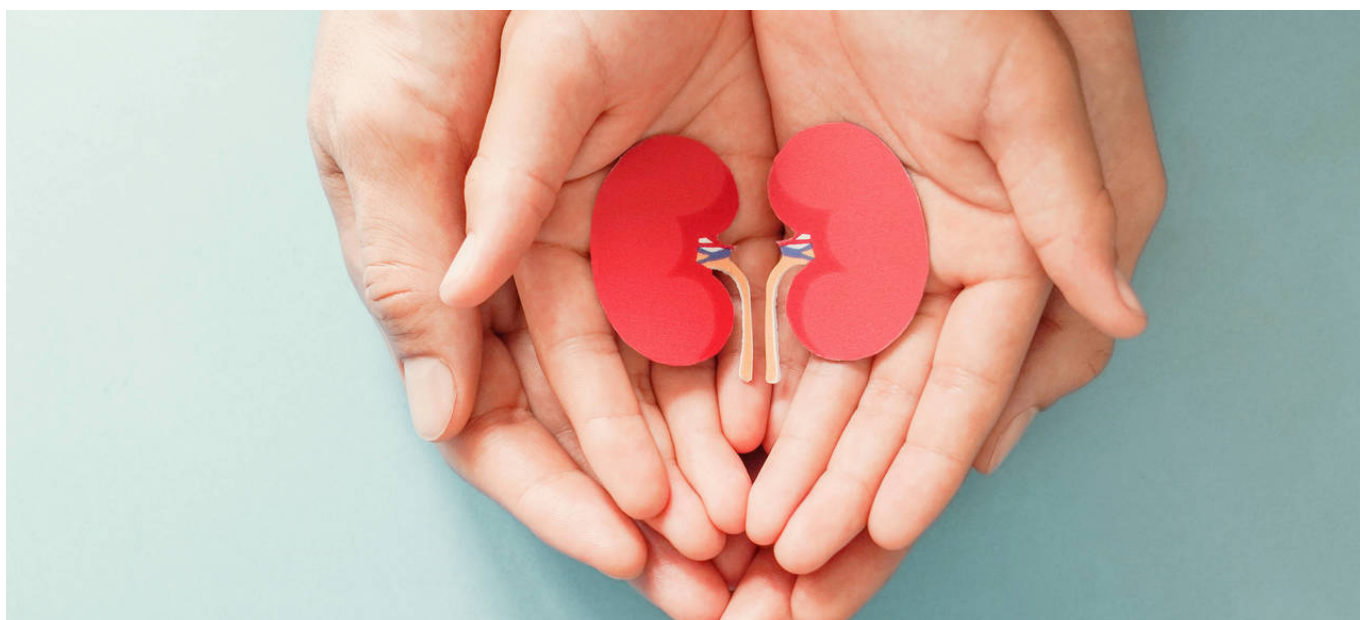




Medexpress, 2021-03-10 10:46

Światowy Dzień Nerek

Prof. Tomasz Stompór: Jakość życia to nowy paradygmat w terapii nefrologicznej



Fot. Getty Images/iStockphoto

W przewlekłej chorobie nerek celem jest nie tylko przedłużenie życia pacjentów, ale także zdecydowana poprawa jego jakości. O realiach klinicznych i fascynujących doniesieniach naukowych w terapii nefrologicznej przy okazji przypadającego 11 marca Światowego Dnia Nerek mówi prof. Tomasz Stompór, kierownik Kliniki Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Panie Profesorze, hasło tegorocznych obchodów Światowego Dnia Nerek to: „Jak dobrze żyć z przewlekłą chorobą nerek?”. Czy w świetle możliwości terapeutycznych w dziedzinie nefrologii dobra jakość życia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jest w ogóle możliwa?

To niesłychanie ważne pytanie. Fundamentalne, by nie powiedzieć: mające nawet pewien wymiar filozoficzny. Dziś przedłużamy pacjentom nefrologicznym życie i powiedziałbym, że wychodzi nam to całkiem nieźle. W wielu badaniach naukowych przeżycie jest traktowane jako najważniejszy punkt końcowy, miara sukcesu. Natomiast jakość życia pacjentów bardzo często nam umyka. W Europie ludzie żyją bardzo długo. Natomiast tylko do 60-65 roku życia jest to życie zachowujące wysoką jakość. Później jest to zazwyczaj życie w chorobie. Czy jest możliwe, żeby życie pacjentów ze schorzeniami cywilizacyjnymi, w tym z przewlekłą chorobą nerek (PChN) miało wysoką jakość? Trzeba

powiedzieć wyraźnie: to nie jest zadanie łatwe.

Dlaczego?

Popatrzmy na to, jak wygląda rzeczywistość. Jeżeli pacjenci są leczeni na takie choroby, jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, ale zwłaszcza pierwotne i wtórne kłębuszkowe choroby nerek, leczenie bywa bardzo obciążające. Terapia, zwłaszcza chorób przebiegających z białkomoczem, jest często oparta o leki mające dużą liczbę skutków ubocznych. Z cukrzycą też tak było i to jeszcze do niedawna. Stosowaliśmy leki, które skutkowały na przykład hipoglikemią i w związku z tym doprowadzały nie tylko do bardzo groźnych dla życia, ale także upośledzających jego jakość, powikłań. Podobna sytuacja ma miejsce w bardziej zaawansowanych stadiach uszkodzenia nerek, a mianowicie wówczas, gdy pacjenci są dializowani. Hemodializa to terapia, która trwa mniej więcej cztery godziny i jest realizowana trzy razy w tygodniu. Do tego dochodzi czas dojazdu do ośrodka i oczekiwania na procedurę. Może to oznaczać nawet sześć-siedem godzin 3 razy w tygodniu całkowicie wyrwanych z życia pacjenta. Stąd jako nefrolodzy tak bardzo cenimy transplantację nerek, ponieważ jest to metoda, która oprócz swoich nieprawdopodobnych zalet natury medycznej oferuje nieporównywalnie wyższą jakość życia w porównaniu z tym, z czym ma do czynienia pacjent dializowany.

Jakie inne czynniki wpływają na jakość życia pacjenta z przewlekłą chorobą nerek?

Są to nie tylko skutki uciążliwości farmakoterapii czy dializoterapii, ale także bezpośrednio objawy schorzenia. Pacjenci skarżą się na: duszność, świąd, obrzęki, konieczność ograniczenia aktywności fizycznej, ogromne ograniczenia dietetyczne, które przecież także obniżają jakość życia pacjentów. Nie należy także zapominać o tym, że zarówno młodzi mężczyźni, jak i kobiety ze schorzeniami nefrologicznymi mogą cierpieć z powodu utraty atrakcyjności fizycznej. Ma to miejsce na przykład wtedy, kiedy wygląd pacjentów ulega zmianie pod wpływem terapii sterydami czy innymi lekami. Czy ten stan rzeczy się zmieni? Czy to już dziś się zmienia? W mojej opinii - tak. Nie są to może zmiany bardzo dynamiczne, ale z pewnością zauważalne. Dializa jest coraz mniej inwazyjna, a zatem coraz bardziej przyjazna dla pacjenta. Możemy zaoferować naszym chorym przeszczepienie nerki, dializę domową czyli dializę otrzewnową, co też poprawia ich jakość życia. Mam także nadzieję, że stopniowo pojawią się coraz lepsze leki, które poprawią skuteczność dotychczasowej terapii, a przez to pozwolą zredukować albo wykluczyć stosowanie tych form leczenia, które obecnie poprzez swoje skutki uboczne tak bardzo istotnie negatywnie wpływają na jakość życia chorych.

Czy doniesienia naukowe i kliniczne wskazują na szansę na przełom w tym obszarze?

Wyróżniłbym tu dwa główne wątki. Pierwszy to badania podstawowe, eksperymentalne, nakierowane na poznawanie patofizjologii i patogenezę chorób. To badania, które w przyszłości mają doprowadzić do znajdowania nowych, bardziej skutecznych terapii. Natomiast drugi wątek to jest to, co dzieje się już dziś, czyli badania kliniczne, które jeszcze trwają i te, w których już udowodniono wpływ danej terapii na tak zwane twarde punkty końcowe. To badania, które pokazały, że pacjenci rzeczywiście zyskują - nie tylko w aspekcie przedłużenia życia, ale także jeśli chodzi o zmniejszenie ryzyka różnego rodzaju zdarzeń sercowo-naczyniowych czy pogorszenia czynności nerek, czy wreszcie mniejszej liczby objawów ubocznych związanych z leczeniem. Badania, które się jeszcze toczą, jeszcze tego nie pokazały, ale dają ogromną nadzieję.

Jakie to obszary badań?

Wymienię przede wszystkim ogromny rozwój w zakresie poznawania patogenezę nefropatii błoniastej,

czyli identyfikację kolejnych antygenów, które powodują rozwój tej choroby. Nefropatia błoniasta staje się chorobą coraz bardziej zróżnicowaną. Chorobą, w której jesteśmy w stanie wymienić już kilka antygenów, podczas gdy jeszcze niedawno definiowaliśmy wyłącznie jeden: receptor dla fosfolipazy A2. Dziś mamy zidentyfikowane już kolejne receptory, takie jak: egzostyna, semaforyna, antygen NEL-1 czy protokadheryna. Jest to bardzo ciekawy kierunek badań. Inny obszar to nieprawdopodobny rozwój badań podstawowych, wyjaśniających mechanizmy czy definiujących szlaki, w których dochodzi do uszkodzenia tak zwanej błony filtracyjnej, czyli struktur kłębuszka nerkowego, które odpowiadają za rozwój białkomoczu, uszkodzenie i postęp przewlekłej choroby nerek. Kolejny bardzo ciekawy nurt, który może się wkrótce przełożyć na terapię, jest nakierowany na coraz bardziej dokładne poznawanie roli mikroflory jelitowej. Coraz więcej procesów patogenetycznych, z którymi mamy do czynienia, nie tylko w przewlekłej zaawansowanej chorobie nerek, ale również w różnych nefropatiach na dość wczesnym etapie, wskazuje na istotną rolę flory jelitowej, na przykład jako źródła substancji uszkadzających mikrostrukturę nerek. To zapewne kwestia kolejnych kilku, być może kilkunastu lat, kiedy florę jelitową będziemy już w sposób celowany modyfikować i będzie to nowy obszar terapii. Wreszcie, niesłychanie ciekawie rozwijający się wątek nefrologii, to poznawanie roli tak zwanej kaskady dopełniacza w patogenezie chorób nerek.

A drugi obszar badań? Które badania kliniczne w ostatnim czasie zwróciły uwagę Pana Profesora?

To obszar, w którym już dziś mamy do dyspozycji leki, które realnie zmieniają terapię nefrologiczną. To leki, które są zarejestrowane albo w trakcie badań klinicznych czy oczekujące na rejestrację. W tym obszarze w ostatnim czasie wydarzyło się wręcz nadspodziewanie wiele. Wspomnę o kilku przykładach. Pierwszy przełom to niewątpliwie wprowadzenie nowych leków, które być może pozwolą na bardziej aktywną nefroprotekcję dzięki zmniejszeniu ryzyka zagrożenia hiperkalemią. Mamy w tej chwili nowe preparaty, już zarejestrowane i stosowane w tym wskazaniu. Drugi nurt to skuteczne leczenie kwasicy metabolicznej. Kwasica metaboliczna jest źródłem poważnych problemów u pacjentów - powoduje między innymi spadek masy mięśniowej i wzmożoną resorpcję kości oraz sprzyja dalszej progresji uszkodzenia nerek. To przekłada się wprost na jakość życia w postaci dolegliwości bólowych, osłabienia, nawet złamań. Mamy już nowe preparaty, które korygują kwasicę metaboliczną i wygląda na to, że poprawiają rokowanie pacjenta. Kolejna rzecz to wprowadzenie do terapii nefrologicznej antagonistów endoteliny-1. To leki znane od bardzo dawna. Swego czasu próbowano je stosować w nadciśnieniu tętniczym, bez wielkich sukcesów. Z wielkim sukcesem stosuje się za to w nadciśnieniu tętniczym płucnym. Atrasentan i sparsentan to leki, które mają coraz lepszą dokumentację wskazującą na ich skuteczność również w leczeniu różnego rodzaju nefropatii pierwotnych, w ograniczaniu ryzyka progresji i hamowaniu aktywności kłębuszkowych chorób nerek. I w tym przypadku możemy mówić o bezpośrednim przełożeniu na jakość życia. Jeśli te leki okazałyby się skuteczne w dużej skali, być może potrafilibyśmy uniknąć metody leczenia obciążonej największą liczbą objawów niepożądanych, a mianowicie steroidów.

Czy w obszarze terapii nefroprotecyjnych także można mówić o przełomie?

Tak. Pierwszym z nich jest w mojej opinii nowa generacja leków blokujących receptory dla mineralokortykosteroidów, czyli następcy spironolaktonu i eplerenonu. Lek finerenon jest już po badaniach klinicznych, w których udowodniono, że blokuje on receptory dla mineralokortykosteroidów czyli znosi albo ogranicza działanie aldosteronu - hormonu niesłychanie toksycznego dla nerek, serca i naczyń. Co istotne, jest to terapia nie stwarzająca zagrożenia hiperkalemią. Publikacja z New England Journal of Medicine z roku 2020 wskazuje, że stosowanie finerenonu zmniejsza uszkodzenie nerek i ryzyko progresji chorób serca u pacjentów z zaawansowaną nefropatią cukrzycową. Jednak zdecydowanym numerem jeden doniesień ubiegłego roku są wyniki badania DAPA-CKD.

Dapagliflozyna jest lekiem znanym od kilku lat, pierwotnie stworzonym dla pacjentów z cukrzycą. Inhibitory SGLT-2, do których należy dapagliflozyna, początkowo stosowano wyłącznie w terapii diabetyków, jednak okazało się, że leki te zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i wydłużają życie nie tylko pacjentów z cukrzycą, ale także bez tej choroby. Początkowo zakładano, że te leki działają wyłącznie u pacjentów z dobrze zachowaną czynnością nerek. Badacze postanowili jednak sprawdzić, czy będą działać również u pacjentów z istotnie upośledzoną wyjściową funkcją nerek. Była to zmiana paradygmatu - zastosowanie leku wymyślonego w leczeniu cukrzycy u pacjentów bez cukrzycy, z założenia działającego poprzez nasilenie utraty glukozy i sodu przez dobrze funkcjonujące nerki - u chorych ze znacznym upośledzeniem ich czynności. To podejście przyniosło wielki sukces. Okazało się, że u pacjentów z niewydolnością nerek i bez cukrzycy zastosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT-2 zmniejsza zarówno ryzyko sercowo-naczyniowe, jak i ryzyko nerkowe w postaci zwolnienia progresji nefropatii. DAPA-CKD jest badaniem, które na obecną chwilę stanowi swego rodzaju zwieńczenie tego nurtu poszukiwań.

Jakie wnioski okazały się szczególnie interesujące?

Jako środowisko nefrologiczne jesteśmy naprawdę zafascynowani tym badaniem z tego względu, że okazało się, że u pacjentów z istotnie obniżoną filtracją kłębuszkową, nawet w stadium czwartym przewlekłej choroby nerek, dapagliflozyna ciągle wywołuje efekt nefroprotektoryjny. Zwalnia czas, jaki upływa do tak zwanych nerkowych punktów końcowych, takich jak: podwojenie stężenia kreatyniny, spadek filtracji kłębuszkowej o 50 proc. czy wystąpienie tak zwanej schyłkowej niewydolności nerek czyli ryzyka rozpoczęcia dializoterapii czy konieczności przeszczepienia nerki. Co istotne, opisane działania zaobserwowano zarówno u chorych z cukrzycą, jak i u chorych bez cukrzycy. Co więcej, efekt terapii dapagliflozyną u pacjentów, którzy nie mieli cukrzycy, był nawet nieco lepszy niż u tych, którzy mieli cukrzycę. Wreszcie okazało się, że w grupie pacjentów bez cukrzycy było wielu chorych, którzy mieli biopsyjne rozpoznanie kłębuszkowych chorób nerek; najczęstsza była nefropatia IgA - wiodąca pierwotna glomerulopatia w populacji. Jest to choroba, na którą nie ma w pełni skutecznego leczenia. Podstawową terapią jest tak zwany schemat Pozziego, czyli podawanie mega-dawek steroidów - niestety, z umiarkowanym efektem. Oczywiście, są również inne metody terapii, dobierane w zależności od wyniku biopsji. Niektóre postaci schorzenia wymagają po prostu aktywnego leczenia immunosupresyjnego, inne jedynie nefroprotekcji z zastosowaniem inhibitorów konwertazy, sartanów, statyn, skutecznego obniżenia ciśnienia tętniczego. Okazało się, że liczna grupa pacjentów z badania DAPA-CKD to właśnie chorzy z nefropatią IgA. Na marginesie, była to w ogóle najbardziej liczna grupa chorych z nefropatią IgA, jaka kiedykolwiek została przebadana w dowolnym badaniu klinicznym. Badaczom DAPA-CKD (do których zresztą należał także mój Zespół) wyszło zatem „przy okazji” największe jak dotąd badanie w nefropatii IgA. Okazało się, że zastosowanie u pacjentów bez cukrzycy z nefropatią IgA leku dapagliflozyna zmniejsza ryzyko progresji tejże nefropatii czy przewlekłej choroby nerek w przebiegu tej nefropatii aż o 71 proc. To wynik, jakiego dotąd nie obserwowano w obszarze nefrologii w pierwotnych czy wtórnych glomerulopatiach. W związku z tym, gdybym miał typować numer jeden dla nefrologii w obszarze ważnych badań klinicznych, znajdujących bezpośrednie przełożenie na praktykę terapeutyczną, badanie DAPA-CKD byłoby tu absolutnie numerem jeden.