

Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30–48.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.

Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.

Ruggenenti P, Fassio A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.

The ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.

Jak potencionat účinek inhibitoru ACE u pacientů s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií blokátory kalciových kanálů nebo diuretiky?

Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008;73:1303–1309.

K maximálnímu zpomalení rychlosti ztráty glomerulární filtrace je třeba u pacientů s diabetem 2. typu a albuminurií dosáhnout krevního tlaku nižšího než 130/80 a alespoň 30% redukce albuminurie (K/DOQI Guidelines, 2007). Tohoto cíle nelze u 75 % pacientů dosáhnout monoterapií inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptoru AT_1 pro angiotensin II (sartany).

Studie GUARD (Gauging Albuminuria Reduction with Lotrel in Diabetic Patients with Hypertension) srovnávala vliv roční léčby kombinací inhibitoru ACE benazeprilu (20 mg) a dihydropyridinového blokátoru kalciových kanálů amlodipinu (5 mg) nebo kombinací benazeprilu s diuretikem hydrochlorothiazidem (12,5 mg) na krevní tlak a albuminurii u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu a albuminurií. Do studie byli zařazeni pacienti s diabetem 2. typu ve věku 21–85 let, albuminurií (20–500 mg/g kreatininu) a hypertenzí (systolickým krevním tlakem 130–180 mm Hg a diastolickým krevním tlakem 80–110 mm Hg) a sérovým kreatininem < 132 μ mol/l u mužů a < 114 μ mol/l u žen. Pokud byli pacienti léčeni inhibitorem ACE, sartanem nebo antagonistou aldosteronu, byly tyto léky vysazeny a po třítydenním podání placeba byli pacienti randomizováni k léčbě kombinací benazeprilu a amlodipinu nebo benazeprilu a hydrochlorothiazidu s možností zvyšovat vstupní dávku k dosažení krevního tlaku 130/80 mm Hg.

Z 332 pacientů (166 v každé větvi) 65 pacientů (27 ve větvi s amlodipinem a 38 ve větvi s hydrochlorothiazidem) ukončilo studii předčasně kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí, porušení protokolu, odvolání souhlasu nebo bylo ztraceno ze sledování. Do konečného hodnocení (intention-to-treat population) byla zahrnuta část (celkem 28) z nich, u kterých bylo k dispozici alespoň jedno hodnocení po zahájení léčby.

Střední věk pacientů byl 57,7 let, cca 65 % pacientů bylo mužského pohlaví a cca 60 % bylo bělošské populace a 25 % černošské. Střední tlak vsedě před zahájením léčby byl v obou větvích srovnatelný 150/88 vs. 151/87 mm Hg. Pacienti byli obézní, průměrný BMI byl 35. Vstupní průměrná kalkulovaná glomerulární filtrace byla cca 90 ml/min/1,73 m² a vstupní průměrná albuminurie byla cca 60 mg/g kreatininu. Pacienti randomizovaní k amlodipinu se od pacientů randomizovaných k hydrochlorothiazidu významně nelišili v žádném z parametrů s výjimkou vstupních koncentrací BNP (mírně ale významně nižší – 17 vs. 22 pg/ml, $p = 0,0369$, u pacientů randomizovaných k amlodipinu).

K dosažení predefinovaného cíle bylo nutno u 85 % pacientů dle protokolu zvýšit dávku benazeprilu na 40 mg a u 70 % pacientů bylo nutno také zvýšit dávku amlodipinu na 10 mg nebo hydrochlorothiazidu na 25 mg. Další antihypertenziva povolená k dosažení cílového krevního tlaku byla používána v obou skupinách srovnatelně často, nejčastěji šlo o metoprolol u cca 17 % pacientů. Pacienti v amlodipinové větvi užívali častěji než pacienti v hydrochlorothiazidové větvi biguanidy a léky na chronickou obstrukční plicní nemoc.

Střední pokles albuminurie (medián) byl významně vyšší u pacientů léčených hydrochlorothiazidem než u pacientů léčených amlodipinem (o 72,1 % vs. 40,9 %, $p < 0,001$). Také absolutně klesla albuminurie v hydrochlorothiazidové větvi významně více než ve větvi amlodipinové (o 43 vs. 17,4 mg/g, $p = 0,0003$). Systolický tlak klesl o 20,5 vs. 18,8 mm Hg v amlodipinové, resp. hydrochlorothiazidové větvi (rozdíl nebyl významný). Diastolický krevní tlak klesl o 13,1 vs. 10,0 mm Hg v amlodipinové, resp. hydrochlorothiazidové větvi (rozdíl již byl statisticky významný, $p = 0,02$). K normalizaci albuminurie (poklesu pod 30 mg/g) došlo také u statisticky významně většího procenta pacientů léčených hydrochlorothiazidem než u pacientů léčených amlodipinem (69,2 % vs. 47,8 %, $p = 0,0004$). Manifestní diabetická nefropatie se během roku sledování vyvinula jen u cca 4 % pacientů v obou větvích, bez rozdílu mezi pacienty léčenými amlodipinem a hydrochlorothiazidem.

Výraznější antialbuminurický vliv kombinace benazepril a hydrochlorothiazid byl prokázán i při subanalýze podskupin pacientů podle věku, výše krevního tlaku a vstupní albuminurie. Průměrný roční pokles kalkulované glomerulární filtrace byl ale statisticky významně vyšší u pacientů léčených hydrochlorothiazidem než u pacientů léčených amlodipinem (–13,6 vs. –2,0 ml/min, $p < 0,0001$). Nežádoucí účinky byly v obou větvích poměrně vzácné a typické pro daný typ léku (např. periferní otoky u 7,8 % pacientů léčených amlodipinem a jen u 2,4 % pacientů léčených hydrochlorothiazidem), studii ukončilo kvůli nežádoucím účinkům 10,8 % pacientů léčených hydrochlorothiazidem a 5,4 % pacientů léčených amlodipinem.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT_1 pro angiotensin II jsou všeobecně pokládány za léky první volby u diabetiků s albuminurií. Méně jasné je, který další lék má být přidán do kombinace k dosažení cílového krevního tlaku < 130/80 mm Hg. Studie GUARD ukázala, že k redukci albuminurie dochází jak u pacientů, u kterých je k inhibitoru ACE přidán amlodipin, tak u pacientů, kde je do kombinace přidán hydrochlorothiazid. Kombinace obsahující hydrochlorothiazid byla ale z hlediska redukce albuminurie statisticky významně účinnější, ale současně byla spojena s větším poklesem glomerulární filtrace během roční léčby.

Hydrochlorothiazid tedy na jedné straně při stejném (nebo dokonce v případě diastolického krevního tlaku menším) účinku na krevní tlak měl větší účinek antiproteinurický, ale větší pokles proteinurie byl poněkud překvapivě provázen větší ztrátou glomerulární filtrace. Mechanismus antiproteinurického účinku hydrochlorothiazidu není zcela jasný. Pokles albuminurie může být důsledkem poklesu glomerulární filtrace u pacientů léčených hydrochlorothiazidem a může také souviset s větší účinností benazeprilu v důsledku aktivace systému renin-angiotensin diuretiky navozenou hypovolémií. Délka studie a dostupná data neumožňují posoudit, zda by mohl být tento vstupní, event. střednědobý pokles glomerulární filtrace provázen její dlouhodobou stabilizací, jak tomu bylo v některých studiích s inhibitory ACE.

Zatím poměrně malá pozornost byla věnována vlivu přívodu soli v dietě a diuretické léčby na proteinurii a progresi chronické renální insuficience. Antiproteinurický účinek inhibitorů ACE lze blokovat zvýšením přívodu soli v dietě. Účinek zvýšeného přívodu soli v dietě pak může být neutralizován přidáním hydrochlorothiazidu (Buter et al., 1998). Nedávno (Vogt et al., 2008) bylo u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin ukázáno, že omezení sodíku v dietě zvýšilo nejen antihypertenzní, ale i antiproteinurický účinek losartanu (z 30 na 55 %). Další přidání hydrochlorothiazidu vedlo k poklesu proteinurie o 70 % proti vstupním hodnotám. Vliv léčby diuretiky na renální prognózu pacientů s chronickým onemocněním ledvin si jistě do budoucna zaslouží další pozornost.

Proteinurie je všeobecně akceptovaným renálním i kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Studie GUARD ukázala, že kombinace benazeprilu a hydrochlorothiazidu má výrazný antiproteinurický účinek, větší než kombinace benazeprilu a amlodipinu. Teprve další studie by ale měly ukázat, zda je tento antiproteinurický účinek provázen také účinkem renoprotektivním (zpomalením progresu chronické renální insuficience) a kardioprotektivním (snížením kardiovaskulární mortality a morbidity – probíhající studie ACCOMPLISH – Weber et al., 2007). Studie ONTARGET (viz výše) i GUARD ukázaly, že vztah mezi redukcí albuminurie a renoprotektivním účinkem nemusí být u pacientů s mikroalbuminurií tak jednoznačný jako u diabetiků 2. typu s manifestní proteinurií (Brenner et al., 2001) i u proteinurických pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin (Jafar et al., 2003). Otázka optimálního anti-hypertenзивa do kombinace s inhibitory ACE a blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II zůstává tedy zatím stále otevřená a další studie zaměřené na tento důležitý problém jsou nepochybně potřebné.

Literatura

- Bakris GL, Toto RD, McCullough PA. Rationale and design of a study comparing two fixed-dose combination regimens to reduce albuminuria in patients with type II diabetes and hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:139–144.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- Buter H, Hemmelder MH, Navis G, et al. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazid. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1682–1685.
- Jafar TH, Stark PC, Schmidt CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(Suppl. 2):S12–S154.
- Vogt L, Waanders F, Boomsma F, et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:999–1007.
- Weber MA, Bakfiš GL, Dahlof B, et al. Baseline characteristic in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Pres* 2007;16:13–19.