

Autoři již v předchozí práci (Moldoveanu et al., 2007) prokázali těsnou asociaci mezi koncentracemi Gd-IgA1 a IgA nefropatií. Současná práce zejména přispěla k odpovědi na otázku, zda jsou zvýšené koncentrace Gd-IgA1 v příčinné souvislosti se vznikem IgA nefropatie (jak ukazují prezentované výsledky), nebo zda jsou spíše jejím důsledkem. Koncentrace Gd-IgA1 mají pro diagnózu IgA nefropatie při srovnatelné specificitě (90 %) podstatně větší senzitivitu (76 % vs. 33 %) než koncentrace celkového IgA.

Porucha O-glykosylace v ohybové oblasti molekuly IgA1, přítomnost aberantně glykosylovaného IgA v imunitních komplexech a jeho depozice v glomerulárním mesangiu, byla v minulosti popsána v různých kohortách pacientů s IgA nefropatií (např. Tomana et al., 1999, Allen et al., 2001). Porucha glykosylace, kterou lze nyní klinicky dostupně identifikovat pomocí autory zavedeného testu

## Inhibitor reninu – aliskiren – snižuje proteinurii u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií, kteří jsou léčeni maximální dávkou losartanu

Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.

**M**ikroalbuminurie progredující do proteinurie (makroalbuminurie) určuje renální (riziko vývoje terminálního selhání ledvin) i kardiovaskulární prognózu pacientů s diabetickou nefropatií. Redukce nefropatie je spojena se snížením renálního

(De Zeeuw et al., 2004a) i kardiovaskulárního rizika (De Zeeuw et al., 2004b). Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu i blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (sartany) snižují v monoterapii albuminurii i riziko progresse chronické renální insuficience. Značná část pacientů ale přes tuto léčbu (i když pomaleji) progreduje do terminálního selhání ledvin, pokud dříve nepodlehne kardiovaskulárním komplikacím diabetu.

Cílem komentované studie AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) bylo zhodnotit bezpečnost a renoprotektivní potenciál přímého inhibitoru reninu (aliskirenu) u pacientů s hypertenzí, diabetem 2. typu a proteinurií, kteří již byli léčeni maximální doporučenou renoprotektivní dávkou losartanu (100 mg denně) a měli optimálně kontrolovanou hypertenzi.

Do studie byli zařazeni hypertenzní pacienti s diabetem 2. typu a nefropatií (poměrem albumin/kreatinin v ranním vzorku moči > 300 mg/g (cca 30 mg/mmol) nebo > 200 mg/g (cca 20 mg/mmol) u pacientů již léčených blokadou systému renin-angiotensin-aldosteron ve věku 18–85 let. Vylučovacími kritérii byly: nediabetické onemocnění ledvin, poměr albumin/kreatinin > 3 500 mg/g (cca 350 mg/mmol), odhadovaná glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>), chronická infekce močových cest, kalémie > 5,1 mmol/l, těžká hypertenze a kardiovaskulární příhoda v posledním půlroce před zvažováním zařazením do studie.

Screening podstoupilo ve 150 centrech v 15 zemích celkem 1 899 pacientů, z nichž 805 vstoupilo do tříměsíční otevřené fáze studie, ve které byly všechny léky inhibující systém renin-angiotensin-aldosteron (s výjimkou beta-blokátorů) vysazeny a pacienti byli převedeni na losartan v dávce 100 mg denně. Další antihypertenzní terapie (jakákoli s výjimkou léků blokujících systém renin-angiotensin-aldosteron) byla podávána s cílem zajistit optimální kontrolu krevního tlaku (krevní tlak < 130/80 mm Hg). Během této otevřené části bylo ze studie vyřazeno 206 pacientů a do vlastní studie tak vstoupilo 599 pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě inhibitorem reninu aliskirenem v dávce 150 mg denně, která byla po třech měsících zvýšena na 300 mg denně, nebo k placebu. Pacienti byli sledováni šest měsíců.

Vstupní hodnota poměru albumin/kreatinin byla získána dva týdny před randomizací jako medián tří vyšetření ranního vzorku moči. Stejným způsobem byly získány hodnoty poměru albumin/kreatinin 13 týdnů před a 4, 8, 12, 16 a 24 týdnů po randomizaci. Stanovení byla prováděna (stejně jako všechna ostatní měření) v centrální laboratoři imunoturbidimetricky. Glomerulární filtrace byla odhadována na základě rovnice dle studie MDRD. Aby bylo dosaženo dostatečné (90 %) statistické síly pro 18% rozdíl v primárním cílovém parametru mezi oběma větvemi, bylo nutné randomizovat alespoň 496 pacientů. Celkem 599 skutečně randomizovaných pacientů (v důsledku dlouhodobého screeningu) zajistilo pro stejný rozdíl statistickou sílu 94 %.

Pacienti randomizovaní k léčbě aliskirenem a placebu se nelišili ve vstupních demografických, klinických ani laboratorních parametrech (včetně glykovaného hemoglobinu a sérových lipidů) s výjimkou lehce vyššího věku v placebové větvi (61,8 vs. 59,8 let,  $p < 0,009$ ). Převládali muži (cca 70 %), běloši (87 %), obézní pacienti (průměrný BMI 33), s dlouhotrvajícím diabetem (v průměru 14 let). Cca 20 % pacientů mělo diabetickou neuropatii, přibližně stejný počet trpěl diabetickou retinopatií. Jen 8 % pacientů mělo ischemickou chorobu srdeční a 6 % bylo po infarktu myokardu a 3,5 % po cévní mozkové příhodě. Průměrný vstupní poměr albumin/kreatinin byl 530 mg/g, průměrný sérový kreatinin 1,3 mg/dl (114 μmol/l) u mužů a 1,1 mg/dl (98 μmol/l) u žen,

což odpovídalo průměrné kalkulované glomerulární filtraci 67 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Celkem 56 % pacientů bylo léčeno statiny a 41 % kyselinou acetylsalicylovou.

Na konci šestého měsíce snížila léčba aliskirenem ve srovnání s placebem poměr albumin/kreatinin o 20 % (resp. 18 % po adjustaci na malé rozdíly v krevním tlaku,  $p < 0,001$  vs.  $p = 0,002$ ). Nižší dávka aliskirenu (150 mg) vedla na konci třetího měsíce léčby k poklesu poměru albumin/kreatinin o 11 %. Prakticky identická byla redukce albuminurie v μg/min (17 % po adjustaci na změny v krevním tlaku). Průměrný krevní tlak byl u pacientů léčených aliskirenem o 2/1 mm Hg nižší než u pacientů léčených placebem. Více než 50% redukce albuminurie bylo dosaženo u 24,7 % pacientů léčených aliskirenem, ale jen u 12,5 % pacientů na placebo ( $p < 0,001$ ). Odpověď na aliskiren byla srovnatelná ve všech sledovaných podskupinách pacientů (pohlaví, etnikum, věk, vyšší vs. nižší než průměrná albuminurie, glomerulární filtrace, krevní tlak a glykovaný hemoglobin). Průměrný pokles glomerulární filtrace byl u pacientů léčených aliskirenem 2,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/24 týdnů vs. 3,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/24 týdnů u pacientů na placebo ( $p = 0,07$ ).

Ve výskytu nežádoucích a závažných nežádoucích účinků nebyly mezi pacienty léčenými aliskirenem a placebem statisticky významné rozdíly. Hyperkalémie se vyskytla u 5 % pacientů léčených aliskirenem a 5,7 % pacientů na placebo.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Inhibitor reninu aliskiren snížil statisticky významně albuminurii u hypertenzních diabetiků 2. typu léčených maximální doporučenou renoprotektivní dávkou losartanu s optimálně korigovaným krevním tlakem dalšími antihypertenzivy. U pacientů léčených aliskirenem bylo také dosaženo 50% redukce albuminurie dvakrát častěji než u pacientů na placebo. Tento účinek byl nezávislý na krevním tlaku, malý rozdíl mezi systolickým a diastolickým krevním tlakem v aliskirenové a placebové větvi nebyl statisticky významný. U pacientů léčených aliskirenem byla ve srovnání s placebovou skupinou zaznamenána tendence (na hranici statistické významnosti) k poklesu rychlosti ztráty glomerulární filtrace během šestiměsíčního sledování.*

*Jak již bylo výše uvedeno, inhibitory ACE i blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II sice zpomalují progresi chronického renálního onemocnění, ale přes tuto léčbu onemocnění bohužel dále (i když pomaleji) progreduje. To vedlo ke snaze podávat pacientům vyšší než běžně doporučené (supramaximální) dávky obou léků, nebo inhibitory ACE a blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II kombinovat. Nedávno publikovaná studie IMPROVE ale neprokázala větší renoprotektivní (antialbuminurický) účinek kombinace ramipril/irbesartan ve srovnání se samotným ramiprelem u pacientů s převážně diabetickým chronickým onemocněním ledvin (Bakris et al., 2007).*

*Tím cennější je prokázáný aditivní antiproteinurický účinek aliskirenu. Nadějný je i naznačený účinek šestiměsíční léčby aliskirenem (z toho jen tři měsíce v plné dávce 300 mg) na rychlost poklesu kalkulované glomerulární filtrace. Je však třeba si uvědomit, že k průkazu vlivu aliskirenu na vývoj glomerulární filtrace budou nutné další dlouhodobější (alespoň dvouleté) studie. Důležité také je, že kombinace aliskiren a losartan byla dobře tolerována a riziko hyperkalémie bylo u pacientů léčených touto kombinací nízké (5 % stejně jako v placebové větvi).*

*Potenciálně větší antiproteinurický účinek kombinace aliskirenu s losartanem ve srovnání s kombinací inhibitoru ACE a blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (např. ramiprilu a irbesar-*

tanu) může být způsoben mj. větším dilatačním účinkem kombinace obsahující aliskiren na eferentní arterioli (Fisher et al., 2007), např. v důsledku účinnější a trvalejší blokády systému renin-angiotensin-aldosteron. Inhibitor reninu aliskiren může mít ve srovnání s inhibitory ACE a blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II i další přídatné účinky. Může např. snižovat renální expresi nově objevených (pro)reninových receptorů (Feldman et al., 2007), jejichž aktivace stimuluje renální fibrózu. V modelu diabetické nefropatie u potkanů byl aliskiren více renoprotektivní než inhibitory ACE (Kelly et al., 2007).

Aliskiren tak představuje po dlouhé době velkou naději na zvýšení renoprotektivního účinku, kterého v současné době dosahujeme u pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčbou inhibitory ACE či blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II.

#### Literatura

Bakris GI, Ruilpe L, Locatelli F, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007;72:879–885.

De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927.

De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309–2320.

Feldman DL, Jin L, Xuan H, et al. Effect of the direct renin inhibitor (DRI) aliskiren on renal gene expression of pro-fibrotic molecules in experimental hypertensive diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:168A.

Fisher ND, Hollenberg NK. Unprecedented renal responses to direct blockade of the renin-angiotensin system with aliskiren, a novel renin inhibitor. *Circulation*,2007;116(Suppl. II):556.

Kelly DJ, Zhang Y, Moe G, et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007;50: 2398–2404.

prokazatelného zlepšení fyzické kondice a zvětšení objemu hmoty příčně pruhovaného svalu. Metodikou k ověření změn svalové hmoty byla izotopová proteinová kinetická studie.

Testovací protokol sledoval osm nemocných v chronickém dialyzačním programu na Vanderbiltově univerzitě v Nashville. V první části randomizované prospektivní zkřížené studie dostávali nemocní po periodě ekvibrace trvajícím 120 minut, počínaje začátkem dialýzy, speciální nutriční sestavu Nephro. Její energetická hodnota byla 497 kcal a obsahovala 16,7 g proteinů, 52,8 g sacharidů a 22,7 g tuků. Druhá část protokolu zahrnovala u stejných nemocných před podáním nutriční podpory a zahájením dialyzační léčby cvičení trvajícím 60 minut. Cviky byly zaměřeny především na svalstvo dolních končetin s využitím modifikovaných silových stahů jako při jízdě na rotopedu.

Vybraná skupina nemocných dodržovala opakovaný dlouhodobý režim, a to minimálně tři měsíce při cyklu třikrát týdně čtyři hodiny. Užití dialyzační techniky byly standardně užívané v Evropě: membrána Fresenius F80, Kt/V urea > 1,2. Ze studie byli vyloučeni nemocní se známkami infekčního onemocnění, s recirkulací či průtokem AV fistulí < 500 ml/min, užívající imunosupresivní léčbu či neschopní cvičit čtyři týdny uvedené cviky. V týdnu předcházejícím studii bylo provedeno DXA vyšetření k přesnějšímu změření objemu svalové (beztukové) a tukové tkáně. Během celého průběhu metabolické studie byla kontinuálně podávána infuze obsahující izotopem značený leucin a fenylalanin. Nutriční intervence byla prováděna při krátkodobé hospitalizaci na klinickém oddělení: v den před vlastním vyšetřením nemocní dostali poslední jídlo bionutričního charakteru večer cca 10 hodin před začátkem vyšetření. Složení výživy