

## Léčba mikroalbuminurie u nemocných s hypertenzí a kardiovaskulárním rizikem: výsledky studie IMPROVE

Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, Ptaszynska A, Pieske B, de Champlain J, Weber MA, Raz I. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE study. *Kidney Int* 2007;72: 879–885.

**A**lbuminurie je běžným nálezem u nemocných s arteriální hypertenzí a s diabetes mellitus (DM) a sama o sobě je nezávislým rizikovým faktorem pro pokles renální funkce a zvýšení rizika kardiovaskulárních komplikací. V obou těchto situacích je prediktorem zvýšené morbiditativy i mortality. Podobnou rizikovost vykazují i mikroalbuminurie (MAU), zejména u nemocných s vysokým kardiovaskulárním (CV) rizikem. Celá řada studií ukázala, že snížení albuminurie u hypertenzních nemocných je doprovázeno také signifikantním poklesem rizika vzniku renálního selhání, CV příhod a smrti (HOPE, LIFE, RENAAL, IDNT, AASK). Vstupní proteinurie je nepochybně velmi důležitým indikátorem dlouhodobé prognózy.

Základním předpokladem pro snížení kardiovaskulárního rizika nadále zůstává striktní kontrola krevního tlaku (TK), i když ta sama o sobě často nevede ke kompletnímu vymizení mikroalbuminurie u hypertenzních pacientů. Zde se tedy nachází prostor pro další terapeutická opatření, která by vedla k vymizení či dramatickému snížení MAU. Léky, které se zdají být v těchto situacích účinné, působí především prostřednictvím přímé blokády renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS). Patří sem jednak inhibitory ACE (ACEI), jednak blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II (ARB). Jejich renoprotektivní a kardioprotektivní účinek je pravděpodobně dán nejen uspokojivou kompenzací krevního tlaku, ale i mechanismy na TK nezávislými. Studie COOPERATE ukázala, že přidání ARB (losartan) k terapii inhibitory ACE (trandolapril) u nediabetických nemocných s renálním onemocněním a makroalbuminurií dále snížilo proteinurii a zpomalilo rychlost progresu renální insuficience (Nakao et al., 2003).

Komentovaná práce publikuje výsledky studie IMPROVE (Irbesartan in the Management of PROteinuric patients at high risk for Vascular Events). Jde o randomizovanou kontrolovanou studii, která si dala za cíl posoudit, zda kombinovaná terapie inhibitory ACE ramiprilem a ARB irbesartanem je účinnější v redukci proteinurie u hypertenzních nemocných s vysokým CV rizikem v porovnání se samotnou léčbou inhibitory ACE.

Screening studie zahrnoval celkem 838 nemocných, z nichž 405 bylo randomizováno k zahájení studie. Do studie byli zařazeni nemocní  $\geq 55$  let, s arteriální hypertenzí ( $\geq 140/90$  mm Hg), se zvýšeným CV rizikem a albuminurií. Kardiovaskulární riziko bylo definováno jako přítomnost diabetu, pokročilé ICHS (anamnéza AIM, NAP či stabilní AP), ischemické choroby dolních končetin či známek aterosklerózy mozkových cév. Albuminurie musela být potvrzena alespoň ve dvou vzorcích v hodnotách 20–700  $\mu\text{g}/\text{min}$  a systolický TK musel být  $\geq 150$  a/nebo diastolický TK  $\geq 95$  mm Hg. Před zařazením do studie museli nemocní užívat inhibitor ACE alespoň po dobu dvou měsíců, v ekvivalentní dávce  $\geq 5$  mg ramiprilu. Kombinací irbesartanu (150 mg první dva týdny, poté zvýšení dávky na 300 mg) a ramiprilu (10 mg) bylo léčeno 204 z nich, 201 pacientů dostávalo ramipril (10 mg) a placebo. Z celkového počtu 405 jich studii dokončilo 369 (91,1 %). Důvodem pro nedokončení studie byly nežádoucí účinky u 3,4 % nemocných ve vět-

vi ACEI + ARB a 5 % ve větvi ACEI + placebo. Primárním cílem studie bylo sledovat pokles AER (albumin excretion rate), sekundárním pak pokles hodnot krevního tlaku. Studie byla multicentrická, placebem kontrolovaná a trvala 20 týdnů. Průměrný věk ve studii byl 65,7 roku, převažovala bělošská populace (93,1 %), 62 % nemocných byli muži a 89,1 % pacientů mělo DM. Diabetická nefropatie také byla nejčastější příčinou mikroalbuminurie (71,1 %). Průměrné hodnoty TK byly 163/90 mm Hg ve skupině ramipril + irbesartan a 164/89 ve skupině ramipril + placebo.

Výsledky studie: v primárním sledovaném parametru došlo k poklesu AER u skupiny irbesartan + ramipril o 46 %, ve skupině ramipril + placebo o 42 % (ns,  $p = 0,540$ ). Kombinovaná léčba u nemocných s MAU tedy nevedla k většímu poklesu albuminurie než samotná léčba inhibitory ACE. Na druhou stranu u podskupiny nemocných s významnou proteinurií (makroalbuminurií,  $\geq 200$   $\mu\text{g}/\text{min}$ ) byla kombinovaná léčba spojena s větším poklesem AER než léčba samotným inhibitory ACE (58,1 vs. 43,4 %). V obou léčených skupinách došlo k poklesu krevního tlaku, který se jevil větší u nemocných léčených kombinací ACEI + ARB v porovnání se samotným ACEI (u diastolického TK  $p = 0,019$  a u systolického TK  $p = 0,047$ ). Stejně tak významnější procento nemocných na kombinaci léčby dosáhlo cílového krevního TK  $< 130/90$  mm Hg (17,3 vs. 10,8 % ve skupině léčené jen ACEI) či TK  $< 140/90$  mm Hg (51,9 vs. 35,5 %). V obou léčených skupinách byla medikace velmi dobře tolerována a jen u minima nemocných musela být ukončena (nejčastěji z důvodu hyperkalémie – celkem u 2,5 % nemocných).

Závěr studie tedy vyzněl v tom smyslu, že u pacientů s mikroalbuminurií a časným renálním postižením, kteří mají zvýšené kardiovaskulární riziko, stačí podávat monoterapii některého z léků přímo blokujících RAAS (především inhibitory ACE, případně ARB).

### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Komentovaná studie si dala za cíl prokázat superiority účinek kombinované léčby inhibitory ACE a blokátorem receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II v porovnání se samotným inhibitory ACE na pokles mikroalbuminurie u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Tento efekt se ale bohužel nepodařilo prokázat a pokles MAU byl v obou léčebných skupinách obdobný, a to i přesto, že do studie bylo zařazeno i určité procento nemocných s makroalbuminurií ( $> 200$   $\mu\text{g}/\text{min}$ ). Těch bylo 59 ve skupině ACEI + ARB a 64 ve skupině ACEI + placebo, tedy kolem 30 % z celkového počtu. U této podskupiny byl pokles AER podstatně větší než u skupiny s MAU (o 58,1 vs. 43,4 %). Zde tedy výsledek potvrdil data ze studie COOPERATE, kde kombinovaná léčba ACEI + ARB vedla k signifikantnímu poklesu makroalbuminurie (zařazení nemocní s albuminurií  $\geq 300$   $\text{mg}/24$  h). I podle dalších pozorování se zdá, že účinek kombinované léčby je tím větší, čím větší je vstupní albuminurie/proteinurie. Otázkou zůstává, zda by lepších výsledků nebylo dosaženo u nemocných v pokročilejším stadiu chronického onemocnění ledvin, jelikož zde si lze představit větší efekt kombinované léčby na redukci zvýšeného intraglomerulárního tlaku v reziduálních nefronech, stejně jako na zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin.*

*Jedním z možných vysvětlení, proč studie nevyšla v primárním ukazateli příznivě, může být fakt, že AER byl ve skupině kombinované léčby jak vstupně, tak na konci studie zatížen velmi vysokým rozptylem hodnot (SD v této skupině byla téměř dvojnásobná, než se plánovalo dle statistické analýzy), čemuž odpovídá skutečnost, že albuminurie se pohybovala mezi 20–700  $\mu\text{g}/\text{min}$ . Ve skupině ramipril*

+ placebo nebyl rozptyl hodnot tak velký a je možné, že to vedlo k ovlivnění celkových výsledků. Studie navíc byla ukončena dříve, než byl dosažen potřebný počet nemocných v každé větvi podle statistického plánování, a to mohlo do značné míry výsledky také ovlivnit. Určitou nevýhodou studie může být také fakt, že větší část nemocných měla hodnotu MAU velmi nízkou a že účinek kombinace ACEI + ARB se za této situace nemohl během 20týdenního podávání plně uplatnit (ve studii AASK se účinek kombinované léčby na pokles MAU začal projevovat až po 6–12 měsících). Vymývací perioda před zahájením studie navíc byla jen 14 dní, což je doba poměrně krátká na to, aby se proteinurie po vysazení ostatní antihypertenzní léčby vrátila na původní hodnoty (ovlivněno obavou o možnost přílišného zvýšení TK).

Na druhou stranu kombinovaná léčba byla velmi dobře tolerována a výskyt obávané hyperkalémie byl zaznamenán jen u tří ze 195 nemocných a významnější vzestup kreatininu u pěti ze 195, což bylo srovnatelné se skupinou ramipril + placebo. Vysvětlením může být fakt, že do studie byli zařazeni nemocní s mírnými stadii chronického onemocnění ledvin. Nedostatkem práce je nesporně skutečnost, že zde nejsou uvedena některá důležitá data, která se týkají hodnot glomerulární filtrace a sérového kreatininu, úroveň renální funkce je zde hodnocena jen jako „počáteční stadia renálního onemocnění“.

Studie IMPROVE byla zaměřena na posouzení snížení mikroalbuminurie u vysoce rizikových nemocných s kardiovaskulárním rizikem. Zajímavé by jistě bylo posoudit, jak se kombinovaná léčba ACEI + ARB projevila na výskytu právě těchto CV komplikací (sekundární analýza studie?). Lze předpokládat, že pozitivně, jelikož v této skupině došlo k významnějšímu poklesu TK celkově a více nemocných dosáhlo nižších cílových hodnot krevního tlaku.

## Literatura

Anavekar NS, Gans DJ, Berl T, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: a case from albuminuria. *Kidney Int Suppl* 2004;92:S50–S55.

Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; e-pub, ahead of print.

Ibsen H, Olsen HM, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertensive study. *Hypertension* 2005;45:198–202.

Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril. The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.

Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124.

Norris KC, Greene T, Kopple J, et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2928–2936.