

Kombinace inhibitoru ACE a sartanu není u pacientů s diabetickou nefropatií více renoprotektivní než monoterapie sartanem a má více nežádoucích účinků

Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903.

Diabetická nefropatie je v USA a západní a střední Evropě hlavní příčinou terminálního selhání ledvin, a proto byla v posledních letech možností prevence progresu diabetického onemocnění ledvin věnována velká pozornost. Inhibice systému renin-angiotensin snižuje u diabetické nefropatie proteinurii i rychlost ztráty glomerulární filtrace (cca o 30 % – např. Brenner et al., 2001). Sekvenční terapie kombinací inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátoru receptoru AT₁ pro angiotensin II, tj. sartanu (dále ARB) má větší antiproteinurický účinek než monoterapie, a mohla by tedy být i více renoprotektivní (Kunz et al., 2008). Ve studii ONTARGET nebyl ale u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem pozorován žádný přídavný kardiovaskulární (The ONTARGET Investigators, 2008) ani renální (Mann et al., 2008) prospěch kombinační terapie ramipilem a telmisartanem a pacienti užívající kombinační léčbu měli vyšší riziko hyperkalémie a akutního poškození ledvin vyžadujícího dialyzační léčbu. Příznivý vliv kombinace inhibitoru ACE a ARB byl ale v předchozích malých studiích pozorován pouze u pacientů s proteinurií a většina pacientů ve studii ONTARGET byla normoalbuminurických nebo mikroalbuminurických.

Komentovaná multicentrická (32 amerických VA center), dvojitě zaslepená, randomizovaná kontrolovaná studie Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes (VA NEPHRON-D) se proto zaměřila na studium event. vlivu kombinační léčby losartanem a lisinopilem na progresi renální insuficience u pacientů s proteinurickou diabetickou nefropatií.

Do studie byli randomizováni pacienti s diabetem 2. typu, odhadovanou glomerulární filtrací (eGF) (na základě vzorce ze studie MDRD) v rozmezí 30–89 ml/min/1,73 m² a poměrem albumin/kreatinin v náhodném vzorku moči alespoň 300 mg/g (tj. cca 30 mg/mmol). Ze studie byli vyloučeni pacienti se známým nediabetickým onemocněním ledvin, kalémií > 5,5 mmol/l a neumožností vysadit další terapii zvyšující kalémii.

V run-in fázi studie všichni pacienti užívali losartan, jehož dávka byla postupně zvýšena na 100 mg denně, pokud u pacientů nedošlo k vzestupu kalémie nad 5,5 mmol/l a vzestupu sérového kreatininu o 30 % (stejnou dávkou losartanu užívali pacienti v aktivní větvi studie RENAAL). Pacienti tolerující léčbu 100 mg losartanu pak byli (po 30 dnech) randomizováni k léčbě lisinopilem (která byla dle tolerance – na základě monitorace kalémie a kreatininu – postupně během měsíce zvýšena z 10 mg na 40 mg denně) nebo užívání placeba. Pacienti zařazení do studie byli stratifikováni podle glomerulární filtrace, proteinurie a dále podle toho, zda v době zařazení do studie užívali, nebo neužívali kombinaci inhibitoru ACE a ARB.

Pacienti zařazení do studie na stabilní dávce ARB a inhibitoru ACE byli kontrolováni jednou za tři měsíce a dávky ostatních antihypertenziv byly upravovány tak, aby byl cílový systolický krevní tlak (TK) udržován v rozmezí 110–130 mm Hg a diastolický TK < 80 mm Hg. Aby se minimalizovalo riziko závažné hyperkalémie, byla u všech pacientů s kalémií 5–6 mmol/l upravena dieta a dávka diuretik a dalších léčiv.

Primárním sledovaným cílovým parametrem byl pokles eGF o ≥ 30 ml/min/1,73 m², pokud byla vstupní eGF v době randomizace ≥ 60 ml/min/1,73 m², nebo relativní pokles eGF o ≥ 50 %, pokud byla vstupní eGF v době randomizace < 60 ml/min/1,73 m², nebo vývoj terminálního selhání ledvin (definovaného jako nutnost zahájit chronickou dialyzační léčbu nebo eGF < 15 ml/min/1,73 m²) nebo smrt. Sekundárním renálním cílovým parametrem byl pokles eGF nebo vývoj terminálního selhání ledvin. Změna eGF musela být potvrzena po nejméně čtyřech týdnech léčby potenciálních reverzibilních faktorů. Pacienti, u nichž byl vývoj primárního cílového parametru charakterizován poklesem eGF, užívali studijní medikaci až do vývoje terminálního selhání ledvin nebo smrti. Terciárními sledovanými parametry byly kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hospitalizace pro srdeční selhání), rychlost poklesu eGF a změna albuminurie po roce léčby.

Statistická analýza počítala původně s nutností randomizovat během tří let alespoň 1 850 pacientů s minimální dobou sledování dva roky, aby bylo možno prokázat s 85% statistickou silou 18% snížení primárního sledovaného parametru u pacientů na kombinační léčbě. Vzhledem k prodloužení náběru pacientů na 4,25 roku a trvající minimální době sledování, bylo nově odhadnuto, že je potřeba randomizovat minimálně 1 644 pacientů.

Nakonec bylo do studie zařazeno 1 648 pacientů a randomizováno 1 448 pacientů (724 pacientů v každé větvi). Z randomizovaných pacientů 182 zemřelo nebo progredovalo do terminálního

selhání ledvin (60 pacientů léčených monoterapií a 63 pacientů na kombinační léčbě zemřelo) a 143 pacientů ze studie z různých důvodů vystoupilo.

Vstupní charakteristiky pacientů v obou větvích byly podobné. Střední poměr albumin/kreatinin byl 847 mg/g, 662 pacientů mělo poměr albumin/kreatinin > 1 000 mg/g. Méně pacientů v kombinační větvi než v placebové větvi bylo schopno užívat plnou cílovou dávku lisinoprilu nebo placeba (89,6 % vs. 93,4 % užívalo na konci období určeného ke stabilizaci užívané dávky alespoň 10 mg lisinoprilu nebo placeba). Na konci studie užívalo 10 mg lisinoprilu nebo placeba 83,9 % pacientů v placebové větvi a 73,9 % pacientů ve větvi s lisinopilem. Vstupní kontrola TK byla v obou větvích srovnatelná. V průběhu studie ale měli pacienti léčení kombinací lehce nižší TK (maximálně o 2 mm Hg) než pacienti na monoterapii. Změna eGF v prvních třech měsících léčby byla v obou větvích srovnatelná. Studie byla na základě doporučení výboru monitorujícího bezpečnost léčby předčasně zastavena v říjnu 2012, zejména pro zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků, hyperkalémie a akutního poškození ledvin v kombinační větvi ve srovnání s pacienty léčenými monoterapií a malou nadějí prokázat příznivý vliv kombinační léčby na primární sledovaný parametr. Dle výboru monitorujícího bezpečnost léčby bylo absolutní riziko závažných nežádoucích účinků větší než potenciální přínos snížení primárního sledovaného parametru, a to i pokud by se předpokládalo, že se příznivý vliv projeví v průběhu dalšího sledování. Střední doba sledování pacientů byla v době předčasného ukončení studie 2,2 roku.

Primární sledovaný parametr se vyskytl u 152 pacientů léčených monoterapií (21 %) a u 132 pacientů na kombinační léčbě (18,2 %), což odpovídalo 10,8 události na 100 paciento-roků při monoterapii a 9,5 události na 100 paciento-roků při kombinační léčbě. K významné změně eGF došlo u 78 pacientů léčených monoterapií a u 59 pacientů na kombinační léčbě, z toho u 31, resp. 23 pacientů došlo k poklesu eGF o ≥ 30 ml/min/1,73 m² a u 47, resp. 36 pacientů došlo k poklesu eGF o ≥ 50 %. Terminální selhání ledvin se vyvinulo u 23, resp. u 18 pacientů a 55, resp. 51 pacientů zemřelo. Riziko primárního sledovaného parametru se v obou skupinách nelišilo. Sekundární renální cílový parametr (pokles eGF nebo vývoj terminálního selhání ledvin) se vyskytl u 101 pacientů léčených monoterapií (14 %) a u 77 pacientů na kombinační léčbě (10,6 %). Celkově se u pacientů léčených monoterapií vyskytlo 7,2 renální události na 100 paciento-roků, u pacientů na kombinační léčbě to bylo 5,5 renální události na 100 paciento-roků. Léčebný účinek kombinační léčby se začínal objevovat až po 6–12 měsících a v průběhu delšího sledování se snižoval. Mezi oběma skupinami nebyly významné rozdíly v mortalitě ani v riziku vývoje terminálního selhání ledvin, ale počet pacientů, u nichž se vyvinulo terminální selhání ledvin, byl nízký.

Mezi oběma skupinami nebyly statisticky významné rozdíly ve výskytu kardiovaskulárních příhod. Odhadovaná GF klesala v průběhu sledování v obou skupinách, rychlost ztráty eGF byla $-2,7$ ml/min/1,73 m²/rok u pacientů na kombinační léčbě a $-2,9$ ml/min/1,73 m²/rok u pacientů na monoterapii, rozdíl mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný. Poměr albumin/kreatinin klesl v průběhu run-in fáze na monoterapii losartanem z 959 mg/g na 807 mg/g ($p = 0,001$) a v průběhu prvního roku studie dále klesl, a to více při kombinační léčbě (z 786 mg/g na 517 mg/g) než při monoterapii (z 829 mg/g na 701 mg/g). Rozdíl mezi oběma skupinami byl statisticky významný ($p < 0,001$).

Závažné nežádoucí účinky byly častější u pacientů na kombinační terapii než u pacientů na monoterapii (98 vs. 82 událostí/100

paciento-roků). Akutní poškození ledvin se vyskytlo ve 190 případech u 130 pacientů na kombinační léčbě (12,2 události na 100 paciento-roků), ale jen ve 105 případech u 80 pacientů léčených monoterapií (6,7 události na 100 paciento-roků). Relativní riziko vývoje akutního poškození ledvin bylo statisticky významně 1,7krát vyšší u pacientů na kombinační léčbě než u pacientů na monoterapii ($p < 0,001$). Hyperkalémie byla u pacientů na kombinační léčbě dokonce 2,8krát častější než u pacientů na monoterapii ($p < 0,001$).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Pacienti léčení kombinací losartanu a lisinoprilu měli tedy ve srovnání s pacienty léčenými jen losartanem častěji závažné nežádoucí účinky: akutní poškození ledvin a hyperkalémii. Kombinační léčba nesnížila významným způsobem riziko progresu renální insuficience, mortality ani kardiovaskulárních onemocnění. Vzhledem k tomu, že byla studie zastavena předčasně, nelze zcela vyloučit potenciální příznivý účinek kombinační léčby. Kalkulace vycházejících ze stavu v okamžiku předčasného ukončení studie ale předpokládá, že by event. příznivý vliv kombinační léčby nebyl ani v případě plánovaného ukončení studie statisticky významný. Co se týče sekundárního renálního cílového parametru, byl u pacientů léčených kombinační léčbou zaznamenán trend ke snížení rizika, který se ale zřejmě po delší době užívání postupně oslaboval (byl přítomen po 24 týdnech, ale nebyl již přítomen po 42 měsících léčby).

Výsledky této studie jsou v zásadě v souladu s výsledky studie ONTARGET s kombinací ramiprilu a telmisartanu (ONTARGET Investigators, 2008) a studie ALTITUDE (Parving et al., 2012) s kombinací losartanu a aliskirenu, které obě ukázaly na zvýšené riziko, ale žádný renální ani kardiovaskulární přínos kombinační léčby blokující systém renin-angiotensin. Vzhledem k tomu, že monoterapie inhibitory ACE nebo ARB zpomaluje progresi proteinurické diabetické nefropatie, ale nemá vliv na progresi neproteinurického onemocnění ledvin (Rahman et al., 2005), předpokládali autoři komentované studie, že by i kombinační léčba mohla mít příznivý účinek u proteinurické diabetické nefropatie, přestože neměla ve studii ONTARGET vliv na progresi převážně normoalbuminurického nebo mikroalbuminurického (neproteinurického) renálního onemocnění. Ve studii ONTARGET měli pacienti léčení kombinační léčbou ve srovnání s pacienty léčenými monoterapií vyšší riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, potřeby léčby dialýzou nebo smrti kvůli zvýšenému riziku akutního poškození ledvin vyžadujícího léčbu dialýzou. Ve studii ONTARGET bylo renální riziko nejvyšší u pacientů léčených kombinační léčbou, kteří neměli albuminurii, u diabetiků s proteinurií bylo renální riziko u pacientů na kombinační léčbě nominálně (statisticky nevýznamně) nižší než u pacientů na monoterapii.

Do studie VA NEPHRON-D byli zařazeni pacienti s vysokým renálním rizikem, s reziduální proteinurií i přes léčbu plnou dávkou ARB. I v této skupině ale významný nárůst výskytu závažných nežádoucích účinků převýšil nevýznamný trend k příznivému účinku z hlediska renálního cílového parametru. Riziko hyperkalémie bylo u pacientů na kombinační léčbě ve srovnání s monoterapií více než dvojnásobné. Studie ALTITUDE byla podobně jako studie VA NEPHRON-D předčasně ukončena pro vyšší výskyt cévních mozkových příhod a renálních nežádoucích účinků u pacientů na kombinační léčbě losartanem a aliskirenem. Akutní poškození ledvin bylo nejčastějším závažným nežádoucím účinkem i ve studii VA NEPHRON-D. Příčinou zvýšeného výskytu akutního poškození

ledvin u pacientů na kombinaci léčbě ve studiích ALTITUDE a VA NEPHRON-D je zřejmě neschopnost pacientů s účinnou bloádou systému renin-angiotensin zvýšit reabsorpci sodíku a vody za podmínek deplece tekutin. Akutní poškození ledvin zvyšuje riziko progresu chronického onemocnění ledvin a může zcela neutralizovat případný přímý příznivý účinek kombinaci léčby na rychlost ztráty glomerulární filtrace.

Podobně jako ve studii ONTARGET a ALTITUDE snížila i ve studii VA NEPHRON-D kombinaci léčba ve srovnání s monoterapií albuminurii, ale bez příznivého vlivu na zpomalení progresu chronické renální insuficience. Interpretace tohoto nálezu není zcela jasná, jednou z možností je, že redukce albuminurie není spolehlivým prediktorem dlouhodobé renoprotekce, jinou možností je, že snížení albuminurie může přispět ke zpomalení progresu chronické renální insuficience, ale že u pacientů na kombinaci léčbě byl tento vliv neutralizován zvýšeným výskytem akutního poškození ledvin. V každém případě tyto studie ukazují, že krátkodobé studie demonstrující antiproteinurický účinek léků nebo kombinace léků nepredikují nutně dlouhodobý příznivý účinek těchto látek nebo jejich kombinací a nemusí včas odhalit potenciální rizika takovéto léčby, je-li podávána dlouhodobě.

Na základě studie VA NEPHRON-D nelze tedy ve shodě se staršími studiemi doporučit léčbu diabetiků s proteinurií kombinací inhibitoru ACE a blokátoru receptoru AT₁ pro angiotensin II. Eventuální příznivý vliv kombinaci léčby na progresi renální insuficience je malý a zřejmě časově přechodný a je doprovázen výrazně zvýšeným rizikem závažných nežádoucích účinků, zejména hyperkalémie a akutního poškození ledvin.

Literatura

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.

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.

Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–553.

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

Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–2213.

Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936–946.