

Novinky v léčbě diabetické nefropatie

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Diabetická nefropatie je ve vyspělých zemích nejčastější příčinou terminálního selhání ledvin. Albuminurie předchází u většiny diabetiků vývoj manifestní diabetické nefropatie a je u diabetiků také nejdůležitějším prediktorem kardiovaskulární mortality/morbidity. Progresi albuminurie lze příznivě ovlivnit jak dobrou metabolickou kontrolou diabetu, tak dobrou kontrolou krevního tlaku. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisté angiotenzinu snižují albuminurii a zpomalují (ale nikoli zastavují) progresi chronické renální insuficience. U většiny pacientů dochází přes tuto léčbu k vývoji terminálního selhání ledvin, pokud do té doby nezemřou na kardiovaskulární onemocnění. Kombinace obou léků pravděpodobně nemá větší antiproteinurický účinek než monoterapie inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu. Dalšího poklesu albuminurie (či proteinurie) lze u diabetiků dosáhnout přímým inhibitorem reninu aliskirenem nebo antagonisty endotelinu. Vysokou kardiovaskulární morbiditu/mortalitu pacientů s diabetickou nefropatií lze snížit redukcí albuminurie a snížením systolického krevního tlaku. Antagonisté angiotenzinu snižují i u pacientů s diabetickou nefropatií riziko srdečního selhání, doklady pro příznivý vliv inhibice systému renin-angiotenzin na riziko infarktu myokardu jsou méně jednoznačné.

Klíčová slova: diabetická nefropatie, mikroalbuminurie, antagonistá angiotenzinu, inhibitor reninu, aliskiren, antagonistá endotelinu, glykovaný Hb, krevní tlak, dyslipidemie.

New advances in treating diabetic nephropathy

Diabetic nephropathy is the most common cause of terminal renal failure in developed countries. Albuminuria precedes the development of manifest diabetic nephropathy in most diabetic patients and is also the most significant predictor of cardiovascular mortality/morbidity in these patients. Progression of albuminuria can be favourably affected by both good metabolic control of diabetes and good blood pressure control. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin antagonists reduce albuminuria and slow down (but do not stop) the progression of chronic renal insufficiency. Despite this treatment, most patients will develop terminal renal failure unless they die of cardiovascular disease before that. Combining both drugs is not likely to have a greater antiproteinuric effect than monotherapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. A further reduction in albuminuria (or proteinuria) in diabetic patients can be achieved by using the direct renin inhibitor aliskiren or endothelin antagonists. The high cardiovascular mortality/morbidity of patients with diabetic nephropathy can be lowered by reducing albuminuria and decreasing systolic blood pressure. Angiotensin antagonists reduce the risk of heart failure in patients with diabetic nephropathy; the evidence of a beneficial effect of renin-angiotensin system inhibition on the risk of myocardial infarction is less unequivocal.

Key words: diabetic nephropathy, microalbuminuria, angiotensin antagonist, renin inhibitor, aliskiren, endothelin antagonist, glycated Hb, blood pressure, dyslipidaemia.

Med. praxi 2011; 8(6): 259–264

Úvod

Diabetická nefropatie je v západní a střední Evropě (včetně České republiky) i USA nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Diabetici (převážně pacienti s diabetem 2. typu) dnes představují 30–50 % všech pacientů léčených hemodialýzou, příčinou terminálního selhání ledvin je u větší části z nich diabetická nefropatie, u menší části zřejmě hlavně ischemická nefropatie a hypertenzní nefroskleróza. Dialyzovaní diabetici mají ve srovnání s nediabetiky v dialyzačním programu výrazně horší přežití (pětileté přežití 65 % vs. 30 %) a nižší kvalitu života.

Doporučení americké National Kidney Foundation používají místo termínu diabetická nefropatie raději pojem diabetické onemocnění ledvin (1). Výhodou tohoto pojmu je nejen jeho lepší srozumitelnost pro pacienty a laickou veřejnost, ale i to, že neodkazuje k renální biopsii, která jediná může jednoznačně potvrdit či vyloučit

diagnózu diabetické nefropatie, ale k přítomnosti albuminurie a/nebo snížené glomerulární filtrace u pacienta s diabetem. Je zřejmé, že pod pojem diabetické onemocnění ledvin pravděpodobně někdy zahrneme nejen pacienty s diabetickou glomerulosklerózou, ale také pacienty s hypertenzní a ischemickou nefropatií, nicméně zvýšené kardiovaskulární a renální riziko mají na základě klinických studií všichni pacienti s diabetem a albuminurií (tedy nejen pacienti s bioticky prokázanou diabetickou nefropatií). U značné části pacientů se navíc mohou tyto různé příčiny poškození ledvin kombinovat.

Mají být pacienti s diabetickou nefropatií léčeni stejně jako pacienti s diabetem bez nefropatie?

Doporučení American Diabetes Association doporučují mj. i ve snaze snížit vysoké riziko

kardiovaskulárních komplikací pro pacienty s diabetem 2. typu cílový glykovaný Hb nižší než 7 %, cílový krevní tlak nižší než 130/80 mm Hg a cílový LDL-cholesterol 2,6 mmol/l (2). KDOQI doporučení doporučují pro pacienty s diabetickým onemocněním ledvin stejné cílové hodnoty glykovaného Hb, krevního tlaku i LDL-cholesterolu, pouze zdůrazňují, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin by měli být léčeni preferenčně (zejména z důvodů renoprotekce – viz dále) inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, nebo antagonisty angiotenzinu, obvykle v kombinaci s diuretiky (1).

Před více než 10 lety ukázala studie UKPDS, že kardiovaskulární prognózu pacientů s diabetem 2. typu lze zlepšit dosažením nižšího glykovaného Hb (7,4 % vs. 8,0 %) a nižšího krevního tlaku (144/82 vs. 154/90 (3)). Desetileté sledování pacientů původně zařazených do studií UKPDS (zařazení pacienti měli v průměru cca

dvouletou anamnézu diabetu) ukázalo, že zatímco vliv příznivé kontroly krevního tlaku odezní krátce po skončení intenzivní léčby (pro dosažení dlouhodobého příznivého efektu je tedy nutná trvale dobrá kontrola krevního tlaku), vliv v rámci studie dosaženého nižšího glykovaného hemoglobinu dlouhodobě přetrvává a pacienti se vstupně nedostatečně kompenzovaným diabetem mají dlouhodobě špatnou prognózu (4). Tento metabolický „odkaz“ (nebo metabolické „dědictví“) se vysvětluje nejčastěji časnou tkáňovou akumulací pokročilých produktů glykace. Pozdní zahájení intenzivní léčby diabetu tak již nemusí být z hlediska prevence kardiovaskulárních komplikací dostatečně účinné (5).

Nedávno byly publikovány výsledky tří velkých studií u pacientů s diabetem 2. typu (ADVANCE, ACCORD a VADT), jejichž cílem bylo ukázat, zda lze zlepšit kardiovaskulární prognózu pacientů s diabetem 2. typu dosažením nižších cílových hodnot glykovaného hemoglobinu a intenzivnější léčbou krevního tlaku a dyslipidemie (6).

Pacienti s diabetem 2. typu zařazení do studií ADVANCE i ACCORD měli dlouhou anamnézu nepříliš dobře kompenzovaného diabetu, pacienti ve studii ACCORD měli navíc významně vyšší index tělesné hmotnosti (6) a vstupně horší kompenzaci diabetu a byli již vstupně častěji léčeni inzulinem. Dosažený glykovaný hemoglobin byl v obou studiích podobný (6,5 %), ani v jedné studii však nevedl k snížení složeného kardiovaskulárního cílového parametru, u pacientů ve studii ACCORD měli sice intenzivně léčení pacienti nižší výskyt nefatálního infarktu myokardu, ale na druhé straně vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitu. Důvodem horší prognózy pacientů ve studii ACCORD ve srovnání s pacienty ve studii ADVANCE mohly být jak o něco horší vstupní parametry (viz výše), tak způsob, jakým bylo redukcí glykovaného hemoglobinu dosaženo. Většina pacientů v intenzivní větvi studie ACCORD byla léčena rosiglitazonem, který byl nedávno stažen z trhu pro zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací, podstatně častěji než ve studii ADVANCE byla léčena inzulinem, pacienti měli výrazný váhový přírůstek, retenci tekutin a častější hypoglykemické příhody. Obě studie tedy ukázaly, že pozdní intenzivní léčba diabetu 2. typu již nemusí být účinná (v důsledku špatného metabolického „dědictví“) a může být (zřejmě zejména při použití některých léků) pro pacienty i nebezpečná. Vzhledem k tomu, že diabetická nefropatie se i u pacientů s diabetem 2. typu obvykle

vyvíjí až po několika letech trvání (často nepříliš dobře kompenzovaného) diabetu, může být i u diabetické nefropatie příliš intenzivní metabolická kontrola nejen spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků, ale nemusí být i z hlediska kardiovaskulární prevence stejně účinná jako u pacientů s „časnou“ intenzivní metabolickou kontrolou diabetu.

I po studiích ACCORD a ADVANCE tedy zůstává u diabetu 2. typu cílovou hodnotou glykovaného Hb 7 % (7). Srovnání obou studií se studií UKPDS také znovu potvrdilo důležitost časně účinné kompenzace diabetu.

Pacienti v intenzivní větvi studie UKPDS zdaleka nedosáhli dnes doporučovaných cílových hodnot **krevního tlaku** (dosažený průměrný krevní tlak byl 144/82 mm Hg v intenzivní větvi a 154/87 mm Hg v méně intenzivní větvi studie (8)). Cílem další části studií ACCORD i ADVANCE bylo také ukázat, zda je možné snížit kardiovaskulární riziko pacientů s diabetem 2. typu lepší kontrolou krevního tlaku. Zatímco snížení systolického krevního tlaku jen o 5 mm Hg bylo ve studii ADVANCE spojeno s výrazným snížením kardiovaskulárního rizika (9), daleko výraznější snížení krevního tlaku ve studii ACCORD (průměrný systolický krevní tlak 133 vvs. 119 mm Hg) nemělo s výjimkou nižšího rizika cévních mozkových příhod žádný příznivý efekt a bylo navíc spojeno se zvýšeným rizikem závažných nežádoucích účinků (hypotenze, synkop, hyperkalemie, vzestupu sérového kreatininu a poklesu glomerulární filtrace). Vzhledem k tomu, že ve studii ADVANCE i ACCORD bylo cca 25 % mikroalbuminurických pacientů, mají tyto závěry platnost i pro pacienty s incipientní diabetickou nefropatií.

Podobným způsobem bylo možno interpretovat i vliv dosaženého krevního tlaku na kardiovaskulární prognózu pacientů s diabetickou nefropatií ve studii IDNT (10). Zatímco pokles systolického krevního tlaku k cca 120 mm Hg byl spojen s nejnižší celkovou kardiovaskulární morbiditou, další pokles systolického krevního tlaku (obvykle spojený s poklesem diastolického krevního tlaku) sice vedl k dalšímu poklesu rizika cévních mozkových příhod, ale byl již spojen se zvýšeným rizikem akutního infarktu myokardu, zřejmě v důsledku nedostatečné koronární perfuze.

Hypolipidemická léčba snižuje kardiovaskulární riziko u pacientů s diabetickou nefropatií minimálně stejně účinně jako u nediabetiků. Až do nedávna bylo nejisté, zda má hypolipidemická léčba srovnatelný efekt i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, včetně

pacientů s diabetickou nefropatií. Dosud nepublikovaná studie SHARP prokázala na více než 9000 pacientech s chronickým onemocněním ledvin stadia 3–5, že snížení LDL-cholesterolu kombinací simvastatin/ezetimib má u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (23 % z nich byli diabetici) podobný efekt jako u pacientů s normální renální funkcí. Na základě této studie by měli být hypolipidemickou léčbou založenou na statinech (ezetimib umožňuje dosáhnout stejného hypolipidemického efektu nižší dávkou statinu, což je u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kteří jsou ve vyšším riziku statinové myotoxicity než pacienti s normální renální funkcí) léčeni všichni pacienti s chronickým onemocněním ledvin včetně pacientů s diabetickou nefropatií.

Albuminurie a kardiovaskulární a renální riziko pacientů s diabetickou nefropatií

Časná fáze diabetické nefropatie je i u diabetiků 2. typu charakterizovaná mikroalbuminurií, s progresí onemocnění dochází k vývoji manifestní proteinurie a poté i postupné progresi chronické renální insuficience. Na rozdíl od diabetu 1. typu mohou mít diabetici 2. typu mikroalbuminurii či proteinurii již v době diagnózy diabetu. Pacienti s diabetem 2. typu mají výrazně zvýšené kardiovaskulární riziko, které dále stoupá s progresí nefropatie. Většina pacientů s diabetickou nefropatií se proto chronického selhání ledvin vyžadujícího dialyzační léčbu nedožije.

Renální prognózu pacientů s diabetickou nefropatií výrazně ovlivňuje kontrola (zejména systolického) krevního tlaku. Pacienti se vstupním systolickým krevním tlakem v rozmezí 140–159 mm Hg mají ve srovnání s pacienty se vstupním systolickým krevním tlakem nižším než 130 mm Hg o 38 % ($p < 0,05$) vyšší riziko vývoje terminálního selhání ledvin nebo smrti (11).

Nejdůležitějším prediktorem rizika vývoje terminálního selhání ledvin je ale u diabetiků pokles albuminurie a zejména terapií dosažená albuminurie. U diabetiků s nefropatií mají pacienti s nefrotickou proteinurií 5x vyšší riziko vývoje terminálního selhání ledvin než pacienti s proteinurií nižší než 1 g/g vyloučeného kreatininu (zhruba odpovídá 1 g/24 hodin (12)). Albuminurie také dramaticky zvyšuje kardiovaskulární mortalitu u diabetiků 2. typu s hypertrofií levé komory (13). Je tedy zřejmé, že ovlivnění albuminurie má pro prognózu pacientů s diabetickou nefropatií zásadní význam.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisté angiotenzinu v léčbě diabetické nefropatie

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisté angiotenzinu mají ve srovnání s jinými antihypertenzivy i při srovnatelné kontrole krevního tlaku výraznější renoprotektivní účinek, zřejmě nejen v důsledku svých účinků hemodynamických (snižují tlak v glomerulech více než systémový krevní tlak), ale také vzhledem k svým účinkům nehemodynamickým (ovlivnění oxidačního stresu, infiltrace ledvin monocyty a renální fibrózy).

Několik velkých studií, které byly publikovány v posledních 10 letech ukázalo přesvědčivě, že antagonisté angiotenzinu snižují riziko progresce incipientní (mikroalbuminurické) diabetické nefropatie do manifestní (proteinurické) diabetické nefropatie (14) a progresi chronické renální insuficience u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií (15, 16).

Dvouletá léčba antagonistou angiotenzinu irbesartanem v dávce 300 mg denně snížila ve srovnání s placebem při srovnatelné kontrole krevního tlaku u 590 hypertenzních mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu riziko vývoje manifestní (proteinurické) diabetické nefropatie z 14,9 % na 5,2 % (14). Irbesartan v dávce 300 mg denně ve srovnání s placebem snížil při srovnatelné kontrole krevního tlaku u hypertenzních pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu riziko zdvojnásobení sérového kreatininu o 33 % (16). Podobně losartan snížil ve srovnání s placebem při srovnatelné kontrole krevního tlaku u podobné skupiny hypertenzních pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu s proteinurií riziko zdvojnásobení sérového kreatininu se snížilo o 25 % a riziko vývoje terminálního selhání ledvin o 28 % (15).

Antagonisté angiotenzinu tedy významně snižují u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu riziko vývoje manifestní diabetické nefropatie a u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií významně (cca o 1/3) snižují riziko progresce nefropatie do terminálního selhání ledvin. Vzhledem k tomu, že většina pacientů ale přece jen (byť pomaleji) progreduje, je třeba hledat další způsoby jak progresi diabetické nefropatie dále zpomalit nebo úplně zastavit.

Je možné snížit kardiovaskulární morbiditu/mortalitu pacientů s diabetickou nefropatií?

Zatímco renoprotektivní účinek inhibice systému renin-angiotenzin lze pokládat za dosta-

tečně prokázaný, data týkající se kardioprotektivní účinku inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu či antagonistů angiotenzinu u pacientů s diabetickou nefropatií jsou nedostatečná a méně přesvědčivá. Nedávná analýza kumulovaných dat ze studií RENAAL a IDNT ukázala, že antihypertenzní i antialbuminurický účinek antagonistů angiotenzinu (irbesartanu a losartanu) je velmi variabilní. Současného poklesu systolického krevního tlaku a albuminurie dosáhlo v těchto studiích jen 53 % pacientů léčených antagonisty angiotenzinu, u 34,5 % pacientů došlo při léčbě k poklesu buď jen systolického krevního tlaku či albuminurie. Pokles systolického krevního tlaku i pokles albuminurie přitom byly nezávislými prediktory kardiovaskulární morbidity/mortality (17). Je tedy zřejmé, že efekt irbesartanu či losartanu byl z hlediska kardioprotekce relativně nedostatečný. Optimální kardiovaskulární prognózu měli ve studii IDNT diabetici 2. typu s nefropatií, u kterých se podařilo dosáhnout krevního tlaku 120/85 (10). Dosáhnout takového cílové hodnoty krevního tlaku je ale u diabetiků s nefropatií extrémně obtížné. Ve studii RENAAL neovlivnil losartan významně složený parametr kardiovaskulární morbidity a mortality, snížil pouze riziko hospitalizace pro srdeční selhání. Ve studii IDNT podobně snížil irbesartan riziko srdečního selhání, riziko infarktu myokardu však bylo poněkud překvapivě nižší u pacientů léčených amlodipinem (10).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin u pacientů s diabetickou nefropatií

Velké naděje byly vkládány do duální sekvencí blokády systému renin-angiotenzin aldosteron inhibitory ACE a antagonisty angiotenzinu, která by teoreticky mohla blokovat tento systém účinněji než monoterapie. Přesvědčivé doklady pro renoprotektivní účinek kombinace ACEI a antagonistů angiotenzinu u pacientů s diabetickou nefropatií ale chybí.

V nedávno publikované studii IMPROVE (18) nebyl prokázán větší antiproteinurický účinek kombinace ramiprilu a irbesartanu ve srovnání s ramipilem samotným u hypertenzních diabetiků 2. typu pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, a to přes statisticky významně nižší hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku u pacientů léčených kombinací ramiprilu a irbesartanu. Také v recentní analýze renálních parametrů ve studii ONTARGET (19) nebylo možno u pacientů s nízkým renálním rizikem prokázat příznivý vliv kombinace ramiprilu a telmisartanu ve srovnání s monoterapií ramipilem nebo tel-

misartanem na riziko zdvojnásobení sérového kreatininu, naopak pacienti léčení kombinací měli větší pokles glomerulární filtrace než pacienti na monoterapii.

Inhibitor reninu, aliskiren, zvyšuje u diabetické nefropatie antiproteinurický účinek losartanu

Nedávno byly publikovány výsledky studie AVOID (20), která hodnotila bezpečnost a renoprotektivní potenciál přímého inhibitoru reninu (aliskirenu) u pacientů s hypertenzí, diabetem 2. typu a proteinurií, kteří již byli léčení maximální doporučenou renoprotektivní dávkou losartanu (100 mg denně) a měli optimálně kontrolovanou hypertenzi.

Do studie bylo zařazeno celkem 599 hypertenzních pacientů 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) ve věku 18–85 let již léčených blokádou systému renin-angiotenzin-aldosteron). Vylučovacími kritérii byly nediabetické onemocnění ledvin, poměr albumin/kreatinin > 3500 mg/g (cca 350 mg/mmol), odhadovaná glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m² (0,5 ml/s/1,73 m²), chronická infekce močových cest, kalemie > 5,1 mmol/l, těžká hypertenze a kardiovaskulární příhoda v posledním půlroce před zvažováním zařazením do studie.

V 3měsíční otevřené fázi studie byly všechny léky inhibující systém renin-angiotenzin-aldosteron (s výjimkou betablokátorů) vysazeny a pacienti byli převedeni na losartan v dávce 100 mg denně. Další antihypertenzní terapie (jakákoli s výjimkou léků blokujících systém renin-angiotenzin-aldosteron) byla podávána s cílem zajistit optimální kontrolu krevního tlaku (krevní tlak < 130/80 mm Hg). Poté pacienti vstoupili do vlastní studie, kde byli randomizováni k léčbě inhibitorem reninu aliskirenem v dávce 150 mg denně, která byla po 3 měsících zvýšena na 300 mg denně, nebo k placebu. Celkem byli pacienti sledováni 6 měsíců.

Pacienti randomizovaní k aliskirenu 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 (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 μ mol/l) u mužů a 1,1 mg/dl (98 μ mol/l) u žen, což odpovídalo průměrné kalkulované glomerulární filtraci 67 ml/min/1,73 m². 56 % pacientů bylo léčeno statiny a 41 % aspirinem.

Na konci 6. 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 3. měsíce léčby k poklesu poměru albumin/kreatinin o 11 %. Prakticky identická byla redukce albuminurie v μ g/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 % redukcí albuminurie bylo dosaženo u 24,7 % pacientů léčených aliskirenem, ale jen u 12,5 % pacientů léčených placebem ($p < 0,001$). Odpověď na aliskiren byla srovnatelná ve všech sledovaných podskupinách pacientů (pohlaví, rasa, věk, vyšší vs. nižší než průměrná albuminurie, glomerulární filtrace, krevní tlak a glykovaný Hb). Průměrný pokles glomerulární filtrace byl u pacientů léčených aliskirenem 2,4 ml/min/1,73 m²/24 týdnů vs. 3,8 ml/min/1,73 m²/24 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. Hyperkalemie se vyskytla u 5 % pacientů léčených aliskirenem a 5,7 % pacientů léčených placebem.

Inhibitor reninu aliskiren tedy snížil statisticky významně albuminurii u hypertenzních diabetiků 2. typu léčených maximální doporučovanou renoprotektivní dávkou losartanu s optimálně korigovaným krevním tlakem dalšími antihypertenzivy. U pacientů léčených aliskirenem bylo také dosaženo 50 % redukcí 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 6měsíčního sledování.

Jak bylo výše uvedeno, inhibitory ACE i antagonisté angiotenzinu sice zpomalují progresi chronického renálního onemocnění, ale přes tuto léčbu onemocnění bohužel dále (i když po-

maleji) progreduje. Kombinace inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu nemá ale zřejmě (poměrně překvapivě), jak ukázala výše citovaná studie IMPROVE, ve srovnání s monoterapií u pacientů s diabetickým chronickým onemocněním ledvin větší renoprotektivní (antialbuminurický) účinek (18).

Tím cennější je prokázaný additivní antiproteinurický účinek aliskirenu (21). Nadějný je i naznačený efekt 6měsíční léčby aliskirenem (z toho jen 3 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 hyperkalemie 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 antagonisty angiotenzinu (např. ramiprilu a irbesartanu) může být způsoben mj. větším dilatačním efektem kombinace obsahující aliskiren na eferentní arterioli (22), např. v důsledku efektivnější a trvalejší blokády systému renin-angiotensin-aldosteron. Inhibitor reninu aliskiren může mít ve srovnání s inhibitory ACE a antagonisty angiotenzinu i další přídavné účinky. Může např. snižovat renální expresi nově objevených (pro)reninových receptorů (23), jejichž aktivace stimuluje renální fibrózu. V modelu diabetické nefropatie u potkanů byl aliskiren více renoprotektivní než inhibitory ACE (24).

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 antagonisty angiotenzinu. Další probíhající prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie ALTITUDE by měla ukázat, zda je krátkodobý antiproteinurický účinek aliskirenu provázen také jeho účinkem renoprotektivním (snížením rizika zdvojnásobení sérového kreatininu a progresu do terminálního selhání ledvin) a kardioprotektivním.

Antagonista endotelinu, avosentan snižuje u pacientů s diabetickou nefropatií výrazně proteinurii, ale za cenu retence tekutin

V nedávno publikované studii ASCEND (25) bylo 1 392 (z původně plánovaných 2 364) pa-

cientů s diabetem 2. typu a poměrem albumin/kreatinin > 35 mg/mmol kreatininu léčených alespoň 6 měsíců inhibitory angiotenzinu konvertujícího enzymu, antagonisty angiotenzinu nebo jejich kombinací randomizováno k léčbě antagonistou endotelinu avosentanem (v dávce 25 nebo 50 mg) nebo placebem.

Studie byla předčasně ukončena po střední době sledování jen 4 měsíce (nejdelší doba sledování ve studii byla 16 měsíců) pro zvýšený počet kardiovaskulárních příhod (20 % vs. 12 %) u pacientů léčených avosentanem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Rozdíl byl způsoben zejména vyšším výskytem retence tekutin a srdečního selhání u pacientů léčených avosentanem. Vyšší dávka avosentanu také vede k významnějšímu poklesu kalkulované glomerulární filtrace, obě dávky avosentanu snížily hemoglobin a u pacientů léčených avosentanem se také častěji vyskytla hypoglykemie a hypotenze.

Vzhledem ke krátké době sledování nebylo možno prokázat žádný vliv avosentanu na progresi renální insuficience a mortalitu, avosentan ale statisticky vysoce významně snížil poměr albumin/kreatinin v moči, poměr albumin/kreatinin klesl u pacientů léčených 25 mg avosentanu o 44,3 % a u pacientů léčených 50 mg avosentanu o 49,3 %, naproti tomu u pacientů na placebo jen o 9,7 %.

Avosentan tedy u pacientů s diabetem léčených inhibicí systému renin-angiotenzin dále vysoce významně (o 50 %) snížil proteinurii. Pokles proteinurie o 50 % byl ve studii RENAAL (15) spojen se snížením rizika vývoje terminálního selhání ledvin o 50 %. Avosentan ale bohužel také významně zvýšil retenci tekutin a výskyt srdečního selhání se (statisticky nevýznamným) trendem k zvýšení mortality u pacientů léčených 50 mg avosentanem.

Endotelin má dva typy receptorů (ET_A a ET_B), jejich stimulace má částečně antagonistický efekt. Aktivace ET_A vede k vazokonstrikci, hypertenzi a fibróze, aktivace renálních ET_B receptorů má natriuretický účinek. Avosentan je jen částečně ET_A selektivní, retence tekutin zřejmě souvisí s nežádoucí inhibicí ET_B receptoru.

Avosentan (a další antagonisté ET_A receptorů) tedy představují nadějný lék pro léčbu diabetické nefropatie, otázkou ale je zda je šance udržet velký antiproteinurický účinek a minimalizovat negativní vliv na retenci tekutin. Kromě vyšší ET_A selektivity a nižších dávek endotelinových antagonistů může být důležitá zvýšená opatrnost (vyloučení pacientů s chronickým srdečním selháním, monitorace tělesné hmotnosti a hemoglobinu, vynechání dalších léků, které mohou přispí-

Tabulka 1. Cíle léčby pacientů s diabetickou nefropatií

Renoprotekce
1. Dobrá metabolická kontrola diabetu: glykovaný HbA1c < 5,3% snižuje riziko vzniku mikroalbuminurie a riziko progresu mikroalbuminurie do proteinurie, u pacientů s renální insuficiencí je kontraindikován metformin a deriváty sulfonylurey s převážně renální eliminací
2. Cílový krevní tlak 130/80 – tohoto cíle lze u diabetu 2. typu obvykle dosáhnout pouze kombinací několika antihypertenziv, včetně diuretik
3. Inhibice systému renin-angiotenzin – inhibitory ACE a antagonisté angiotenzinu snižují albuminurii a riziko progresu renální insuficience, albuminurii lze u diabetiků 2. typu léčených maximální dávkou antagonisty angiotenzinu dále snížit přidáním přímého inhibitoru reninu aliskirenu
Kardioprotekce
1. Dlouhodobá dobrá metabolická kontrola diabetu: glykovaný HbA1c < 5,3% může mít kardioprotektivní účinek zejména u pacientů s kratším trváním diabetu, bez kardiovaskulárního onemocnění, s delším předpokládaným dožitím, u pacientů s dlouhotrvajícím trvajícím diabetem, anamnézou těžkých hypoglykemií, pokročilými makrovaskulárními komplikacemi diabetu a limitovaným dožitím se snížením glykovaného HbA1c na hodnoty nižší než 5,3% nedoporučuje
2. Cílový krevní tlak 130/80 – u pacientů s dlouhotrvajícím diabetem 2. typu se snížení hodnot krevního tlaku pod 120/70 nedoporučuje
3. Inhibice systému renin-angiotenzin – Inhibice systému renin-angiotenzin má u pacientů s diabetickou nefropatií příznivý účinek na riziko srdečního selhání, vliv na riziko infarktu myokardu je nejistý
4. Hypolipidemická léčba – cílový LDL-cholesterol 2,6 mmol/l, prvním lékem volby jsou statiny, kombinace nižší dávky statinu s ezetimibem může být výhodná u pacientů se sníženou renální funkcí (nižší riziko statiny indukované myotoxicity)
5. Antiagregační léčba

Tabulka 2. Kdy má být u pacienta s diabetem konzultován nefrolog?

1. vždy u netypického průběhu diabetické nefropatie:
a) náhlý prudký vzestup proteinurie do nefrotických hodnot – indikována renální biopsie k vyloučení glomerulonefritidy (nejčasněji membranózní nefropatie) – terapií lze navodit remisi nefrotického syndromu
b) opakovaný průkaz erytrocyturie – může být indikována renální biopsie (je-li erytrocyturie glomerulární) nebo urologické vyšetření (je-li erytrocyturie neglomerulární)
c) vzestup sérového kreatininu u pacientů s negativní proteinurií (i při dobré kontrole krevního tlaku může jít o stenózu renální tepny, při rychlém zhoršování renální funkce je indikována revaskularizace)
2. nejpozději při vzestupu sérového kreatininu nad 170 μmol/l u mužů a 150 μmol/l u žen:
a) akcentace renoprotektivní léčby (např. přidání přímého inhibitoru reninu)
b) včasná léčba komplikací chronické renální insuficience (např. kostní choroby, anémie)
c) včasná příprava na náhradu funkce ledvin (možnost výběru metody: hemodialýza, peritoneální dialýza, transplantace ledvin)

vat k retenci tekutin, jako jsou antagonisté kalcia a glitazony) a také omezení sodíku v dietě a léčba diuretiky. Zda má léčba antagonisty endotelinu místo v léčbě diabetické a jiných nediabetických neuropatií ale ukáže teprve další klinické studie.

Závěry

Albuminurie je u pacientů s diabetem prediktorem zvýšené kardiovaskulární morbidity a mortality a zvýšeného rizika vývoje terminálního selhání ledvin. Podávání antagonistů angiotenzinu (či inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu) snižuje riziko progresu diabetické nefropatie jen asi o 25–30%. Kombinace antagonistů angiotenzinu a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu nemá větší antiproteinurický účinek než podání kteréhokoli z těchto léků v monoterapii. Další pokles albuminurie lze u pacientů léčených

maximální dávkou antagonistů angiotenzinu dosáhnout přidáním přímého inhibitoru reninu aliskirenu. Albuminurii významně snižují také antagonisté endotelinu, jejich klinické použití je ale zatím limitováno vývojem retence tekutin.

Ovlivnění vysokého kardiovaskulárního rizika pacientů s diabetickou nefropatií může být obtížné a zahrnuje mj. kombinaci dobré metabolické kontroly, dobré kontroly krevního tlaku a léčby statiny.

Literatura

1. Nelson RG, Tuttle KR. The new KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD. *Blood Purif.*, 2007; 25: 112–114.
2. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 162–172.

3. UK Prospective Diabetes Study: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998; 352: 854–865.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 1577–1589.
5. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 1618–1620.
6. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia*, 2009; 52: 1219–1226.
7. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*, 2009; 32: 187–192.
8. UK Prospective Diabetes Study: Tight blood pressure control and the risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit. Med. J.*, 1998; 317: 703–713.
9. ADVANCE Collaborative Group. Effect of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): *Lancet*, 2007; 829–840.
10. Berl T, et al. Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542–549.
11. Bakris GL, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555–1565.
12. 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; 18: 1540–1546.
13. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care*, 2006; 29: 595–600.
14. Parving HH, Lehnert H, Brochner-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.
15. 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.
16. 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.
17. Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a posthoc analysis of combined RENAAL and IDNT trials. *Eur. Heart J.*, 2011; doi: 10.1093/eurheartj/ehr017.
18. Bakris GL, Ruilope 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.
19. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre randomized double-blind controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 547–553.
20. 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.
21. Ingelfinger JL. Aliskiren and dual therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 2503–2505.

22. Fisher ND, Hollenberg NK. Unprecedented renal responses to direct blockade of the renin-angiotensin systém with aliskiren, a novel renin inhibitor. *Circulation*, 2007; 116(Suppl II): 556.
23. Feldman DL, Jin L, Xuan H, et al. Effect of the direct renin inhibitor (DRI) aliskiren on renal gene expression of profibrotic molecules in experimental hypertensive diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18: 168 A.
24. 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.
25. Mann JFE, Green D, Jamerson K, et al. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010; 21: 527–535.
26. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 7–22.
27. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin systém in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Brit. Med. J.*, 2000; 321: 1440–1444.
28. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009; 24: 1663–1671.
29. The ACCORD Study Group: Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.*, 2010; 362: 1575–1585.

Článek přijat redakcí: 27. 5. 2011

Článek přijat k publikaci: 7. 6. 2011



prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
vladimir.tesar@lf1.cuni.cz