

# Leczenie antagonistą receptora angiotensynowego w celu zapobiegania mikroalbuminurii?

Przegląd dokonany przez Johna R. White'a Jr., PA, PharmD

## Badanie

Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G, w imieniu autorów badania ROADMAP: Olmesartan for delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-917.

## Streszczenie

**Cel badania.** Mikroalbuminuria jest wskaźnikiem predykcynym chorób układu sercowo-naczyniowego, a także nefropatii cukrzycowej. To badanie zaprojektowano w celu ustalenia, czy stosowanie antagonisty receptora angiotensynowego (ARB) olmesartanu może zapobiec wystąpieniu mikroalbuminurii lub opóźnić jej pojawienie się u chorych na cukrzycę typu 2.

**Projekt i metody.** Badanie było randomizowane wieloosrodkowe kontrolowane z podwójnie ślełą próbą, w którym uczestniczyło 4447 chorych na cukrzycę typu 2. Badani byli w wieku 18-75 lat i na początku próby klinicznej charakteryzowali się prawidłowym wydalaniem albumin z moczem (normoalbuminurią). Randomizowano ich losowo do podawania placebo lub olmesartanu w dawce 40 mg/24 h, a mediana czasu leczenia wyniosła 3,2 roku.

Podczas próby klinicznej u chorych obniżano ciśnienie tętnicze do wartości <130/90 mm Hg, stosując konwencjonalne leki hipotensyjne (z wyłączeniem inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę [ACE], ARB oraz antagonistów aldosteronu – z wyjątkiem olmesartanu stosowanego w grupie aktywnego leczenia). Chorych przyjmujących inhibitory ACE lub ARB w ciągu poprzedzających 6 miesięcy wyłączano z badania. Ciśnienie tętnicze mierzono podczas każdej wizyty kontrolnej za pomocą automatycznego urządzenia. Za wartość ciśnienia przyjmowano średnią z trzech pomiarów wykonanych w odstępach 3 minut.

Głównym ocenianym parametrem był czas do pierwszego wystąpienia mikroalbuminurii. Mocz badano, dokonując oznaczeń metodą o zweryfikowanej wartości w porannych próbkach. Mikroalbuminurię zdefiniowano w tej próbie klinicznej jako stosunek stężenia albumin do stężenia kreaty-

niny w moczu wynoszący >35 mg/g u kobiet oraz >25 mg/g u mężczyzn. Każdy nowy nieprawidłowy stosunek stężenia albumin do stężenia kreatyniny w moczu potwierdzano kolejnym wynikiem wskazującym na mikroalbuminurię (w co najmniej jednym z dwóch oznaczeń) w ciągu 2 tygodni od pierwszego nieprawidłowego wyniku. Chorzy z potwierdzoną mikroalbuminurią przechodzili do otwartego ramienia badania i byli leczeni olmesartanem w dawce 40 mg/24 h.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: 1) wszystkie powikłania sercowo-naczyniowe, 2) zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 3) incydenty nerkowe.

Mediana czasu obserwacji w tej próbie klinicznej wyniosła 3,2 roku. Średnia wartość hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) wynosiła 7,7%, a średni czas trwania cukrzycy 6,1 roku. Spośród chorych włączonych do tej próby klinicznej u 67,7% występowały cztery czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, a u ponad 97% co najmniej dwa oprócz cukrzycy.

**Wyniki.** Ciśnienie tętnicze: średnie ciśnienie tętnicze w trakcie obserwacji wyniosło 128,7/76,2 mm Hg w grupie placebo oraz 125,7/74,3 w grupie aktywnego leczenia. W przybliżeniu 80% chorych w grupie aktywnego leczenia oraz 71% w grupie placebo osiągnęło po 48 miesiącach docelowe ciśnienie tętnicze (<130/90 mm Hg).

Główny oceniany parametr: w podwójnie ślepej fazie próby klinicznej mikroalbuminuria wystąpiła u 178 spośród 2160 badanych (8,2%) w grupie olmesartanu w porównaniu z 210 spośród 2139 (9,8%) w grupie placebo. Mediana czasu do wystąpienia mikroalbuminurii wyniosła 722 dni w grupie olmesartanu oraz 576 dni w grupie placebo. Czas do wystąpienia mikroalbuminurii (główny oceniany parametr) był o 23% dłuższy w grupie olmesartanu (iloraz zagrożeń [hazard ratio, HR] wystąpienia mikroalbuminurii 0,77, 95% przedział ufności [PU] 0,63-0,94,  $p=0,01$ ). Po uwzględnieniu małych początkowych różnic wskaźnika masy ciała, skurczowego ciśnienia tętniczego oraz stężenia cholesterolu HDL i triglicerydów uzyskano podobną wartość HR wynoszącą 0,75 (95% PU 0,62-0,92,  $p=0,006$ ).

Drugorzędowe punkty końcowe: w grupie olmesartanu stwierdzono nieco większe zmniejszenie średniej filtracji kłębuszkowej (z 85 do 80,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) w porównaniu z grupą placebo (z 84,7 do 83,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ta różnica była istotna statystycznie (zmiany w stosunku do wartości początkowych:  $p < 0,001$  dla różnicy między grupami).

Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy stwierdzono u 23 chorych (około 1%) w każdej grupie. Schyłkowa niewy-

*John R. White Jr., PA, PharmD, jest profesorem i tymczasowym kierownikiem Department of Pharmacotherapy w College of Pharmacy na Washington State University w Spokane, a także zastępcą redaktora naczelnego czasopisma Clinical Diabetes.*

dolność nerek nie wystąpiła u żadnego badanego ani w jednej, ani w drugiej grupie.

Wskaźnik chorych, u których wystąpił złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz powikłania sercowe, był podobny w obu grupach: 4,3% w grupie olmesartanu i 4,2% w grupie placebo. Umieralność z dowolnej przyczyny wyniosła 1,2% (26 zgonów) w grupie olmesartanu i 0,7% (15 zgonów) w grupie placebo ( $p=0,10$ ). Natomiast liczba samych zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była istotnie statystycznie większa w grupie olmesartanu niż w grupie placebo (odpowiednio 15 vs 3,  $p=0,01$ ). Różnica ta wynikała głównie z częstszego występowania zawałów mięśnia sercowego (5 vs 0) i nagłych zgonów sercowych (7 vs 1) w grupie olmesartanu w porównaniu z grupą placebo.

Zdarzenia niepożądane: łączna liczba zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 15,2% badanych w grupie placebo i 15% w grupie olmesartanu. Statystycznie istotną różnicę stwierdzono dla zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem (11,4% w grupie olmesartanu vs 7,5% w grupie placebo,  $p < 0,001$ ). Ta różnica wynikała głównie ze znacznie częstszego występowania nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego (58 vs 6 incydentów,  $p < 0,001$ ) i zawrotów głowy (103 vs 61 incydentów,  $p=0,001$ ) w grupie olmesartanu w porównaniu z grupą placebo. Liczba chorych, których wycofano z badania z powodu objawowego spadku ciśnienia tętniczego, była większa w grupie olmesartanu ( $n=10$ ) niż w grupie placebo ( $n=1$ ).

**Wniosek.** Na podstawie tej próby klinicznej autorzy doszli do wniosku, że olmesartan wydłuża czas do wystąpienia mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 2 nawet w warunkach doskonałej kontroli ciśnienia tętniczego.

## Komentarz

Kwestia, którą oceniano w tym badaniu, jest ważna. Czy powinniśmy profilaktycznie leczyć chorych na cukrzycę typu 2 za pomocą ARB, aby opóźnić wystąpienie mikroalbuminurii? Oczywiście implikacja jest taka, że jeśli będziemy mogli opóźnić wystąpienie mikroalbuminurii, to być może uda się również opóźnić postęp nefropatii do stadium schyłkowej niewydolności nerek lub też w ogóle zapobiec progresji choroby do tego stadium.

Rozumując dalej tym torem, można stwierdzić, że być może ten sposób farmakoterapii mógłby również wiązać się z poprawą sercowo-naczyniowych wyników leczenia. Ta druga hipoteza, choć z pozoru logiczna, opiera się na niekoniecznie słusznym założeniu, że jeśli będziemy leczyć jeden ze wskaźników prognostycznych choroby układu sercowo-naczyniowego (mikroalbuminurię), to ograniczymy występowanie tego powikłania.

Dotychczas w innych badaniach dość trudno było odróżnić wpływ, jaki na sercowo-naczyniowe wyniki leczenia miało obniżenie ciśnienia tętniczego, od wpływu zmniejszenia mikroalbuminurii oraz inne pleotropowe rezultaty modulowania aktywności układu renina-angiotensyna. W programie badawczym Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) oraz w przeprowadzonym w ramach tego programu badaniu

Micro-HOPE wykazano jednak, że stosowanie inhibitora ACE ramiprylu wiązało się z poprawą sercowo-naczyniowych wyników leczenia, w tym zmniejszeniem częstości występowania zawałów mięśnia sercowego, udarów mózgu i zgonów wśród chorych na cukrzycę.<sup>1</sup>

Nefropatia cukrzycowa występuje u 20-40% chorych na cukrzycę i jest główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek.<sup>2</sup> Wykazano, że utrzymująca się mikroalbuminuria jest wskaźnikiem rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2. Ponadto mikroalbuminuria jest uznanym wskaźnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.<sup>3</sup> Nie ulega wątpliwości, że hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna przynosi korzyści w postaci spowolnienia progresji nefropatii u chorych z dającą się wykazać mikroalbuminurią. American Diabetes Association (ADA) jednoznacznie zaleca hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna (za pomocą inhibitorów ACE i ARB) u chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią, z wyjątkiem kobiet w ciąży.<sup>2</sup>

W badaniu Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT)<sup>4</sup> stwierdzono, że stosowanie inhibitora ACE trandolaprylu u chorych na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2 i z prawidłowym wydalaniem albumin z moczem wiązało się z ograniczeniem rozwoju nefropatii cukrzycowej. W tym badaniu wykazano również, że ten wynik nie był poprawiany przez dołączenie do leczenia antagonisty wapnia nienależącego do grupy pochodnych dihydropirydyny.

Wykazano, że ARB mogą zmniejszać szybkość progresji od stadium mikroalbuminurii do makroalbuminurii i schyłkowej niewydolności nerek u chorych na cukrzycę typu 2,<sup>5-7</sup> z czego wynikają wyżej wspomniane zalecenia ADA. W przypadku jednego ARB, kandesartanu, nie wykazano jednak działania chroniącego przed wystąpieniem mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i prawidłowym wydalaniem albumin z moczem.<sup>8</sup>

Chociaż w tym badaniu wykazano, że stosowanie ARB olmesartanu wiązało się z opóźnieniem pojawienia się mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 2, działanie to nie było zbyt silne (średnia różnica czasu do wystąpienia mikroalbuminurii wyniosła mniej niż 5 miesięcy). Dodatkowo obawy budzi statystycznie istotnie większa liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie olmesartanu, chociaż mógł to być przypadkowy wynik.

Jest za wcześnie, aby zalecać stosowanie ARB w celu zapobiegania mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Najrozsądniejszą i przynoszącą najwięcej korzyści strategią jest zwracanie u takich chorych uwagi na kontrolę glikemii i ciśnienia tętniczego oraz wykonywanie u nich corocznych przesiewowych badań w kierunku mikroalbuminurii, a w przypadku jej stwierdzenia zastosowanie leczenia inhibitorem ACE lub ARB.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From Clinical Diabetes Vol. 30, No. 1, 2012, p. 20. Angiotensin Receptor Blocker to Prevent Microalbuminuria? Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo na str. 32