

D.L. Jennings<sup>1</sup>, J.S. Kalus<sup>1, 2</sup>, C.I. Coleman<sup>3, 4</sup>, C. Manierski<sup>2, 5</sup>, J. Yee<sup>5</sup><sup>1</sup>Wayne State University, Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences, Detroit, MI, Stany Zjednoczone<sup>2</sup>Henry Ford Hospital, Departments of Pharmacy Services, Detroit, MI, Stany Zjednoczone<sup>3</sup>University of Connecticut, School of Pharmacy, Storrs, CT, Stany Zjednoczone<sup>4</sup>Hartford Hospital, Department of Pharmacy, Hartford, CT, Stany Zjednoczone<sup>5</sup>Nephrology and Hypertension, Detroit, MI, Stany Zjednoczone

# Skojarzone leczenie nefropatii cukrzycowej inhibitorami ACE i lekami blokującymi receptor angiotensyny — metaanaliza

## Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy — a meta-analysis

Porzdukowano za zgodą z: *Diabetic Medicine* 2007; 24: 486–493

### ABSTRACT

**AIMS.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs) prevent the progression of diabetic nephropathy (DN). Studies suggest that combination renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)-inhibiting therapy provides additive benefit in DN. However, these studies are small in size. We performed a meta-analysis of studies investigating combination therapy for DN.

**METHODS.** Studies were identified through a search of MEDLINE, EMBASE, CINAHL and the Cochrane Database. All trials involving combined ACEI and ARB for slowing progression of DN were included. The primary end point was 24-h urinary protein excretion. Blood pressure, serum potassium and glomerular filtration rate (GFR) were secondary end points.

**RESULTS.** In the 10 included trials, 156 patients received ACEI + ARB and 159 received ACEI only. Most studies were 8–12 weeks in duration. Proteinuria was reduced with ACEI + ARB ( $p = 0.01$ ). This was associ-

ated with significant statistical heterogeneity ( $p = 0.005$ ). ACEI + ARB was associated with a reduction in GFR [3.87 ml/min (7.32–0.42);  $p = 0.03$ ] and a trend towards an increase in serum creatinine (6.86  $\mu\text{mol/l}$  95% CI: –0.76–13.73;  $p = 0.09$ ). Potassium was increased by 0.2 (0.08–0.32) mmol/l ( $p < 0.01$ ) with ACEI + ARB. Systolic and diastolic blood pressure were reduced by 5.2 (2.1–8.4) mm Hg ( $p < 0.01$ ) and 5.3 (2.2–8.4) mm Hg ( $p < 0.01$ ), respectively.

**CONCLUSIONS.** This meta-analysis suggests that ACEI + ARB reduces 24-h proteinuria to a greater extent than ACEI alone. This benefit is associated with small effects on GFR, serum creatinine, potassium and blood pressure. These results should be interpreted cautiously as most of the included studies were of short duration and the few long-term studies (12 months) have not demonstrated benefit.

**Key words:** angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin-receptor blocker, combination therapy, diabetic nephropathy

Adres do korespondencji: Craig I. Coleman, PhD  
Assistant Professor of Pharmacy Practice  
University of Connecticut School of Pharmacy  
Director, Pharmacoeconomics and Outcomes Studies Group  
Hartford Hospital, 80 Seymour Street  
CB 309, Hartford, CT 06102–5037 USA  
e-mail: ccolema@harthosp.org  
*Diabetologia Praktyczna* 2007, tom 8, 6, 219–228  
Copyright © 2007 *Diabetes UK*  
Tłumaczenie: lek. Ewa Węgrzynowicz  
Wydanie polskie: VM Group, Grupa Via Medica

### STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i blokery receptora angiotensyny (ARB) zapobiegają progresji nefropatii cukrzycowej (DN). Wyniki badań sugerują, że połączenie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) i czynników hamujących działa addytywnie w procesie leczenia DN. Ponieważ badania te obejmowały niewielkie grupy chorych, au-

torzy niniejszej pracy przeprowadzili metaanalizę prób dotyczących leczenia skojarzonego DN.

**METODY.** Badania do metaanalizy wybrano na podstawie baz danych MEDLINE, EMBASE, CINAHL i Cochrane. Włączono wszystkie próby dotyczące skojarzonego leczenia za pomocą ACEI i ARB. Głównym punktem końcowym było dobowe wydalanie białka z moczem, a dodatkowe punkty końcowe obejmowały: wartości ciśnienia tętniczego, stężenia potasu we krwi i współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR).

**WYNIKI.** W 10 włączonych do analizy badaniach 156 chorych otrzymało ACEI i ARB, a 159 jedynie ACEI. Większość badań trwała 8–12 tygodni. U osób leczonych ACEI i ARB uzyskano zmniejszenie proteïnurii ( $p = 0,01$ ), co wiązało się ze znaczną statystyczną heterogenicznością ( $p = 0,005$ ). Terapia ACEI i ARB była związana ze zmniejszeniem GFR [3,87 ml/min (7,32–0,42);  $p = 0,03$ ] i tendencją do wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy (6,86 umol/l 95% CI –0,76–13,73;  $p = 0,09$ ). Stężenie potasu zwiększyło się o 0,2 (0,08–0,32) mmol/l ( $p < 0,01$ ) u chorych leczonych ACEI i ARB. Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi obniżyło się odpowiednio o 5,2 mm Hg (2,1–8,4) ( $p < 0,01$ ) i 5,3 mm Hg (2,2–8,4) ( $p < 0,01$ ).

**WNIOSKI.** Wyniki metaanalizy sugerują, że łączne stosowanie ACEI + ARB w większym stopniu zmniejsza 24-godzinne wydalanie białka z moczem niż przyjmowanie jedynie ACEI. Korzystne efekty terapii skojarzonej są wynikiem niewielkiego wpływu leków na GFR, stężenie kreatyniny i potasu w surowicy oraz ciśnienie tętnicze. Rezultaty te należy interpretować ostrożnie, ponieważ większość analizowanych badań charakteryzowała się krótkim czasem obserwacji, a w kilku długoterminowych próbach (12 miesięcy) nie wykazano korzystnego wpływu leczenia.

**Słowa kluczowe:** inhibitor konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny, leczenie skojarzone, nefropatia cukrzycowa

## Wstęp

Obecnie 18,2 milionów Amerykanów choruje na cukrzycę, czyli około 6,3% całej populacji [1]. Nefropatia cukrzycowa (DN, *diabetic nephropathy*) dotyczy 10–21% pacjentów z cukrzycą i stanowi główną przyczynę schyłkowej niewydolności nerek w Stanach Zjednoczonych (ok. 40% nowych przypadków) [2]. Charakterystycznym objawem DN jest mikroalbuminuria, która w przypadku niepodjęcia leczenia może prowadzić do jawnej proteïnurii,

postępującego pogorszenia funkcji nerek, a w konsekwencji — do ich niewydolności [3].

W randomizowanych badaniach jednoznacznie wykazano korzystny wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) [4–8] i leków blokujących receptor angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*) [9–11] na spowolnienie progresji DN u chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i typu 2. W wielu wytycznych uwzględniono wyniki tych badań. Na przykład *American Diabetes Association* zaleca stosowanie ACEI i ARB u wszystkich osób z mikroalbuminurią lub zaawansowaną nefropatią [12]. W zaleceniach *National Kidney Foundation* dotyczących nadciśnienia tętniczego i leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w przewlekłych schorzeniach nerek rekomenduje się stosowanie ACEI lub ARB u wszystkich pacjentów ze schorzeniami nerek w przebiegu cukrzycy, nie tylko u osób z nadciśnieniem tętniczym [13].

Mimo że w dostępnym piśmiennictwie wyraźnie uzasadniono podawanie ACEI lub ARB, rośnie zainteresowanie stosowaniem podwójnej blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin–angiotensin–aldosterone system*) w leczeniu DN. W pilotowym badaniu RESOLVD wykazano, że łączne stosowanie enalaprilu i kandesartanu spowodowało większe ograniczenie przebudowy lewej komory oraz sekrecji neurohormonów RAAS niż leczenie tylko jednym z tych preparatów [14]. Stwierdzono, że monoterapia lekiem hamującym RAAS powoduje niecałkowitą blokadę tego układu, zjawisko powszechnie nazywane „ucieczką ACE” („ACE escape”). Stanowi ono podstawę skojarzonego leczenia chorób związanych z RAAS, takich jak DN, za pomocą ACEI i ARB, niemniej w badaniu RESOLVD nie rozpatrywano tego punktu końcowego.

W kilku badaniach analizowano rolę skojarzonego leczenia DN z użyciem ACEI lub ARB [15–27]. Mimo że potwierdzono w nich korzystny wpływ takiej terapii, wszystkie (poza jednym) obejmowały małą grupę chorych ( $\leq 24$  osoby). Dlatego niewiele wiadomo na temat roli podwójnej blokady RAAS u pacjentów z DN. Celem niniejszej metaanalizy jest zebranie wyników tych niewielkich badań w celu lepszego zrozumienia roli podwójnego działania antagonistycznego angiotensyny II w leczeniu nefropatii cukrzycowej.

## Metody

### Identyfikacja i selekcja badań

W celu identyfikacji wszystkich badań opublikowanych w języku angielskim, dotyczących leczenia

skojarzonego DN z użyciem ACEI i ARB, przeanalizowano bazę danych MEDLINE (styczeń 1966 r. – maj 2006 r.), EMBASE (1980 r. – maj 2006 r.) i CINAHL (1982 r. – maj 2006 r.). Wykorzystano tytuły medycznych opracowań wraz z podtytułami i użyto słów kluczowych, takich jak „inhibitor ACE, bloker receptorów angiotensyny, terapia skojarzona, nefropatia cukrzycowa” jako parametrów poszukiwania. Ponadto zidentyfikowano prace wymienione w piśmiennictwie w oryginalnych manuskryptach i artykułach przeglądowych. Przeanalizowano również bazę przeglądów systematycznych Cochrane’a. Włączono wszystkie randomizowane badania z grupą kontrolną przeprowadzone w układzie równoległym oraz próby przekrojowe porównujące ACEI lub ARB z połączeniem obu preparatów w leczeniu DN. Warunkiem włączenia badania do metaanalizy była również dostępność danych dotyczących dobowego wydalania białka z moczem.

### Wyniki i analiza statystyczna

Wyniki zbiorcze i charakterystykę każdego z badań przedstawiono w formie tabeli. Głównym punktem końcowym, który podlegał analizie, była zmiana dobowego wydalania białka z moczem dla ACEI w monoterapii lub w połączeniu z ARB. Procentowa redukcja wydalania białka również stanowiła przedmiot dodatkowych obserwacji. Ponadto w celu oceny bezpieczeństwa stosowania podwójnej blokady RAAS przeanalizowano wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, stężenia kreatyniny i potasu w surowicy oraz współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*).

Średnią ważoną różnic obliczono za pomocą programu RevMan 4.2.7 [28], wykorzystując model losowy (metodologia DerSimonian i Laird). Statystyczną heterogeniczność, występującą w przypadku istotnej zmienności w wynikach badań włączonych do metaanalizy, oceniano testem  $\chi^2$ . Istotną heterogeniczność zdefiniowano jako wartość  $p$  poniżej 0,1. Wykonano również analizę graficzną (*funnel plot*) w celu oceny ewentualnej stronniczości publikacji.

Aby ustalić wpływ klinicznej heterogeniczności włączonych badań na wyniki metaanalizy, przeprowadzono analizę w podgrupach. Badano wpływ dawki stosowanego leku, typu cukrzycy, zmian wartości skurczowego ciśnienia tętniczego i wyjściowego poziomu proteinurii. Przeprowadzono analizę czułości w celu ustalenia mocy analizy. Jedną z analiz przeprowadzono po wykluczeniu wszystkich nierandomizowanych i niezaślepienych badań.

W innej analizie wyłączono dwa badania, których projekt znacznie różnił się od pozostałych [23, 25].

## Wyniki

### Badania i pacjenci

Zidentyfikowano 10 badań spełniających kryteria włączenia (tab. 1), z których 9 stanowiły próby przekrojowe. Z analizy wyłączono 3 badania, ponieważ nie oceniano w nich dobowego wydalania białka z moczem [15, 27, 29]. W 2 innych badaniach, z których jedno włączono, a drugie wyłączono z tej analizy, połączono grupy pacjentów z nefropatią cukrzycową i niecukrzycową [21, 26]. W badaniu, które zakwalifikowano do analizy, wyniki przedstawiono oddzielnie dla obu grup, co pozwoliło na wydzielenie danych dotyczących chorych na cukrzycę [21]. Drugie badanie wyłączono, ponieważ dane 4 pacjentów bez cukrzycy przedstawiono łącznie z informacjami o chorych na cukrzycę [26]. W analizie graficznej (*funnel plot*) wskazano, że nie można wykluczyć stronniczości publikacji (nie przedstawiono danych). Wyjściową charakterystykę badanych przedstawiono w tabeli 1.

W końcowej analizie 156 spośród 159 chorych poddano terapii skojarzonej, a 159 w leczeniu kontrolnym (jedynie ACEI). W 5 spośród 10 badań przedstawiono szczegółowe kryteria wyłączenia, zawierające przeciwwskazania do stosowania ACEI lub ARB, wartości stężenia potasu w surowicy wyższe niż 4,6 mmol/l i skurczowego ciśnienia tętniczego niższe niż 100 mm Hg lub GFR poniżej 30 ml/min. Wyjściowe wartości ciśnienia były dostępne w 8 z 10 badań; populację 6 spośród tych 8 badań stanowiły osoby z nadciśnieniem tętniczym. Większość badań trwała 8–12 tygodni.

### Analiza ilościowa

**Punkt końcowy badania dotyczący skuteczności.** W metaanalizie 10 badań wykazano zmniejszenie dobowej proteinurii ( $p = 0,01$ , ryc. 1), która wiązała się ze statystyczną heterogenicznością między badaniami ( $p < 0,005$ ).

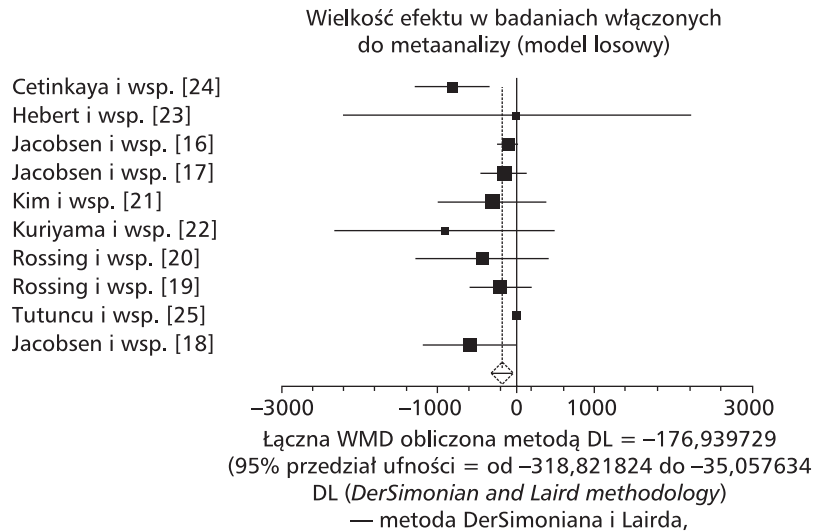
W analizie podgrupy efektu dawki leków stosowanych w poszczególnych badaniach wydzielono dwie grupy — w jednej z nich ARB dodano do maksymalnych dawek ACEI [17, 19], a w drugiej ARB włączono do submaksymalnych dawek ACEI (ryc. 2a) [16, 18, 20–25]. W podgrupie przyjmującej maksymalną dawkę leku wykazano jedynie tendencję wystąpienia korzyści ( $p = 0,17$ ), podczas gdy w analizie 8 badań z zastosowaniem submaksymalnej dawki stwierdzono korzystne działanie preparatu ( $p = 0,03$ ).

Tabela 1. Porównanie badań dotyczących leczenia skojarzonego układu renina-angiotensyna-aldosteron w nefropatii cukrzycowej

Badanie	Metoda	Populacja	Dane demograficzne	Leczenie skojarzone	Grupa kontrolna	Wydalanie albumin	Włączenie badania
Jacobsen i wsp. [18]	R, DB, PC, CO, 8 tygodni w każdej grupie	19 pacjentów z DM typu 1, HTN i proteinurią	Wiek: 45 ± 10 lat Mężczyźni: 81% DM: 29 ± 8 lat DN: 10 ± 5 lat CCB: 48%	Irbesartan 300 mg/dz. + lisinopril 20 mg, enalapril 20 mg lub kaptopril 100 mg/dz. Walsartan 80 mg/dz. + benazepril 20 mg/dz. DN: 10 ± 6 lat CCB: NR	Placebo + lisinopril 20 mg, enalapril 20 mg lub kaptopril 100 mg/dz. Placebo albo walsartan 80 mg/dz. lub benazepril 20 mg/dz.	Wyjściowo: 1866 ± 934 Control-Post: 1574 ± 1079 Combo-Post: 996 ± 801 p < 0,001	Tak
Jacobsen i wsp. [16]	R, DB, PC, CO, 8 tygodni w każdej grupie	18 pacjentów rasy białej z DM typu 1 i proteinurią	Wiek: 43 ± 7 lat Mężczyźni: 72% DM: 30 ± 7 lat DN: 10 ± 6 lat CCB: NR	Walsartan 80 mg/dz. + benazepril 20 mg/dz. DN: 10 ± 6 lat CCB: NR	Placebo albo walsartan 80 mg/dz. lub benazepril 20 mg/dz.	Wyjściowo: 701 ± 554 Control-Post: 239 ± 192 Combo-Post: 138 ± 127 p < 0,01	Tak
Jacobsen i wsp. [17]	R, DB, PC, CO, 8 tygodni w każdej grupie	24 pacjentów z DM typu 1 i proteinurią	Wiek: 42 ± 9 lat Mężczyźni: 71% DM: 31 ± 9 lat DN: 13 ± 5 lat CCB: 25%	Irbesartan 300 mg/dz. + enalapril 40 mg/dz.	Placebo lub enalapril 40 mg/dz.	Wyjściowo: NR Control-Post: 519 ± 559 Combo-Post: 373 ± 497 p < 0,001	Tak
Rossing i wsp. [20]	R, DB, PC, CO, 8 tygodni w każdej grupie	17 pacjentów z DM typu 2, HTN i proteinurią	Wiek: 58 ± 8 lat Mężczyźni: 76% DM: 13 ± 6 lat DN: 8 ± 5 lat CCB: 65%	Kandesartan 8 mg/dz. + lisinopril 20 mg, enalapril 20 mg lub kaptopril 100 mg/dz.	Placebo + lisinopril 20 mg, enalapril 20 mg lub kaptopril 100 mg/dz.	Wyjściowo: 1764 ± 1383 Control-Post: 1764 ± 1383 Combo-Post: 1334 ± 1165 p < 0,036	Tak
Rossing i wsp. [19]	R, DB, PC, CO, 8 tygodni w każdej grupie	20 pacjentów rasy białej z DM typu 2, HTN i proteinurią	Wiek: 62 ± 8 lat Mężczyźni: 85% DM: 15 ± 8 lat DN: NR CCB: 65%	Kandesartan 16 mg/dz. + lisinopril 40 mg, enalapril 40 mg lub kaptopril 150 mg/dz.	Placebo + lisinopril 40 mg, enalapril 40 mg lub kaptopril 150 mg/dz.	Wyjściowo: NR Control-Post: 706 ± 635 Combo-Post: 508 ± 617 p < 0,001	Tak
Kim i wsp. [21]	R, DB, PC, CO, 12 tygodni w każdej grupie	22 pacjentów z DM typu 2 i proteinurią	Wiek: 43 ± 19 lat Mężczyźni: 59% DM: NR DN: NR CCB: 88%	Kandesartan 4 mg/dz. + ramipril 5-7,5 mg/dz.	Placebo + ramipril 5-7,5 mg/dz.	Wyjściowo: 4000 ± 1400 Control-Post: 4100 ± 1407 Combo-Post: 3800 ± 938 p < NS	Tak
Kuriyama i wsp. [22]	CO, 12 tygodni w każdej grupie	9 pacjentów z DM typu 2, HTN, proteinurią i CKD	Wiek: 50 ± 10 lat Mężczyźni: 44% DM: NR DN: NR CCB: NR	Kandesartan 4 mg/dz. + temocapril 2 mg/dz.	Temocapril 2 mg/dz.	Wyjściowo: 4300 ± 1800 Control-Post: 3500 ± 1700 Combo-Post: 2600 ± 1300 p < 0,01	Tak

Badanie	Metoda	Populacja	Dane demograficzne	Leczenie skojarzone	Grupa kontrolna	Wydalanie albumin	Włączenie badania
Hebert i wsp. [23]	CO, 1 tydzień w każdej grupie	7 pacjentów z DM typu 1 i typu 2 oraz proteinurią	Wiek: 59 ± 16 lat Mężczyźni: 57% DM: NR DN: NR CCB: 57%	Losartan 50–100 mg/dz. + kaptopril 100–150 mg, enalapril 10–20 mg, lisinopril 10 mg lub fosinopril 20 mg/dz.	Kaptopril 100–150 mg, enalapril 10–20 mg, lisinopril 10 mg lub fosinopril 20 mg/dz.	Wyjściowo: 5970 ± 5580 Control-Post: 5300 ± 2100 Combo-Post: 5300 ± 2100 p = NR	Tak
Tutuncu i wsp. [25]	R, P, 12 miesięcy	22 pacjentów z DM typu 2 i proteinurią	Wiek: 54 ± 7 lat DM: 8 ± 6 lat DN: NR CCB: NR	Losartan 50 mg/dz. + enalapril 5 mg/dz.	Losartan 50 mg/dz. lub enalapril 5 mg/dz.	Control-Pre: 85,0 ± 31,3 Combo-Post: 35,4 ± 19,6 p = 0,0001 Combo-Pre: 102,0 ± 32,8 Combo-Post: 40,7 ± 29,5 p = 0,0003	Tak
Cetinkaya i wsp. [24]	R, CO, 12 tygodni w każdej grupie	8 pacjentów z DM typu 2, HTN i proteinurią	Wiek: 54 ± 8 lat Mężczyźni: 55% DM: NR DN: NR CCB: NR	Losartan 50 mg/dz. + enalapril 10 mg/dz.	Enalapril 10 mg/dz.	Wyjściowo: 4820 ± 1110 Control-Post: 3170 ± 690 Combo-Post: 2360 ± 400 p < 0,05	Tak
Morgensen i wsp. [15]	R, DB, P, 12 tygodni	199 pacjentów z HTN, DM typu 2, i mikroproteinurią	Wiek: 59,8 ± 9,2 lat Mężczyźni: 65% DM: 9,1 ± 7,5 lat DN: NR CCB: NR	Kandesartan 16 mg/dz + lisinopril 20 mg/dz. (67 pacjentów)	Kandesartan 16 mg/dz. (66 pacjentów) lub lisinopril 20 mg/dz. (64 pacjentów)	18% (od –20% do + 44%) wzrost wskaźnika albuminy/kreatynina p > 0,2	Nie
Agarwal i wsp. [26]	R, PC, CO, 4 tygodnie	16 pacjentów z HTN w każdej grupie i proteinurią > 1 g/d. (12 z DM)	Wiek: 53 ± 9 lat Mężczyźni: 88% DM: NR DN: NR CCB: NR	Losartan 50 mg/dz. + lisinopril 40 mg/dz.	Placebo + lisinopril 40 mg/dz.	+1% (od –20% do + 28%) wzrost wydalania białka w moczu p = 0,89	Nie
Fujisawa i wsp. [27]	12 tygodni, obserwacyjnie	27 pacjentów z DM typu 2	Wiek: 62,4 ± 8,5 lat Mężczyźni: 55% DM: 14 ± 6,9 lat DN: NR CCB: NR	Kandesartan 4 mg/dz. + imidapril 5 mg/dz.	Kandesartan 8 mg/dz. lub imidapril 10 mg/dz.	34% (14–49%) obniżenie wskaźnika albuminy w moczu p = 0,003	Nie
Andersen i wsp. [29]	R, DB, P, 12 miesięcy	75 pacjentów z DM typu 1 i typu 2 oraz HTN	Wiek: 54–56 ± 9 lat Mężczyźni: 75% DM: 11 lat DN: NR CCB: 23%	Lisinopril 20 mg/dz. + kandesartan 16 mg/dz.	Lisinopril 40 mg/dz.		

BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze; CCB (calcium channel blocker) — antagonista wapnia; CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; CO (crossover) — badanie przekrojowe; DB (double-blind) — badanie metodą podwójnie ślepej próby; DM (diabetes mellitus) — cukrzyca; DN (diabetic nephropathy) — nefropatia cukrzycowa; HTN (hypertention) — nadciśnienie tętnicze; NR (not reported) — nie podano; P (parallel) — badanie równoległe; PC (placebo controlled) — grupa kontrolna przyjmująca placebo; R (randomized) — badanie randomizowane; Control-Post — wartości w grupie kontrolnej po zakończeniu terapii; Combo-Post — wartości w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu po zakończeniu terapii; Control-Pre — wartości w grupie kontrolnej przed zakończeniem terapii; Combo-Pre — wartości w grupie leczonej przed zakończeniem terapii



**Rycina 1.** Końcowe wyniki metaanalizy. Czarny prostokąt oznacza średnią ważoną różnic (WMD, *weighted mean difference*), \* $p = 0,005$  — statystyczną heterogeniczność, zaś \*\* $p = 0,01$  — całkowitą zmienną

Porównując podgrupy, w których dane osób z cukrzycą typu 1 [16–18] i typu 2 [19–25] analizowano oddzielnie, zanotowano tendencję korzystnego działania terapii skojarzonej zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2 ( $p = 0,06$  dla obydwu podgrup; ryc. 2b).

W celu ustalenia wpływu wyjściowego poziomu proteinurii przeanalizowano procentową redukcję wydalania białka w moczu (w 5 z włączonych badań) [16–20]. W tej analizie wykazano dodatkowe, 39,4-procentowe [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) = 9,3–69,5%;  $p = 0,010$ ] zmniejszenie wydalania białka z moczem u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu. Aby potwierdzić powyższy wynik, przeanalizowano również dane dotyczące podgrupy. Kryterium podziału stanowił wyjściowy poziom proteinurii w moczu. Korzystny wpływ leczenia skojarzonego okazał się tym mniejszy, im niższy był poziom wyjściowej proteinurii (ryc. 2c).

W ostatecznej analizie podgrup oceniono wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego na poziom proteinurii. Kryterium podziału na podgrupy stanowiła średnia różnica ciśnienia skurczowego. Zmiana poziomu proteinurii była największa przy najwyższej redukcji ciśnienia, a najmniej wyrażona w przypadku niewielkiej redukcji ciśnienia lub przy jej braku (ryc. 2d).

**Analiza czułości.** Usunięcie nierandomizowanych badań bez podwójnie ślepej próby tylko w niewielkim stopniu wpłynęło na wyniki dotyczące głównego punktu końcowego ( $p = 0,007$ ); z kolei heterogeniczność została znacznie zredukowana ( $p = 0,67$ ). Usunięcie jednego badania, które nie miało charak-

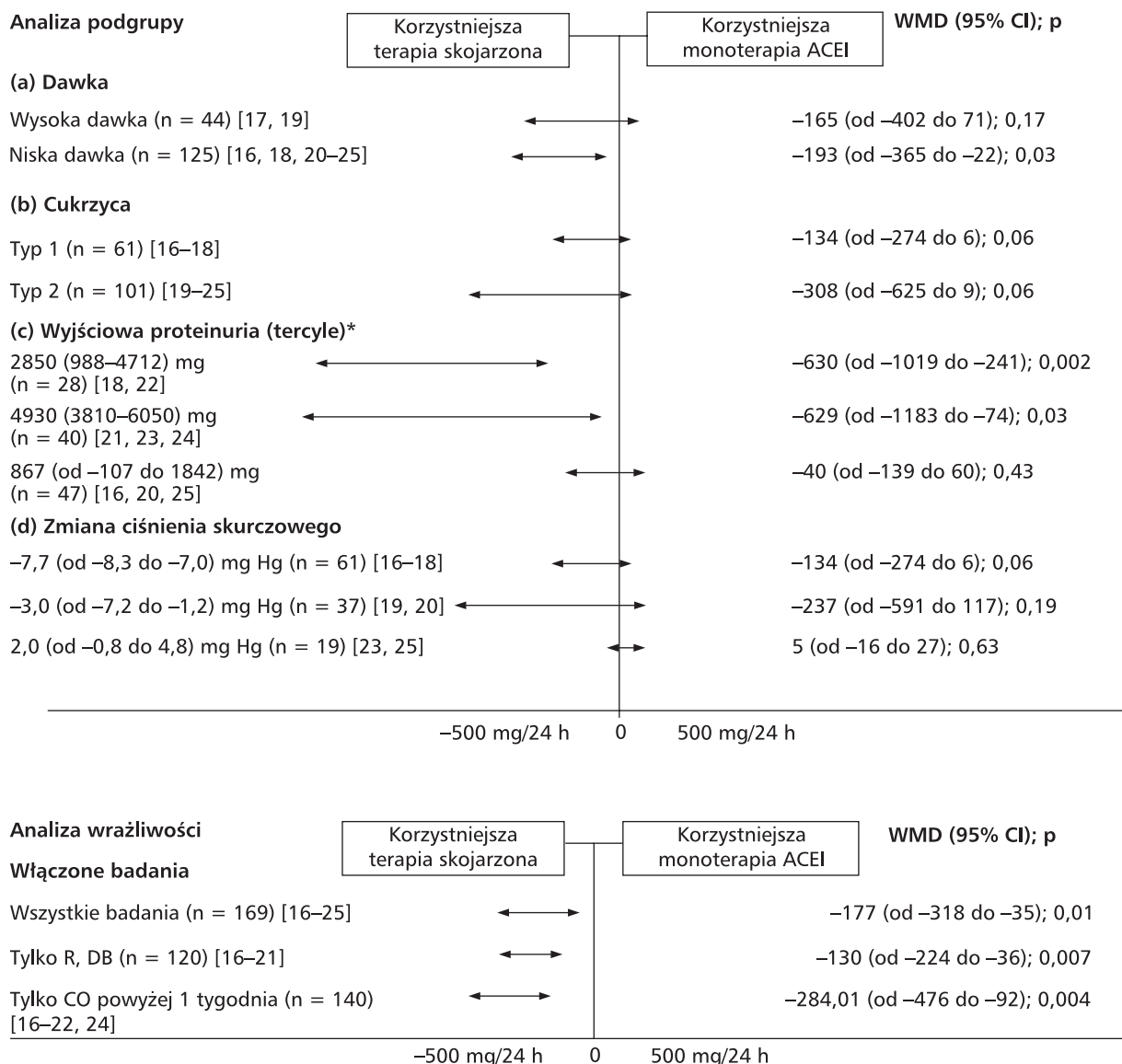
teru próby przekrojowej [25], oraz badania trwającego tylko 1 tydzień [23] miało niewielki wpływ na wyniki metaanalizy ( $p = 0,004$ ). Wyniki przedstawiono szczegółowo na rycinie 2.

**Punkt końcowy badania dotyczący skuteczności.** W analizie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego wykazano zmniejszenie obu parametrów. Średnia różnica wartości ciśnień wynosiła odpowiednio  $-5,2$  mm Hg (95% CI  $-8,4$ – $-2,1$ ;  $p < 0,01$ ) i  $-5,3$  mm Hg (95% CI  $-8,4$ – $-2,2$ ;  $p < 0,01$ ). Trzech badań nie włączono do tej analizy, ponieważ w 2 z nich ciśnienie przedstawiono jedynie jako średnie ciśnienie tętnicze, a w 1 wartości ciśnienia nie oznaczono u wszystkich chorych [21, 23, 24].

Podwójna blokada RAAS wiązała się ze średnim obniżeniem GFR o 3,87 ml/min (95% CI: 7,32– $-0,42$ ;  $p = 0,03$ ) [16–22] z tendencją do wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy (6,86 umol/l 95% CI: 0,76–13,73;  $p = 0,09$ ) [16–20, 22–24]. Stężenie potasu w surowicy zwiększyło się średnio o 0,2 mmol/l (95% CI 0,08–0,32;  $p < 0,01$ ) w grupie, w której stosowano leczenie skojarzone [16–23].

## Dyskusja

Patofizjologiczne podstawy podwójnej blokady RAAS są oparte na wielu szlakach powstawania angiotensyny II i aldosteronu. Poza ACE również inne enzymy, takie jak chymaza, mogą produkować angiotensynę II, co sugeruje niecałkowitą blokadę RAAS w przypadku stosowania ACE lub ARB w monoterapii [14, 30]. Uzupełniający mechanizm działania obu preparatów tłumaczy ich zdolność do synergistycznego wpływu antagonistycznego na RAAS.



**Rycina 2.** Graficzne przedstawienie analizy podgrup i analizy wrażliwości. Każda linia oznacza średnią ważoną różnicę WMD (*weighted mean difference*) [mg/d.] i 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) dla analizy. Linie przekraczające zero reprezentują analizę, w której nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między leczeniem skojarzonym i monoterapią inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitor*). Linie znajdujące się w całości na lewo od zera to analizy, w których terapia skojarzona była korzystniejsza; CO (*crossover*) — badanie przekrojowe; DB (*double blind*) — badanie metodą podwójnie ślepej próby; R (*randomized*) — badanie randomizowane; \*średni (95-procentowy przedział ufności) zgłoszony dla każdego tercyla

Na przykład zahamowanie ACE prowadzi do przedłużenia czasu półtrwania bradykininy, silnego wazodylatora, prawdopodobnie wpływającego ochronnie na nerki [31]. Blokery receptora angiotensyny nie wydłużają czasu półtrwania bradykinin. Mogą one dodatkowo eliminować szkodliwy efekt produkcji angiotensyny II poprzez szlaki niezależne od ACE, niecałkowicie hamowanej przez ACEI. Dlatego można przyjąć, że połączenie obu preparatów mogłoby mieć silniejsze działanie antagonistyczne na RAAS niż każdy z tych leków osobno.

Wyniki tej metaanalizy sugerują, że krótkie (większość badań trwało 8–12 tygodni) stosowanie terapii skojarzonej ACEI i ARB w większym stopniu obniża 24-godzinne wydalanie białka w moczu u chorych z DN niż podawanie jedynie inhibitorów ACE. Z powodu braku badań trwających dłużej niż 12 tygodni w tej metaanalizie nie oceniono skuteczności stosowania podwójnej blokady RAAS w dłuższym okresie. Leczenie skojarzone spowodowało statystycznie i klinicznie znamienne zmniejszenie GFR. Mogło to wynikać z obniżenia zarówno skurczowe-

go, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, co mogło spowodować upośledzenie perfuzji nerek. Czas trwania włączonych badań był relatywnie krótki, dlatego też obniżenie GFR mogło być przejściowe. Jednocześnie redukcja GFR o niemal 4 ml/min już po 2–3 miesiącach terapii dwoma lekami jest trochę zastanawiająca; powinno się ją uwzględnić, oceniając ryzyko i korzyści tej metody leczenia. W omawianej analizie również odnotowano statystycznie znamienne wzrost stężenia potasu w surowicy w grupie, w której zastosowano podwójną blokadę RAAS. Choć wzrost ten był niewielki i prawdopodobnie statystycznie nieistotny, jest on potencjalnie niekorzystnym czynnikiem tego sposobu terapii, zwłaszcza jeśli uwzględni się krótki czas trwania analizowanych badań. Należy podkreślić, że hiperkaliemia ( $K^+ > 5,0$  mmol/l) wystąpiła jedynie u 7 pacjentów [16–19, 21].

Dzięki badaniu COOPERATE ustalono rolę podwójnej blokady RAAS w spowalnianiu progresji nefropatii u pacjentów bez cukrzycy [32]. W próbie tej skojarzone leczenie losartanem i trandolapilem w porównaniu z terapią tylko jednym ze wspomnianych leków wywołało około 50-procentową redukcję tempa podwojenia stężenia kreatyniny we krwi lub rozwoju schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 3 lat. Populacja chorych ( $n = 263$ ) była większa, a czas obserwacji (3 lata) dłuższy niż w jakimkolwiek innym badaniu dotyczącym DN, włączonym do tej metaanalizy. Ponadto wykazano udoskonalenie zaakceptowanego klinicznego punktu końcowego, podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy lub rozwoju końcowej fazy choroby nerek zamiast proteïnurii. Podczas gdy badanie COOPERATE dostarczyło silnych dowodów potwierdzających skuteczność podwójnej blokady RAAS u pacjentów bez cukrzycy, niniejsza metaanaliza ujawnia potrzebę przeprowadzenia kolejnych prób dotyczących tej metody leczenia u chorych z nefropatią cukrzycową.

Niniejsza analiza jest ograniczona jakością badań możliwych do włączenia, ponieważ były one stosunkowo małe, a także krótkotrwałe, heterogeniczne pod względem projektu, populacji pacjentów i leczenia oraz oceniały jedynie wydzielenie albumin lub kreatyniny, zamiast bardziej istotnych klinicznych punktów końcowych (podwojenie stężenia kreatyniny, tempo rozwoju schyłkowej niewydolności nerek lub śmiertelność). Z powodu tych ograniczeń przeprowadzono analizę podgrupy w celu określenia klinicznej heterogeniczności oraz wpływu terapii skojarzonej na GFR i uzyskania dodatkowych informacji (poza wpływem na wydalanie albumin lub białek). Mimo że te pomiary są niewystarczające do wyeliminowania wpływu ograniczeń,

które wystąpiły w pierwotnych badaniach, są pomocne w wyjaśnieniu niektórych wątpliwości i pozwalają na sformułowanie hipotezy.

Tylko jedno badanie włączone do niniejszej analizy trwało dłużej niż 12 tygodni [25]. Prowadzono je przez 12 miesięcy i nie stwierdzono różnicy między terapią skojarzoną a leczeniem jedynie za pomocą ACEI ( $p = 0,798$ ). Badanie CALM II trwało również 12 miesięcy, a jego wyniki nie wykazały różnicy w stosunku albuminy/kreatynina (tab. 1) [29]. Nie włączono go do tej metaanalizy, ponieważ nie określono w nim wydalania albumin z moczem. Wyniki obu tych prób sugerują jednak, że początkowy korzystny efekt leczenia skojarzonego można obserwować w dłuższym okresie.

Należy również zauważyć, że w niniejszej metaanalizie wykazano zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego u osób poddanych leczeniu skojarzonemu. W większości badań włączonych do tej analizy wykazano nie tylko poprawę w zakresie wydalania białka w moczu i ciśnienia tętniczego, ale również statystycznie znamiennej korelację między tymi parametrami. W wielu badaniach dotyczących monoterapii z zastosowaniem ACEI lub ARB zaobserwowano istotne działanie ochronne tych leków na nerki, niezależnie od zmian wartości ciśnienia tętniczego [4–7, 9–11]. Jednak w ostatniej metaanalizie tych badań wykazano silną zależność między obniżeniem ciśnienia tętniczego a zmniejszeniem wydalania białka z moczem [33]. Celem analizy podgrupy tercyli ciśnienia tętniczego w tej pracy było wyjaśnienie, czy redukcja ciśnienia może być głównym czynnikiem spowalniającym postępowanie dysfunkcji nerek w leczeniu skojarzonym. Mimo że metaanaliza nie jest optymalną metodą rozpatrywania tego typu zagadnień, ta analiza podgrupy sugeruje, że nie można pominąć roli dodatkowego obniżenia ciśnienia tętniczego przy redukcji wydalania albumin lub białka u chorych poddanych leczeniu skojarzonemu. Aby potwierdzić powyższe spostrzeżenia, należy przeprowadzić kolejne badania porównujące podwójną blokadę ACEI z terapią innym lekiem przeciwnadciśnieniowym, pozwalającym na uzyskanie podobnej wartości ciśnienia tętniczego.

Kolejne ważne zagadnienie dotyczy zmienności wyjściowego poziomu wydalania białka z moczem w badaniach włączonych do metaanalizy. W całościowej analizie dane zarejestrowanych pacjentów z mikroalbuminurią połączono z informacjami pochodzącymi z badań, do których włączono chorych z makroalbuminurią lub z nerczycowym poziomem proteïnurii. Kliniczną heterogeniczność określono poprzez oznaczenie procentowej redukcji wydalania



białka i przez analizę podgrup podzielonych w zależności od tercyli wyjściowego poziomu proteinurii. Wykazano, że pacjenci z wyższym stopniem proteinurii odnoszą większą korzyść z leczenia skojarzonego. U chorych z niższym poziomem wyjściowej proteinurii nie odnotowano korzyści z terapii dwoma lekami. Jest to zgodne z wynikami badania CALM, w którym nie zaobserwowano korzyści z terapii skojarzonej w populacji chorych z mikroalbuminurią. Ostateczne wątpliwości wynikają z różnorodności stosowanych preparatów i ich dawek w badaniach włączonych do analizy (tab. 1). Większość z nich dotyczyła dodania ARB do submaksymalnych dawek ACEI. Ponadto nie ustalono optymalnej dawki inhibitorów ACE i ARB. Jednak w ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano, że wyższe dawki ACEI i ARB skuteczniej redukują proteinurię niż dawki niższe [11, 34]. Dlatego też z tej metaanalizy nie wynika, czy terapia skojarzona byłaby korzystna, gdyby do maksymalnej dawki ACEI dodano ARB. Należy przeprowadzić kolejne badania, w których sprecyzuje się optymalną dawkę potrzebną do przeciwdziałania proteinurii zarówno w przypadku ACEI, jak i ARB oraz przeanalizuje się te optymalne dawki w monoterapii DN, a także w terapii wieloma lekami.

Podsumowując, niniejsza metaanaliza sugeruje, że chorzy z nefropatią cukrzycową odnoszą krótkotrwałą korzyść z leczenia skojarzonego ACEI i ARB. Uwzględniając ograniczenia dostępnego piśmiennictwa z tej dziedziny, nadal nie ustalono, czy krótkotrwały korzystny wpływ na wydalanie białka z moczem przełoży się na znaczącą poprawę innych istotnych punktów końcowych. Należy przeprowadzić kolejne badania oceniające zaakceptowane punkty końcowe (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, początek schyłkowej niewydolności nerek) oraz określić optymalną dawkę dla każdego z leków i ustalić optymalną dawkę w monoterapii w porównaniu z podwójną blokadą RAAS.

## Konflikt interesów

Nie występuje.

## Podziękowania

Autorzy chcieliby podziękować dr Kasperowi Rossingowi za udostępnienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie, które nie zostały użyte w jego oryginalnej publikacji.

## PIŚMIENNICTWO

1. American Diabetes Association. Diabetes Statistics. Available from: <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics.jsp> (pobrano 17 lutego 2006).

2. American Diabetes Association. Diabetes and Nephropathy (Kidney Complications). Available from: <http://www.diabetes.org/diabetesstatistics/kidney-disease.jsp> (pobrano 17 lutego 2006).
3. Lewis M.J., St Peter W.L., Kasiske B.L. Pathophysiology and therapeutics of progressive renal disease. W: Dipiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C. (red.). *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. Wyd. 5. McGraw-Hill, New York 2002; 797–814.
4. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.
5. Ahmad J., Siddiqui M.A., Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1576–1581.
6. The EUCLID Study Group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787–1792.
7. Ravid M., Brosh D., Levi Z., Bar-Dayan Y., Ravid D., Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 982–988.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. Results of the HOPE Study and MICROHOPE Sub-Study. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
9. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. 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.
10. Brenner B.M., Cooper M.E., Zeeuw D.D. i wsp. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
11. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870–878.
12. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S79–S83.
13. National Kidney Foundation. NKF K/DOQI Guidelines. Available from: [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_bp/guide\\_8.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bp/guide_8.htm) (17 lutego 2006).
14. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D., Gomis R., Andersen S., Arner P. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–1064.
15. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. i wsp. Randomised controlled trial of the dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 1440–1444.
16. Jacobsen P., Anderson S., Jensen B.R., Parving H.H. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 992–999.
17. Jacobsen P., Anderson S., Rossing K., Jensen B.R., Parving H.H. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kid. Int.* 2003; 63: 1874–1880.
18. Jacobsen P., Andersen S., Rossing K., Hansen B.V., Parving H.H. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1019–1024.
19. Rossing K., Jacobsen P., Pietraszek L., Parving H.H. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to ma-

- ximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 2268–2274.
20. Rossing K., Christensen P.K., Jensen B.R., Parving H.H. Dual blockade of the renin–angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002; 25: 95–100.
  21. Kim M.J., Song J.H., Suh J.H., Lee S.W., Kim G.A. Additive anti-proteinuric effect of combination therapy with ACE inhibitor and angiotensin receptor antagonist: differential short-term response between IgA nephropathy and diabetic nephropathy. *Yonsei Med. J.* 2003; 44: 463–472.
  22. Kuriyama S., Tomonari H., Tokudome G. i wsp. Anti-proteinuric effects of combined antihypertensive therapies in patients with overt type 2 diabetic nephropathy. *Hypertens. Res.* 2002; 25: 849–855.
  23. Hebert L.A., Falkenhain M., Nohman N., Cosio F.G., O’Dorisio T.M. Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist in diabetic nephropathy. *Am. J. Nephrol.* 1999; 19: 1–6.
  24. Cetinkaya R., Odabas A.R., Selcuk Y. Anti-proteinuric effects of combination therapy with enalapril and losartan in patients with nephropathy due to type II diabetes. *Int. J. Clin. Pract.* 2004; 58: 432–435.
  25. Tutuncu N.B., Gurlek A., Gedik O. Efficacy of ACE inhibitors and ATII receptor blockers in patients with microalbuminuria: a prospective study. *Acta Diabetol.* 2001; 38: 157–161.
  26. Agarwal A. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kid. Int.* 2001; 59: 2282–2289.
  27. Fujisawa T., Ikegami H., Ono M. i wsp. Combination of half-doses of angiotensin type 1 receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor in diabetic nephropathy. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 13–17.
  28. Cochrane Collaboration. IMS Homepage. Information Management System. Available from: <http://www.cc-ims.net/RevMan> (pobrano 17 lutego 2006).
  29. Andersen N.H., Poulsen P.L., Knudsen S.T., Poulsen S.H., Eiskjaer H., Hansen K.W. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 273–277.
  30. Hollenberg N.K., Fisher N.D.L., Price D.A. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998; 32: 387–392.
  31. Imig J.D. ACE inhibition and bradykinin-mediated renal vascular responses. *Hypertension* 2004; 43: 533.
  32. Nakao N., Yoshimura A., Morita H., Takada M., Kayano T., Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
  33. Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. i wsp. Effect of inhibitors of the renin–angiotensin system and other anti-hypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–2033.
  34. Laverman G.D., Navis G., Henning R.H., de Jong P.E., de Zeeuw D. Dual renin–angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kid. Int.* 2002; 62: 1020–1025.