

# BENEDICT – Bergamo Nephrologic Diabetic Complications Trial

J. Špinar, J. Vítovec

## Klíčová slova

diabetes mellitus – hypertenze – mikroalbuminurie – trandolapril – verapamil

## Souhrn

Studie BENEDICT – BERgamo NEphrologic DIabetic Complications Trial – byla zaměřena na prevenci a kontrolu mikroalbuminurie u hypertoniků – diabetiků 2. typu s normálními renálními funkcemi. Perzistentní mikroalbuminurie se vyvinula u 17 z 300 nemocných léčených kombinací trandolapril + verapamil (5,7 %), u 30 z 300 léčených placebem (10,0 %), u 18 z 301 léčených pouze trandolaprilem (6,0 %) a u 36 z 303 (11,9 %), vše < 0,01 trandolapril vs placebo a ns placebo vs verapamil). Kombinační léčba trandolapril + verapamil významně snižovala výskyt mikroalbuminurie u nemocných s hypertenzí a diabetes mellitus ve srovnání s placebem. Trandolapril sám snižoval výskyt mikroalbuminurie, zatímco verapamil byl v tomto směru bez efektu. U nemocných s hypertenzí, diabetes mellitus a normálními renálními funkcemi jsou ACE-inhibitory lékem volby ke kontrole krevního tlaku.

## Keywords

diabetes mellitus – hypertension – microalbuminuria – trandolapril – verapamil

## Summary

**BENEDICT – BERgamo NEphrologic DIabetic Complications Trial.** BENEDICT study – BERgamo NEphrologic DIabetic Complications Trial – was aimed at the prevention and the control of microalbuminuria in hypertensives – II type diabetics with normal renal functions. Persistent microalbuminuria developed at 17 of 300 patients treated with the combination of trandolapril + verapamil (5.7 %), at 30 of 300 patients treated with placebo (10.0 %), at 18 of 301 patients treated only with trandolapril (6.0 %) and at 36 of 303 patients (11.9 %) (all < 0.01 trandolapril vs placebo and ns placebo vs verapamil). Combination treatment trandolapril + verapamil significantly decreased the occurrence of microalbuminuria at the patients with hypertension and diabetes mellitus in comparison with placebo. Trandolapril alone decreased the occurrence of microalbuminuria, while verapamil had no effect in this way. At the patients with hypertension, diabetes mellitus and normal renal functions, ACE-inhibitors are the choice drug for blood pressure control.

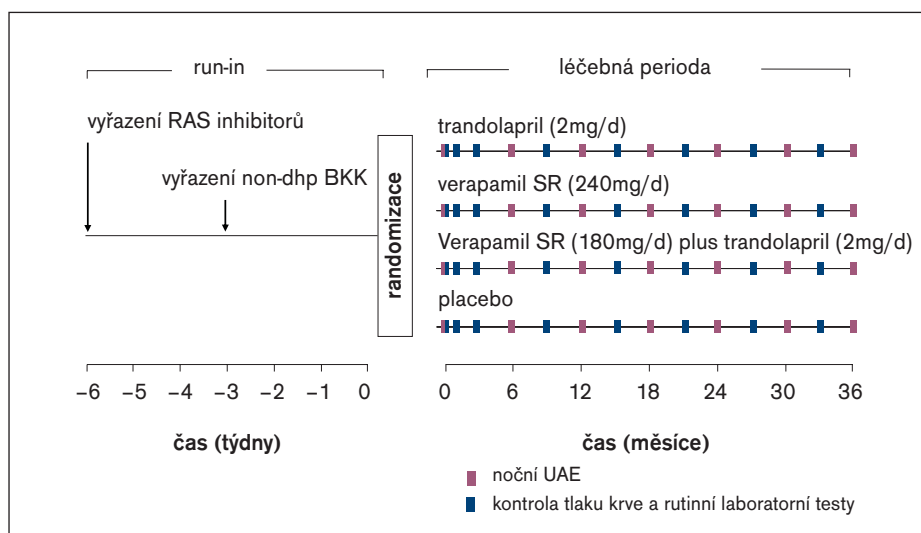
a mortality. V současné době trpí diabetes mellitus 8 % populace nad 20 let, 12 % populace ve věku 40–74 let a 19 % populace nad 75 let. Hypertenze a diabetes představují nejčastější kombinaci kardiovaskulárních rizik, ale současně je hypertenze i významný prediktor vzniku diabetes mellitus [15,23]. Ve studii Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) bylo u hypertoniků riziko vzniku diabetes mellitus 2,5krát vyšší než u normotoniků. Z tohoto důvodu se dostává do popředí požadavek na antihypertenzní léčbu, aby se zabránilo, resp. aby se oddálil vznik diabetes mellitus. U nemocných s diabetes mellitus se ve 20–40 % vyvine mikroalbuminurie, která progreduje do proteinurie a následně do terminálního renálního selhání [15]. Neléčená diabetická neuropatie je v současné době hlavní příčinou renálního selhání u nemocných v dialyzačním programu nebo v programu transplantace ledvin.

Blokátory renin-angiotenzinového systému jsou ve všech doporučeních uvedeny jako léky první volby u hypertenze provázené diabetes mellitus, pravděpodobně proto, že ve velkých klinických studiích snižovaly výskyt makro- a mikrovaskulárních komplikací diabetes mellitus [15,16,21,22]. Velké klinické studie

## Úvod

V roce 2003 byla publikována evropská a americká doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze, v roce 2004 česká a britská doporučení a ve stejném roce vydává i Evropská kardiologická společnost samostatný dokument o použití ACE-inhibitorů v léčbě kardiovaskulárních onemocnění [3,6,7,11,24,25]. Ve všech těchto dokumentech je udáno, že ACEI a dihydropyridiny mají neutrální metabolický efekt. Zdá se však, že toto konstatování je chybné a že pravděpodobně z dlouhodobého hlediska je efekt ACEI metabolicky pozitivní, tedy že léčba touto lékovou skupinou vede ke zlepšení metabolického profilu nemocného.

Celosvětově roste výskyt diabetes mellitus (DM), který se stává jedním z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulární morbidity



Obr. 1. BENEDICT design studie.

**Tab. 1. Doprovodná medikace ve studii BENEDICT.**

|  | začátek studie            |                        |   |                      | konec studie              |                        |   |                      |
|--|---------------------------|------------------------|---|----------------------|---------------------------|------------------------|---|----------------------|
|  | trandolapril<br>(n = 301) | verapamil<br>(n = 303) | trandolapril<br>+verapamil<br>(n = 300) | placebo<br>(n = 300) | trandolapril<br>(n = 301) | verapamil<br>(n = 303) | trandolapril<br>+verapamil<br>(n = 300) | placebo<br>(n = 300) |
| <b>Léčba diabetes mellitus – počet/procento</b>                    |                           |                        |   |                      |                           |                        |   |                      |
| dieta  | 76 (26,2)                 | 93 (30,4)              | 96 (32,0)                               | 88 (29,3)            | 51 (16,9)                 | 62 (20,5)              | 72 (24,0)                               | 61 (20,3)            |
| PAD  | 195 (64,8)                | 169 (55,8)             | 165 (55,0)                              | 175 (58,3)           | 199 (60,1)                | 183 (60,4)             | 175 (58,3)                              | 186 (62,0)           |
| PAD + inzulin  | 15 (5,0)                  | 25 (8,3)               | 19 (6,3)                                | 19 (6,3)             | 36 (12,0)                 | 45 (14,9)              | 34 (11,3)                               | 36 (12,0)            |
| inzulin  | 12 (4,0)                  | 17 (5,6)               | 20 (6,7)                                | 18 (6,0)             | 15 (5,0)                  | 13 (4,3)               | 19 (6,3)                                | 17 (5,7)             |
| <b>Léčba hypertenze (vyjma studijní medikace) – počet/procento</b> |                           |                        |   |                      |                           |                        |   |                      |
| žádná  | 172 (57,1)                | 162 (53,5)             | 161 (53,7)                              | 169 (56,3)           | 193 (64,1)                | 188 (62,0)             | 165 (55,0)*                             | 201 (67,0)           |
| diuretika  | 66 (21,9)                 | 70 (23,1)              | 58 (19,3)                               | 65 (21,7)            | 51 (16,9)                 | 65 (21,5)              | 51 (17,0)                               | 65 (21,7)            |
| betablokátoři  | 31 (10,3)                 | 24 (7,9)               | 23 (7,7)                                | 25 (8,3)             | 29 (9,6)                  | 21 (6,9)               | 26 (8,7)                                | 29 (9,7)             |
| dihydropyridiny  | 73 (24,7)                 | 88 (29,0)              | 87 (29,0)                               | 90 (30,0)            | 79 (26,2)                 | 77 (25,4)              | +74 (24,7)                              | +98 (32,7)           |
| sympatolytika  | 68 (22,6)                 | 63 (20,8)              | 59 (19,7)                               | 56 (18,7)            | 137 (45,5)                | +149 (49,2)            | 109 (36,3)*                             | 163 (54,3)           |

Legenda: + p < 0,05 ve srovnání s placebem; \* p < 0,01 ve srovnání s placebem

jako HOPE, LIFE, EUROPA, PEACE, SCOPE či PROGRESS prokázaly snížení kardiovaskulárních komplikací při léčbě ACEI (resp. blokátory receptoru I pro angiotenzin II – ARB) u nemocných s hypertenzí i bez hypertenze a u diabetiků i nediatetiků [4,5,10,18,19,20]. Tyto studie prokázaly jasný statistický rozdíl mezi ACEI a placebem [18–20] či mezi ARB a betablokátořem (LIFE) [4]. V přímém srovnání ARB (telmisartan) a ACEI (enalapril) se v 5leté studii u 250 diabetiků neukázal rozdíl v ovlivnění renálních funkcí, i když zde určitý trend ve prospěch ACE-inhibitoru naznačen byl [1].

Ve studii ALLHAT nebyl žádný rozdíl v kardiovaskulární a celkové mortalitě mezi chlortalidonem, amlodipinem a lisinopilem [17]. Byl však statisticky významně vyšší výskyt nového diabetes mellitus mezi chlortalidonem a amlodipinem i lisinopilem, nejnižší výskyt byl při léčbě lisinopilem.

Studie INVEST měla za cíl porovnání strategie léčby hypertenze u nemocných s prokázanou ischemickou chorobou srdeční buď verapamilem nebo atenololem, druhým krokem pak bylo přidání diuretika k betablokátoři nebo ACEI trandolaprilu k verapamilu, ve třetím kroku mohl být trandolapril přidán i ve větvi betablokátoř + diuretikum [8,13]. Retrospektivní analýza prokázala snížení výskytu nového diabetes mellitus při přidání trandolaprilu v kterékoli fázi studie, největší však byl tento účinek při přidání k verapamilu, nejmenší při přidání k betablokátoři a diuretikum současně.

### Studie BENEDICT

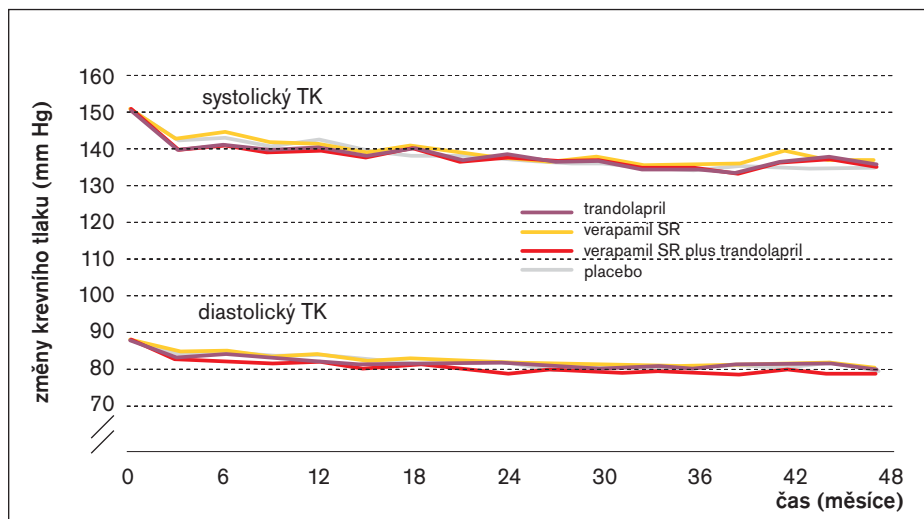
Studie BENEDICT – BERGAMO NEPHROLOGIC DIABETIC COMPLICATIONS TRIAL – byla zaměřena na prevenci a kontrolu mikroalbuminurie u hypertoniků-diatetiků 2. typu s normálními renálními funkcemi [14].

Hlavní cíle studie BENEDICT byly:

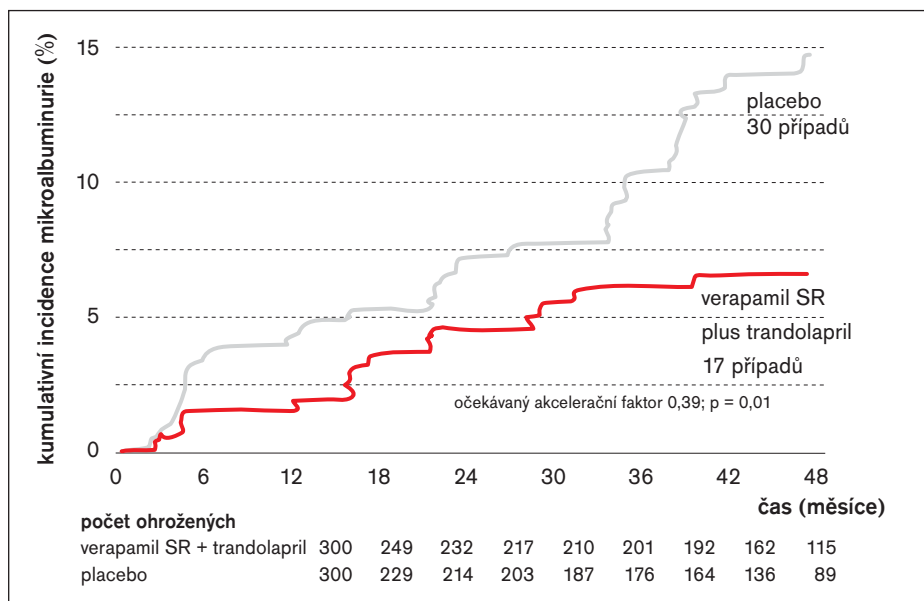
- prokázat v první velké klinické studii, že mikroalbuminurii lze předcházet dobrou kontrolou hypertenze vybranými antihypertenzními léky. Studie RENAAL a IRMA prokázaly možnost zábrany vzniku terminálního renálního selhání, studie IDNT 2 možnost zábrany vzniku makroalbuminurie, žádná velká klinická studie se však nezabývala prevencí mikroalbuminurie [2,9,12]
- prokázat, že kombinace verapamil SR/trandolapril (TARKA) zabrání nejen mikroalbuminurii, ale i rozvoji renálního selhání
- prokázat, že kombinace verapamil SR/trandolapril (TARKA) bude vyžadovat méně přídatné antihypertenzní medikace
- zjistit, zda má na prevenci mikroalbuminurie vliv především užívání ACE-inhibitoru trandolaprilu a jaký je vliv Ca-blokátoru verapamilu

### Metodika

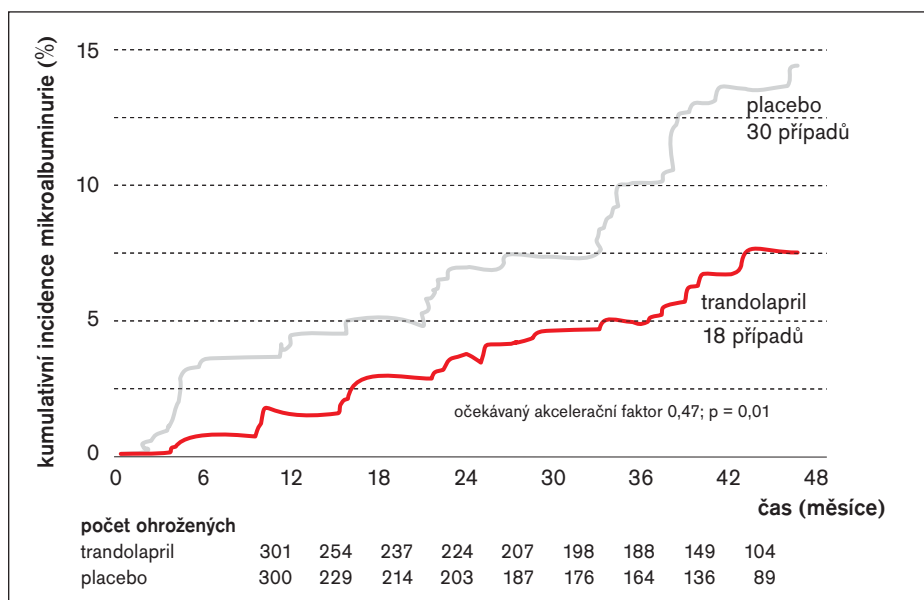
Do studie bylo zařazeno 1 204 nemocných s hypertenzí a diabetes mellitus, kteří museli být normoalbuminurictí (< 20 µg/min). Nemocní byli randomizováni do 4 větví na dobu 3 let (obr. 1): 1. skupina nemocných (n = 301) užívala trandolapril 2 mg, 2. skupina (n = 303) verapamil 240 mg, 3. skupina (n = 300) kombinaci trandolapril 2 mg + verapamil 180 mg a 4. skupina (n = 300) placebo. Nemocní museli být starší 40 let. Po podepsání písemného souhlasu a zařazení do studie následovala minimálně 6týdenní perioda, během níž nesměli nemocní užívat blokátor systému renin – angiotenzin – aldosteron a minimálně 3týdenní perioda, během níž nesměli užívat blokátor vápníku. Hypertenze byla definována jako



Obr. 2. BENEDICT – kontrola tlaku krve.



Obr. 3. Incidence mikroalbuminurie v čase: primární endpoint.



Obr. 4. Incidence mikroalbuminurie v čase: trandolapril versus placebo.

TK  $\geq$  130/85 mmHg, nebo dlouhodobé užívání antihypertenziv, cílový krevní tlak byl  $<$  120/80 mmHg; v průběhu studie bylo povolo-

veno přidávat i jiná antihypertenziva než blokátory vápníku či systému RAAS, a to nejprve hydrochlorotiazid či furosemid, následně

alfa- nebo betablokátor a v 3. kroku minoxidil nebo dlouhodobě působící dihydropyridin. Léčba diabetes mellitus byla ponechána na řešitelích, cílem byl glykovaný hemoglobin  $<$  7 %.

### Výsledky

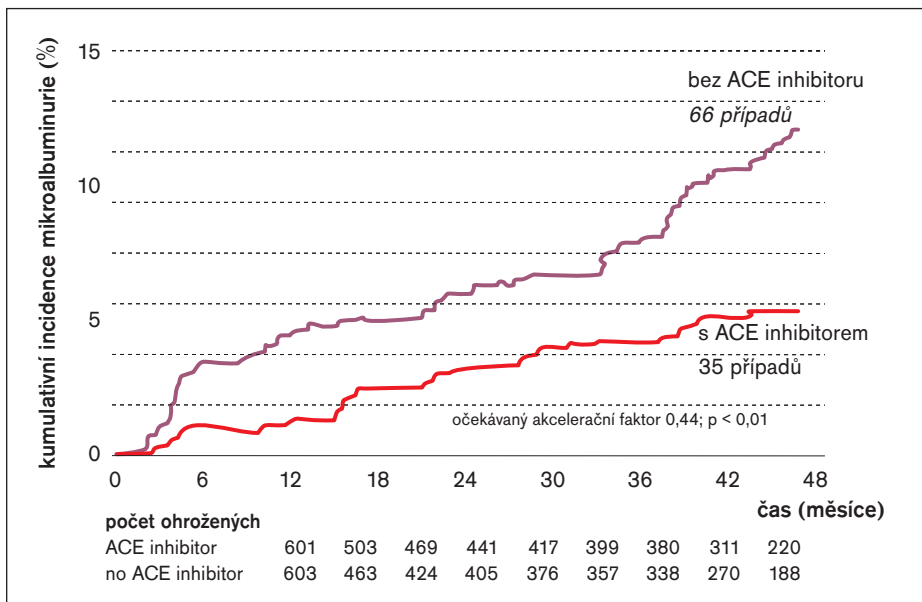
Hodnoty krevního tlaku v průběhu studie byly v obou skupinách srovnatelné (obr. 2), obdobně se nelišily hodnoty glykovaného hemoglobinu. Doprovodnou medikací diabetes mellitus a hypertenze na začátku a na konci studie ukazuje tab. 1.

Hlavní výsledky studie ukazují obr. 3–5. Perzistentní mikroalbuminurie se vyvinula u 17 z 300 nemocných léčených kombinací trandolapril + verapamil (5,7 %), u 30 z 300 léčených placebem (10,0 %), u 18 z 301 léčených pouze trandolapriem (6,0 %) a u 36 z 303 (11,9 %), vše  $<$  0,01 trandolapril vs placebo a ns placebo vs verapamil). Trandolapril byl tedy podáván celkem 601 nemocným a 603 podáván nebyl, verapamil pak byl podáván celkem 603 nemocným a 601 podáván nebyl. Perzistentní mikroalbuminurie se vyvinula u 35 nemocných z 601 (5,8 %) léčených trandolapriem a u 66 z 603 (10,9 %), kterým trandolapril podáván nebyl ( $p <$  0,01). Dále se vyvinula u 53 z 603 (8,8 %) nemocných, kterým byl podáván verapamil, a u 48 z 601 (8,0 %), kterým verapamil podáván nebyl (ns).

Celkem 297 nemocných mělo hlášen alespoň 1 nežádoucí účinek, 12 nemocných v průběhu sledování zemřelo. Z kardiovaskulární příčiny zemřel 1 nemocný léčený trandolapriem, 1 léčený verapamilem a 3 léčení placebem. Výskyt nežádoucích účinků činil 22,1 % u kombináčnÍ léčby (trandolapril + verapamil), 26,6 % u monoterapie trandolapriem, 22,1 % u monoterapie verapamilem a 23,3 % v případech podávání placebo (vše ns). Kašel se vyskytl u 11 nemocných (5 s kombináčnÍ léčbou, 4 s léčbou trandolapriem, 2 s podáváním placebo).

### Diskuse

Studie BENEDICT ukázala, že kombináčnÍ léčba trandolapril + verapamil signifikantně



Obr. 5. Incidence mikroalbuminurie v čase: ACE inhibitor versus bez ACE inhibitoru.

snižuje výskyt mikroalbuminurie u nemocných s hypertenzí a diabetes mellitus ve srovnání s placebem. Trandolapril v monoterapii výskyt mikroalbuminurie snižoval, zatímco verapamil byl v tomto směru bez efektu. Prevence, resp. oddálení vzniku mikroalbuminurie je základní cíl nefroprotektce a pravděpodobně i kardioprotektce u nemocných s diabetes mellitus a hypertenzí. Klinické studie z poslední doby ukazují, že především látky blokující systém renin – angiotenzin – aldosteron mohou zabraňovat vzniku a zpomalovat progresi mikroalbuminurie. Tyto informace máme především z retrospektivních analýz studií HOPE a LIFE [4,18]. Tyto studie však na rozdíl od studie BENEDICT mohly zařazovat nemocné s již prokázanou mikroalbuminurií. Studie BENEDICT jako první dokazuje, že u nemocných s DM2T lze zabránit mikroalbuminurii, resp. její vznik oddálit.

Ani jeden nemocný nemusel být vyřazen ze studie pro zhoršení renálních funkcí. U nemocných léčených ACE-inhibitorem se v 9 případech vyskytl suchý kašel. Studie nebyla plánována jako mortalitní, přesto byl největší výskyt úmrtí v placebové skupině.

Studie jasně ukázala, že je u nemocných s diabetes mellitus, hypertenzí, normoalbuminurií a normálními renálními funkcemi podávání trandolaprilu + verapamilu nebo podávání samotného trandolaprilu účinnou prevencí před vznikem mikroalbuminurie. Renoprotektivní efekt ACE-inhibitoru nebyl ani zesílen ani oslaben současným podáváním kalciového blokátoru nedihydropyridinového typu. Tyto poznatky potvrzují, že u nemocných s hypertenzí, diabetes mellitus a normálními renálními funkcemi jsou ACE-inhibitory lékem volby ke kontrole krevního tlaku. Novým cílem léčby hypertonií-diabetiků by mělo být předchá-

zení neuropatiím, a tím snižovat riziko kardiovaskulárních příhod a mortality.

### Literatura

1. Branett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin receptor blockade versus concertiny enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. NEJM 2004; 351(19): 1952–61.
2. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D for the RENAAL investigators. RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861–869.
3. Cifková R, Horký K, Widimský J sr et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř lék 2004; 50(9): 709–22.
4. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE for the LIFE investigators. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
5. Fox K et al (on behalf of the EUROPA Investigators). Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With Diabetes in the EUROPA Study: Results From the PER-SUADE Substudy, The congress of the American College of Cardiology, New Orleans, USA, 10. March 2004.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. National heart, lung and blood institute joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure – Seventh report. JAMA 2003; 291: 2560–72.
7. Jones DW, Hall JE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood pressure and evidence from new hypertension trials. Hypertension 2004; 43: 1–3.
8. Jacob S, Henriksen EJ, Fogt DL et al. Effects of trandolapril and verapamil on glucose transport in insulin resistant skeletal muscle. Metabolism 1996; 45: 535–41.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, for the IDNT investigators. IDNT – Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. 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. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind interventional trial. J Hyperten 2003; 21: 875–86.

11. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. Eur Heart J 2004; 25: 1454–70.

12. Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB for the IRMA investigators. IRMA – The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870–878.

13. Pepine CJ for the INVEST investigators. INVEST: International Verapamil SR/Trandolapril Study. JAMA 2003; 290: 2805–16.

14. Ruggenti P, Ilieva AP, Bruno S for the BENEDICT investigators. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. NEJM 2004; 351(19): 1941–61.

15. Špinar J, Vitovec J, Zicha J. Hypertenze – diagnostika a léčba. Praha: Grada Publishing 1999.

16. The UKPDS investigators. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703–713.

17. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic; the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–2997.

18. The HOPE investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. NEJM 2000; 342: 145–53.

19. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–8.

20. The PEACE investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. A Engl J Med 2004; 351: 2058–68.

21. Vitovec J, Špinar J. Hypertension and combination drug therapy. Cor Vasa 2000; 42(9): 461–467.

22. Vitovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada Publishing 2004.

23. Widimský J et al. Hypertenze. Praha: Triton 2004.

24. Williams B, Poulter NR, Brown JM et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). BMJ 2004; 328: 634–40.

25. Zanchetti A for the guidelines committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hyperten 2003; 21: 1011–23.

Doručeno do redakce 16. 8. 05

Přijato k otištění po recenzi 2. 10. 05

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC<sup>1</sup>  
prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc., FESC<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice  
<sup>2</sup>Interní kardiologická klinika,  
FN U sv. Anny, Brno