

Blokada układu renina-angiotensyna za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II – w monoterapii i leczeniu skojarzonym

Anna PSUREK

Aleksandra SZYMBORSKA-KAJANEK

Marta WRÓBEL

Władysław GRZESZCZAK

Krzysztof STROJEK

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze.

Kierownik Kliniki:

Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak

Słowa kluczowe:

- blokada systemu renina-angiotensyna
- inhibitory konwertazy angiotensyny
- inhibitory receptora angiotensyny

Key words:

- blockade of renin-angiotensin system
- angiotensin-converting enzyme
- angiotensin receptor blockers inhibitors

Blokada układu renina-angiotensyna (RAS) powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego, jak również chroni funkcje szeregu narządów, niezależnie od efektu hipotensyjnego. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) oraz blokery receptora angiotensyny (ARB) wpływają na działanie angiotensyny II poprzez odrębne, uzupełniające się wzajemnie mechanizmy. W niniejszej pracy dokonaliśmy przeglądu aktualnych badań i przedstawiliśmy argumenty za zastosowaniem leków blokujących RAS w monoterapii. Zgodnie z hipotezą, że podwójna blokada systemu renina-angiotensyna wywiera jeszcze lepszy efekt hipotensyjny, nefroprotekcyny i kardioprotekcyny niż monoterapia, zaczęto stosować skojarzone leczenie ACEI i ARB. Zrewidowaliśmy wyniki doniesień dotyczących leczenia skojarzonego celem oceny związku z nim ryzyka. Liczne badania wykazały pozytywny wpływ podwójnej blokady RAS na zmniejszanie albuminurii. Z drugiej jednak strony zaobserwowano narastanie kreatyninemii, co poddaje w wątpliwość działanie nefroprotekcyny. Kontrowersje budzi też zastosowanie leczenia skojarzonego u osób z niewydolnością serca. Stwierdzono zmniejszenie częstości hospitalizacji w tej grupie chorych, przy braku wpływu na śmiertelność. Terapia skojarzona wiązała się ze zwiększonym ryzykiem hipotonii, hiperkalemii oraz pogorszeniem czynności nerek. Podsumowując, zgodnie z najnowszymi doniesieniami, stosowanie podwójnej blokady RAS znajduje ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej.

(NEFROL. DIAL. POL. 2010, 14, 151-156)

Renin-angiotensin system blockade with angiotensin-converting enzyme inhibitors and AT1 receptor antagonists in monotherapy and combined treatment

The renin-angiotensin system (RAS) inhibition decreases blood pressure and also provides end-organ protection beyond hypotensive effects. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB) directly target angiotensin II through complementary mechanisms. This review presents data supporting the use of RAS inhibitors (ACEI and ARB) as monotherapy. According to the hypothesis that dual renin-angiotensin system blockade leads to better blood pressure control and has incremental nephroprotective and cardioprotective effects, ACEI and ARB have been also used as combination therapy. We searched recent data to assess the risk of adverse events of such treatment. Numerous studies have shown a reduction of albuminuria with dual RAS blockade. However, some evidence, e.g. significant increase of serum creatinine argue against its nephroprotective effects. In patients with heart failure the use of dual RAS blockade remains controversial. It reduces hospitalization with no positive impact on survival. Combination therapy was associated with an increased risk of hypotension, hyperkalemia and worsening of renal function. In conclusion, recent outcomes and safety data suggest that dual RAS blockade has limited recommendations in clinical practice.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 151-156)

Układ renina - angiotensyna

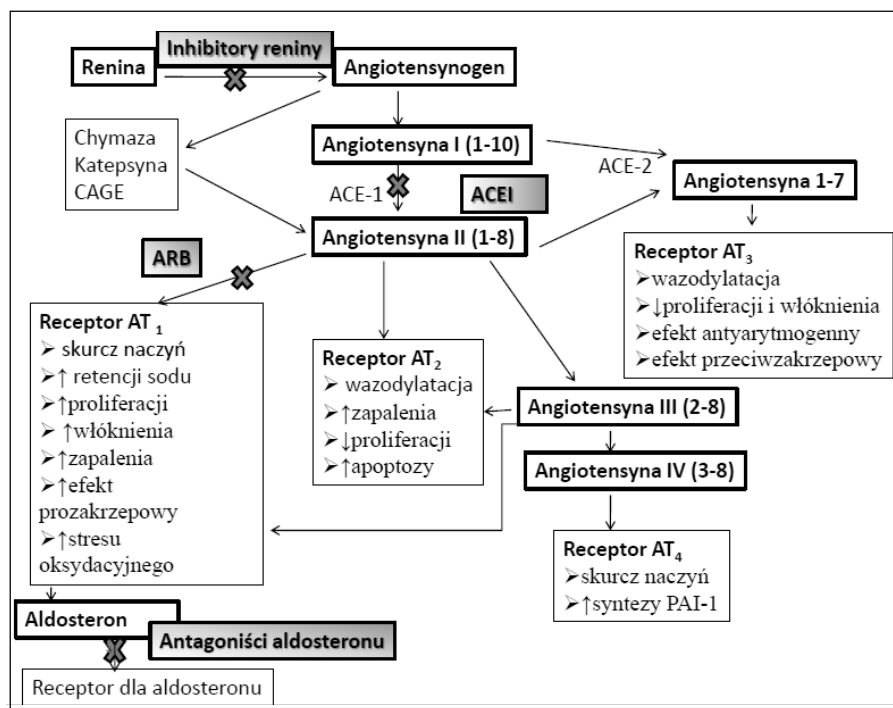
Układ renina-angiotensyna (RAS) poprzez regulację gospodarki wodno-elektrolitowej ma zasadniczy wpływ na wysokość

ciśnienia tętniczego. Jego działanie na mięsień sercowy, nerki, śródbłonek i mózg wydaje się być jednak silniejsze niż wynikałoby to wyłącznie z regulacji ciśnienia. Reni-

Adres do korespondencji:

Dr Anna Psurek
Szpital Kliniczny nr 1. Oddział Diabetologii.
ul. 3-go Maja 13-15, 41-800 Zabrze
Tel. 0323704438
e-mail: anna.psurek@gmail.com

na wytwarzana jest przede wszystkim w komórkach aparatu przykłębuszkowego nerek, ale ekspresję genu reniny stwierdzono również w mięśniu sercowym, ścianie naczyń oraz w ośrodkowym układzie nerwowym. Obniżenie ciśnienia przepływu przez tętniczki doprowadzające krew do kłębuszka nerkowego, jak również obniżenie ładunku sodowego osocza, pobudza uwalnianie reniny z ziarnistości. Ta z kolei powoduje odszczepienie z angiotensynogenu pozabawionej aktywności biologicznej angiotensyny I, z której pod wpływem konwertazy angiotensyny powstaje angiotensyna II. Ma ona silne działanie presyjne: stymuluje wydzielanie takich substancji jak endothelina 1, wazopresyna; wywiera efekt mitogeny, wpływa na apoptozę, zwiększa aktywność układu współczulnego, reguluje wchłanianie sodu w kanalikach nerkowych. Pobudza też wydzielanie aldosteronu, a przez zwiększenie aktywności układu współczulnego bierze udział w ośrodkowej regulacji ciśnienia. Niezależnie od osoczonego RAS istnieją lokalne układy w mięśniu sercowym, ścianie naczyń krwionośnych, nerkach, nadnerzach i układzie nerwowym. Wytworzona w nich angiotensyna II wywiera działanie mitogenne na kardiomiocyty i komórki mięśni gładkich naczyń, zwiększa w nich syntezę kolagenu przyczyniając się do ich przerostu. Angiotensyna II zwiększa wytwarzanie inhibitora aktywatora plazminogenu



Rycina 1
Układ renina- angiotensyna (RAS).
Renin-angiotensin system (RAS)

ACEI inhibitory konwertazy angiotensyny, CAGE - wrażliwy na chymostatynę enzym generujący angiotensynę II, ARB - antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II.

Tabela I
Podsumowanie badań dotyczących stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny.
Summary of trials of angiotensin-converting enzyme inhibitor monotherapy.

Nazwa badania	Grupa badana	Czas (mc)	Lek stosowany	Punkty końcowe	Wyniki
CONSENSUS [37]	Ostra HF N=253	6	Enalapril	Śmiertelność w ciągu 6mc	Zmniejszenie śmiertelności o 26%* po 6mc, o 31%* po 31mc
SOLVD [39]	LVD N=2569	41,4	Enalapril vs placebo	I: śmiertelność całkowita, II: ryzyko zgonu lub hospitalizacji z powodu HF	RRR: I -16%*, II- 26%*
TRACE [14]	HF, po zawale N=1749	24-50	Trandolapril	I: śmiertelność całk. II: zgon sercowo-naczyniowy, HF, kolejny zawal	RRR: I- 22%*, II - zgon -25%*, HF 29%*, zawal 14%*
AIRE [36]	HF, po zawale N=2006	15	Ramipril	I: śmiertelność ogółem, II: ryzyko zgonu, ostrej niewydolności krążenia, zawalu, udaru	RRR: I-27%*, II-19%*
SAVE [32]	HF, po zawale N=2231	42	Captopril vs placebo	Drugi zawal, rewaskularyzacja, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej	RRR: złożony punkt końcowy: 14%*, ponowny zawal 25%*, rewaskularyzacja 24%*
PROGRESS [29]	Po udarze, TIA N=6105	48	Perindopril +/- Indapamid	Wystąpienie udaru	Leczeni aktywnie - RRR 28%*, leczeni perindoprilem i indapamidem - RRR 48%*
HOPE [42]	Ryzyko DM, CVD N=9297	84	Ramipril vs placebo	Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawal, udar	RRR 22%*
ALLHAT [25]	ryzyko CVD, HA N=33357	58,8	Lisinopril vs amlodypina, chlortalidon	Złożone ryzyko zgon związanych z CVD zawal	Największy efekt hipotensyjny - chlortalidon*, bez istotnych różnic RRR pomiędzy grupami
PEACE [3]	Stabilna CVD N=8290	57,6	Trandolapril vs placebo	Złożony punkt: zgon sercowo-naczyniowy, zawal, CABG, PTCA	Bez istotnego wpływu na RRR
EUROPA [9]	Stabilna CVD N=12218	50	Perindopril vs placebo	Zgon z przyczyn s-n, zawal, zgon sercowy	RRR 20%*
Collaborative Study Group [17]	DM1 N=409	72	Captopril vs placebo	Rozwój nefropatii cukrzycowej	RRR 48%*
BENEDICT [31]	DM2, HA N=1204	36	Trandolapril +/- Verapamil	Wystąpienie albuminurii	Punkt końcowy - wystąpienie albuminurii - zmniejszenie ryzyka zależne od obniżenia ciśnienia*

CONSENSUS- Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, SOLVD- Studies of Left Ventricular Dysfunction, TRACE - Trandolapril Cardiac Evaluation Study, AIRE - The Acute Infarction Ramipril Efficacy Study, PROGRESS - Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, HOPE - The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, ALLHAT - Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, PEACE - Prevention of Events With ACE Inhibition, EUROPA - EUROpean trial On reduction of-cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease, BENEDICT - Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial, N - liczba badanych, mc- miesiąc, HF - niewydolność krążenia, CVD - choroba wieńcowa, CABG - Pomostowanie aortalno-wieńcowe, LVD - dysfunkcja lewej komory serca, DM2- cukrzyca typu 2, DM1 - cukrzyca typu 1, HA - nadciśnienie tętnicze, RRR - relatywne zmniejszenie ryzyka, * - zaznaczono wyniki istotne statystycznie (p<0,05)

Tabela II

Badania randomizowane oceniające efekty terapii ARB.

Randomized trials of ARB therapy.

Badanie	Grupa badana	Badany lek	Czas (mc)	Punkty końcowe	Wyniki
LIFE [6]	LVD N=9193	Losartan vs atenolol	57,5	Punkt złożony: zgon, zawał, udar	RRR dla pkt. złożonego 13%*, dla udaru 25%*, zgon sercowo-nacz., zawał - ns
MOSES [33]	HA, udar przebyty N=1405	Eprosartan vs Nitrendypina	36	Ryzyko zgonu, udaru lub innego incydentu naczyniowego	Eprosartan zmniejsza ryzyko zgonu oraz incydentów naczyniowych, w tym udaru*
SCOPE [19]	Starsi z HA N=4964	Kandesartan vs placebo	44	Zgon sercowo-naczyniowy, udar, zawał,	RRR dla udaru 27,8%*, pozostałe pkt końcowe - ns
OPTIMAAL [7]	Zawał i HF lub LVD N=5477	Losartan vs Kaptopril	32	I - śmiertelność całkowita I - śmiertelny zawał, udar, zgon s-n	Zmniejszenie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego*, pozostałe punkty końcowe - ns
VALUE [13]	HA, duże ryzyko s-n N=15245	Valsartan vs amlodypina	50	Zgon lub incydenty sercowo-naczyniowe	Bez istotnej różnicy między obserwowanymi grupami, w pierwszym roku większa redukcja ciśnienia przy stosowaniu amlodypiny
CHARM -alternative [10]	HF, LVD, nietolerancja ACEI N=2028	Kandesartan vs placebo	33,7	Złożony punkt: zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizacja z powodu HF	HR= 0,7* (korzyści odnosili tylko chorzy z dysfunkcją lewej komory)
Val-HeFT [5]	Przewlekła HF N=5010	Valsartan vs placebo	23	Zgon i incydenty sercowo-naczyniowe	RRR 13,2%*
IRMA [226]	HA, DM2, mikroalbuminuria N=590	Irbesartan vs placebo	24	Czas do rozwoju nefropatii cukrzycowej	HR dla dawki 150 mg Irbesartanu - ns HR dla dawki 300 mg - 0,32*
RENAAL [4]	DM2, nefropatia N= 1513	Losartan vs placebo	40,8	Podwojenie stężenia kreatyniny, ESRD, zgon	RRR: Ryzyko złożone - 16%*, 2 x wzrost kreatyniny - 25%*, ESRD 28%*, zgon - ns
IDNT [18]	DM2, nefropatia N=1715	Irbesartan vs placebo vs amlodypina	31,2	Podwojenie stężenia kreatyniny, ESRD, zgon z dowolnej przyczyny, incydent sercowo-naczyniowy	Irbesartan zmniejsza ryzyko progresji nefropatii wobec placebo i amlodypiny* RRR dla zgonu oraz incydentów sercowo-naczyniowych - ns

LIFE - Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study, MOSES - The Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention Study, SCOPE - The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly, OPTIMAAL - Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan, VALUE - Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial, CHARM- The Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, Val-HeFT-Valsartan Heart Failure Trial, IRMA2 - Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study, RENAAL - Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study, IDNT- Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, HR - iloraz szans, ESRD - końcowe stadium niewydolności nerek, s-n - sercowo-naczyniowe, ns- nieistotne statystycznie, N - liczba badanych, mc- miesiąc, HF - niewydolność krążenia, CVD - choroba wieńcowa, LVD - dysfunkcja lewej komory serca, DM2- cukrzyca typu 2, DM1 - cukrzyca typu 1, HA - nadciśnienie tętnicze, RRR - relatywne zmniejszenie ryzyka, * - zaznaczono wyniki istotne statystycznie (p<0,05)

Tabela III

Badania porównujące skuteczność leczenia ARB i ACEI.

Summary of trials comparing efficacy of treatment with ARB versus ACEI.

Badanie	Badani	Czas (mc)	Lek	Punkt końcowy	Wyniki
DETAIL [2]	DM2 N=250	60	Telmisartan vs Enalapril	I - zmiana GFR, II - ERDS, zgon	Telmisartan nie jest gorszy od enalaprilu, różnice - ns
OPTIMAAL [7]	zawał+HF/LVD N=5477	32,4	Losartan vs Captopril	I - zgon II - zgon s-n, śmiertelny zawał, udar	Losartan zmniejsza ryzyko zgonu s-n RR 1,17, pozostałe punkty - ns
Val-HeFT [5]	Przewl. HF N=5010	23	Valsartan vs placebo vs różne ACEI	Zgon i incydenty s-n, hospitalizacja z powodu HF	Bez różnic wobec ACEI
ONTARGET [38]	Duże ryzyko s-n N=25620	56	Telmisartan vs Ramipril	Zgon i incydenty sercowo-naczyniowe	Telmisartan nie jest gorszy od ramiprilu, różnice - ns

DETAIL - Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study, OPTIMAAL - Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan, Val-HeFT-Valsartan Heart Failure Trial, ONTARGET -The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial, GFR - klirens kreatyniny, ESRD - końcowe stadium niewydolności nerek, s-n - sercowo-naczyniowe, ns- nieistotne statystycznie, N - liczba badanych, mc- miesiąc, HF - niewydolność krążenia, CVD - choroba wieńcowa, LVD - dysfunkcja lewej komory serca, DM2- cukrzyca typu 2, RR - zmniejszenie ryzyka,

(PAI-1) przez co wywiera działanie prozapalne. Pobudza też aktywność oksydazy NADPH, co prowadzi do wzrostu wytwarzania wolnych rodników tlenowych i nasilenia stresu oksydacyjnego. Zwiększa ekspresję dysmutazy nadtlenkowej SOD, interleukiny 6 i oksydacyjną modyfikację LDL indukując procesy zapalne. Przyczynia się też do rozwoju miażdżycy [12]. Podsumo-

wując: przewlekłe pobudzenie RAS powoduje rozwój nadciśnienia tętniczego, ma działanie prozapalne, prozapalne oraz aterosklerotyczne, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia licznych narządów. Główne aspekty działania RAS oraz sposoby jego blokowania przedstawia rycina 1.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)

Mechanizm hipotensyjnego działania ACEI polega głównie na zahamowaniu aktywności konwertazy przekształcającej angiotensynę I w angiotensynę II. Prowadzi to do rozszerzenia naczyń tętniczych, zmniejszenia oporu obwodowego, bez jednoczesnej zmiany częstotliwości rytmu serca czy

pojemności minutowej. Dochodzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza i zmniejszenia stężenia aldosteronu we krwi. Efekt hipotensyjny jest uzupełniany przez hamowanie aktywności tkankowego RAS. Ma to wpływ na pozostałe korzystne efekty stosowania leków tej grupy, takich jak zmniejszenie albuminurii, zahamowanie remodelingu mięśnia sercowego, działanie przeciwmiażdżycowe [12]. Z uwagi na identyczną budowę konwertazy angiotensyny i kininazy odpowiedzialnej za deaktywację bradykininy, leki te powodują wzrost jej stężenia we krwi, zatem przyczyniają się do wytwarzania w obrębie śródbłonka naczyniowego prostacyklin o działaniu wazodilatacyjnym [12]. Dodatkowo ACEI poprzez wpływ na układ współczulny zmniejszają wydzielanie noradrenaliny, endoteliny-1, a zwiększają wytwarzanie tlenu azotu [12]. ACEI są grupą leków, których stosowanie przynosi szereg korzyści, zwłaszcza w określonych grupach chorych. Randomizowane badania kliniczne z udziałem ponad 150 000 pacjentów w sposób przekonujący wykazały, że ACEI zmniejszają częstość występowania zgonów, zawałów i niewydolności serca, udarów mózgu, jak również ryzyko rozwoju powikłań cukrzycy [9,29,31,36,37,42]. Wyniki poszczególnych badań przedstawia tabela I.

Wykazano korzyści wynikające ze stosowania ACEI zarówno w grupach dużego, jak i pośredniego ryzyka sercowo-naczyniowego [9,14,36,42]. Stwierdzono mniejszą częstość zgonów lub incydentów sercowo-naczyniowych u chorych z niewydolnością serca, zwłaszcza dysfunkcją lewokomorową [14,32,36,37,39]. Poprawa rokowania u chorych z chorobą niedokrwienną serca, w tym u pacjentów po zawale mięśnia sercowego, ugruntowała ich pozycję w zalece-

niach kardiologicznych [9,32,36,42]. Szczególne korzyści z leczenia ACEI odnoszą chorzy na cukrzycę. W badaniach UKPDS i HOPE stwierdzono wpływ ACEI na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań mikro- i makroangiopatycznych [40,42]. Działają nefroprotekcynie spowalniając rozwój mikroalbuminurii w cukrzycy typu 2 (DM2) [31]. W cukrzycy typu 1 (DM1) ACEI również spowalniają progresję niewydolności nerek: stwierdzono 50% zmniejszenie złożonego ryzyka zgonu, konieczności dializoterapii oraz transplantacji nerki [17].

Antagoniści receptora typu 1 dla angiotensyny II (ARB)

Efekt hipotensyjny wywierany przez ARB wynika z selektywnej blokady receptorów AT1, co podobnie jak w przypadku ACEI prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego, wzrostu aktywności reninowej osocza oraz zmniejszenia stężenia aldosteronu we krwi. Ich przewlekłe stosowanie prowadzi do wzrostu stężenia angiotensyny (1-7), która ma działanie naczyniorozszerzające [12]. Rośnie też stężenie angiotensyny II, która w tym przypadku łączy się z receptorem typu 2 (AT2) i wywiera działanie antymitogenne oraz dilatacyjne [12]. Prawdopodobnie ARB mają również agonistyczne działanie na receptory PPAR [35]. Wyniki badań z udziałem tej grupy leków przedstawia tabela II.

ARB wydają się być szczególnie korzystne w prewencji udaru mózgu [6,19,33]. Badania nie wykazują jednak korzyści w kwestii zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych czy ryzyka zawału serca [6,13,18,33]. Podobnie jak w przypadku ACEI, ta grupa leków wykazuje pozytywny wpływ na rozwój nefropatii cukrzycowej. Jakkolwiek badania te dotyczą chorych z

cukrzycą typu 2 [4,18,26].

ACEI kontra ARB – porównanie skuteczności leczenia

Pojawienie się dwóch grup leków o podobnym działaniu spowodowało dyskusję na temat wyższości jednej z nich. W tabeli III przedstawiono badania porównujące skuteczność ACEI i ARB w monoterapii lub w połączeniu z lekami o innym mechanizmie działania. Nie wykazano jak dotąd istotnych różnic dotyczących wpływu na postępowanie nefropatii cukrzycowej, zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego czy śmiertelność chorych [2,5,38].

ACEI oraz ARB – podwójna blokada systemu renina-angiotensyna

Podczas długotrwałej terapii za pomocą ACEI, u około 15% chorych zaobserwowano sukcesywny wzrost stężenia angiotensyny II w osoczu [20]. Dotyczy to głównie chorych z cukrzycą i nefropatią nadciśnieniową [34]. Zjawisko to nosi nazwę ucieczki angiotensyny II, co ma związek z aktywnością chymazy [34]. U tych pacjentów zastosowanie mogłoby znaleźć podwójna blokada RAS. ACEI zmniejszałyby wytwarzanie angiotensyny II, a blokada receptora AT1 przez ARB powodowałaby niemożność pobudzenia go nawet w przypadku jej ucieczki. Monoterapia ARB zwykle prowadzi do nadmiaru angiotensyny II w osoczu, a zatem dołączenie do leczenia inhibitora konwertazy angiotensyny mogłoby zniwelować ten efekt. Jednym z pierwszych badań mającym ocenić skuteczność tych założeń było badanie RESOLVD (*The Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction*) prowadzone u 768 chorych z niewydolnością lewokomorową (EF<40%, NYHA II-IV) [21]. Zaobserwowano znamien-

Tabela IV.

Badania dotyczące zastosowania terapii polegającej na podwójnej blokadzie RAS w porównaniu z leczeniem za pomocą ACEI lub ARB. Trials comparing dual RAS blockade versus monotherapy with either ACEI or ARB.

Badanie	Grupa badana	Czas (mc)	Leki	Punkty końcowe	Efekt podwójnej blokady
CHARM-Added [22]	HF, LVD N=2548	41	różne ACEI Kandesartan	Zgon s-n, hospitalizacja z powodu HF	RRR: zgonu 17%*, zmniejszenie HF 17%*, złoż. pkt. końc. 15%*
VALIANT [27]	MI+HF, LVD N=14703	24,7	Kaptopril, Valsartan	Całkowita śmiertelność, ryzyko s-n,	Bez korzyści, częstsze działania niepożądane
CALM [23]	HA, DM, albuminuria N=199	3	Lisinopril, Kandesartan	Redukcja ciśnienia tętniczego, albuminurii	Większe obniżenie ciśnienia w stosunku do monoterapii*, zmniejszenie albuminurii wobec Kandesartanu*
IMPROVE [1]	HA, ryzyko s-n, albuminuria, N=405	5	Ramipril, Irbesartan	Redukcja albuminurii	Bez korzyści pomimo większej redukcji ciśnienia tętniczego w grupie leczonej podwójną blokadą
Val-HeFT [5]	Przewl. HF N=5010	23	różne ACEI Valsartan,	Zgon i incydenty sercowo-naczyniowe, hospitalizacja z powodu HF	Bez korzyści dotyczących ryzyka zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych, mniej hospitalizacji z powodu HF
ONTARGET [38]	Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe N=25620	56	Ramipril, Telmisartan	zgon s-n, zawał, udar, hospitalizacja z powodu HF	Bez korzyści, częstsze działania niepożądane
COOPERATE [24]	Nefropatia bez DM N=263	36	Trandolapril Losartan	Podwojenie stężenia kreatyniny, ESRD	RRR podwójnej blokady w stosunku do monoterapii odp. 60% * i 62%*

CHARM- The Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, VALIANT (VALsartan In Acute myocardial infarction, CALM - The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study, IMPROVE - Irbesartan in the Management of PROteinuric patients at high risk for Vascular Events, Val-HeFT-Valsartan Heart Failure Trial, ONTARGET -The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial, COOPERATE - Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease trial, ESRD - końcowe stadium niewydolności nerek, s-n - sercowo-naczyniowe, ns- nieistotne statystycznie, N - liczba badanych, mc- miesiąc, HF - niewydolność krążenia, LVD - dysfunkcja lewej komory serca, DM - cukrzyca, RRR - relatywne zmniejszenie ryzyka, * - zaznaczono wyniki istotne statystycznie (p<0,05)

Tabela V

Wpływ leczenia skojarzonego ACEI i ARB na ryzyko zgonu i hospitalizacji u chorych z niewydolnością serca.

The impact of treatment with both ACEI and ARB on the risk of death and hospitalization rate in patients with heart failure.

Badanie	Grupa badana	Lek	Zmniejszenie śmiertelności	Zmniejszenie częstości hospitalizacji
VALIANT [27]	MI+HF N=14703	Valsartan Captopril	nie	nie
Val-HeFT [5]	HF N=5010	Valsartan +ACEI	nie	tak
ONTARGET [38]	CVD+HF N=25620	Telmisartan +Ramipril	nie	nie
CHARM-Added [22]	HF, EF<40% N=2548	Candesartan +ACEI	nie - całk. śmiertelność, tak- zgon s-n	tak

MI -zawał serca, HF - niewydolność serca, CVD - choroba wieńcowa, EF - frakcja wyrzutowa, N - liczba badanych.

nie niższe w porównaniu z monoterapią: stężenie angiotensyny II, aldosteronu, peptydu natriuretycznego, wartości ciśnienia tętniczego oraz wskaźników obciążenia serca [21]. Kolejne badania ujęte w tabeli IV pokazują w jaki sposób te zmiany fizjologiczne przekładają się na konkretne wyniki kliniczne.

Działanie hipotensyjne

Podwójna blokada RAS powoduje osiągnięcie przez chorych niższych wartości ciśnienia tętniczego niż w przypadku monoterapii jednym z badanych leków [1,23,38]. Jakkolwiek metaanaliza 14 badań z zastosowaniem skojarzenia ACEI i ARB wykazała redukcję ciśnienia średnio tylko o 4/3 mmHg w stosunku do monoterapii [8]. Z drugiej strony istotnie częściej występują działania niepożądane pod postacią hipotonii czy omdleń ortostatycznych [27,38].

Działanie nefroprotektoryjne

Leczenie skojarzone zmniejszyło albuminurię w grupie chorych z kłębuszkowym zapaleniem nerek, DM2, DM1 oraz nefropatią o pochodzeniu innym niż cukrzycowe [2,8,11,24,30]. Kunz i wsp. przeprowadzili metaanalizę 49 badań, które obejmowały łącznie ok. 6000 chorych i stwierdził 20-25% zmniejszenie proteinurii przy zastosowaniu podwójnej blokady w porównaniu z monoterapią [15]. W badaniu ONTARGET obserwowano jednak istotne pogorszenie czynności nerek podczas stosowania podwójnej blokady, wyrażone wzrostem GFR i kalciemii [38]. Podobnie w badaniu CALM część chorych kwalifikowanych do terapii skojarzonej, musiała zaprzestać leczenia z powodu wzrostu kreatyninemii lub hiperkaliemii [23]. W przypadku nefropatii pozacukrzycowej stwierdzono jednak, na podstawie 3-letniej obserwacji, przewagę stosowania podwójnej blokady nad monoterapią pod względem hamowania pogorszenia czynności nerek ocenianej jako dwukrotny wzrost kreatyninemii lub wystąpienie krańcowego stadium niewydolności nerek [24].

Ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z niewydolnością serca

Pacjenci z niewydolnością serca odnoszą korzyść ze stosowania leczenia skojarzonego w odniesieniu do częstości hospitalizacji z powodu dekomensacji choroby, co nie przekłada się na zmniejszenie śmiertelności w tej grupie [5,16,22]. Wyniki kilku

badan przedstawia tabela V. Warto zwrócić uwagę, że w badaniach VALIANT i ONTARGET stosowano ujednoczone dla wszystkich chorych dawki leków [27,38]. W obu tych badaniach obserwowano częstsze występowanie działań niepożądanych: hipotonii i pogorszenia czynności nerek. Z kolei w badaniach CHARM-Added oraz Val-HeFT wyłącznie dawka ARB była z góry ustalona, natomiast dobór ACEI, odnośnie rodzaju jak i dawki leku był dowolny, co być może przełożyło się na lepsze wyniki [5,22]. Metaanaliza 9 randomizowanych badań (n=18160) dotyczących stosowania podwójnej blokady u chorych z niewydolnością serca również wykazała korzyści tylko w odniesieniu do zmniejszenia częstości hospitalizacji bez zmniejszenia ryzyka zgonu [16]. Zwrócono uwagę na częstość działań niepożądanych takich jak: hipotonia (1,1% leczonych, zaś liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (NNH) wynosi 89), pogorszenie funkcji nerek (1%, NNH 100), hiperkaliemia (0,6%, NNH 149). Metaanaliza *Philipsa* i wsp. określiła bezpieczeństwo stosowania podwójnej blokady RAS w niewydolności serca następująco: na 1000 chorych 17 rozwinię przewlekłą chorobę nerek, 8 hiperkaliemię, 36 hipotonię, 25 zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych [28].

Podsumowanie

Inhibitory konwertazy angiotensyny mają ugruntowane znaczenie w terapii nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej oraz niewydolności serca, ze względu na ich korzystne działanie nie tylko hipotensyjne, ale również kardioprotekcyjne, nefroprotektoryjne oraz wpływ na śródbłonek naczyń, co w konsekwencji przekłada się na poprawę przeżywalności i rokowania [14,37,39,42]. Antagoniści receptora angiotensyny II, z którymi wiązano nadzieję, że okażą się grupą leków przewyższającą swoją skutecznością ACEI, jak dotąd wydają się być co najwyżej równie dobre, co w praktyce często przekłada się na ich zastosowanie u chorych nie tolerujących ACEI [38]. Na razie nie wyodrębniono grupy chorych, dla których leczenie ARB okazałoby się szczególnie korzystne. Być może dalsze badania dotyczące leczenia chorych z zaburzeniami krążenia mózgowego wykażą wskazania do ich stosowania. [6,19,33] Obie grupy wydają się być równie skuteczne w prewencji nefropatii cukrzycowej,

jednak faktem jest, że brakuje badań dotyczących zastosowania ARB u chorych z cukrzycą typu 1. Oczekiwano, że podwójna blokada RAS za pomocą ACEI i ARB przyniesie jeszcze lepsze efekty kliniczne, zwłaszcza w zakresie zmniejszenia proteinurii i postępu nefropatii [24,30]. Może to być cenna opcja terapeutyczną chroniącą pacjentów przed progresją nefropatii np. spowodowanej kłębuszkowym zapaleniem nerek [30]. Z uwagi na ryzyko powikłań, nie znajduje uzasadnienia stosowanie podwójnej blokady u chorych z nefropatią cukrzycową [23]. Badania mające na celu ocenę działania nefroprotektoryjnego leczenia skojarzonego, opierały się na zmianie wartości GFR, proteinurii czy kreatyninemii. Ze względu na niską czułość tych parametrów zasadna byłaby ocena wydolności nerek na podstawie np. cystatyny C. Obecny stan wiedzy wskazuje, że podwójna blokada RAS poprzez równoczesne stosowanie obu grup leków nie daje dodatkowych korzyści [23,38]. Zastosowanie leczenia skojarzonego ACEI i ARB może być jednak opcją terapeutyczną dla chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza osób młodych lub bez współistniejących powikłań sercowo-naczyniowych. Wymaga jednak uważnej kontroli czynności nerek oraz kalciemii. Racjonalne stosowanie terapii skojarzonej ma dodatkowe znaczenie praktyczne. Pozwala bowiem na zmniejszenie poli-pragmacji, a to przekłada się na poprawę stosowania się do zaleceń lekarskich (*compliance*) [41].

Piśmiennictwo

1. Bakris G., Ruilope L., Locatelli F.: Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: Results of the IMPROVE trial. *Kidney Int.* 2007, 72, 879.
2. Barnett A., Bain S., Bouter P.: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 1952.
3. Braunwald E., Domanski M., Fowler S.: Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 2058.
4. Brenner B., Cooper M., de Zeeuw D.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 861.
5. Cohn J., Tognoni G.: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 1667.
6. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Inter-

- vention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002, 359, 995.
7. **Dickstein K., Kjekshus J.:** Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*. 2002, 360, 752.
 8. **Doulton T., He F., MacGregor G.:** Systematic review of combined angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005, 45, 880.
 9. **Fox K.:** 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.
 10. **Granger C., McMurray J., Yusuf S.:** Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003, 362, 772.
 11. **Jacobsen P., Andresen S., Rossing K.:** Dual blockade of the rennin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2003, 63, 1874.
 12. **Januszewicz A.:** Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. *Medycyna Praktyczna*. Kraków, 2002.
 13. **Julius S., Kjeldsen S., Weber M.:** Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial. *Lancet*. 2004, 363, 2022.
 14. **Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.:** A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1995, 333, 1670.
 15. **Kunz R., Friedrich C., Wolbers M.:** Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann. Intern. Med.* 2008, 148, 30.
 16. **Lakhdar R., Al-Mallah M., Lanfear D.:** Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Card. Fail.* 2008, 14, 181.
 17. **Lewis E., Hunsicker L., Bain R.:** The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 1456.
 18. **Lewis E., Hunsicker L., Clarke W.:** Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 851.
 19. **Lithell H., Hansson L., Skoog I.:** The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J. Hypertens.* 2003, 21, 875.
 20. **MacFadyen R., Lee A., Morton J.:** How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart*. 1999, 82, 57.
 21. **McKevie R., Yusuf D., Pericak D.:** Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation*. 1999, 100, 1056.
 22. **McMurray J., Ostergren J., Swedberg K.:** Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin n-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003, 362, 767.
 23. **Mogensen C., Neldam S., Tikkanen I.:** Randomised controlled trial of dual blockade of rennin angiotensin system in patients with hypertension, micro-albuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. *B.M.J.* 2000, 321, 1440.
 24. **Nakao N., Yoshimura A., Morita H.:** Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE). *Lancet* 2003, 361, 17.
 25. **ALLHAT Collaborative Research Group:** Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J.A.M.A.* 2002, 288, 2981.
 26. **Parving H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J.:** The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 870.
 27. **Pfeffer M., McMurray J., Velazquez E.:** Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 1893.
 28. **Phillips C., Kashani A., Ko D.:** Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch. Intern. Med.* 2007, 167, 1930.
 29. **Progress Collaborative Group.** Randomised trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001, 358, 1033.
 30. **Renke M., Tylicki L., Rutkowski P.:** Low dose angiotensin II receptor antagonists and angiotensin II converting enzyme inhibitors alone or in combination for treatment of primary glomerulonephritis. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2004, 38, 427.
 31. **Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A.:** Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 1941.
 32. **Rutherford J., Pfeffer M., Moye L.:** Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *Circulation*. 1994, 90, 1731.
 33. **Schrader J., Luders S., Kulschewski A.:** Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005, 36, 1218.
 34. **Song J., Cha S., Hong S.:** Dual blockade of the rennin angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in chronic kidney disease. *J. Hypertens. Suppl.* 2006, 24, 101.
 35. **Storka A., Vojtassakova E., Mueller M.:** Angiotensin inhibition stimulates PPAR gamma and the release of visfatin. *Eur. J. Clin. Invest.* 2008, 38, 820.
 36. **The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators.** Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993, 342, 821.
 37. **The CONSENSUS Trial Study Group.** Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1987, 316, 1429.
 38. **The ONTARGET Investigators.** Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 1547.
 39. **The SOLVD Investigators.** Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325, 293.
 40. **UK Prospective Diabetes Study Group.** Tight blood pressure and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *B.M.J.* 1998, 317, 703.
 41. **Wróbel M., Szyborska-Kajane K., Strojek K.:** Przestrzeganie zaleceń lekarskich (compliance) jako element leczenia cukrzycy. *Med. Dypl.* 2008, Wyd. Spec. 03, 13.
 42. **Yusuf S., Sleight P., Pogue J.:** For the The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 145.