

Antagoniści receptorów AT-1 dla angiotensyny II (ARA) i inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA): razem czy osobno w terapii chorych z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek – badanie 12 miesięczne. Propozycja standardu postępowania

Marcin RENKE

Leszek TYLICKI

Przemysław RUTKOWSKI

Bolesław RUTKOWSKI

Klinika Nefrologii Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik: Prof. dr hab. Bolesław Rutkowski

Słowa kluczowe:

- inhibitory konwertazy angiotensyny
- antagoniści receptorów angiotensyny II
- kłębuszkowe zapalenia nerek
- białkomocz

Key words:

- ACE inhibitors
- AT II receptor blockers
- glomerulonephritis
- proteinuria

Farmakologiczna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) stanowi obecnie podstawową strategię leczenia przewlekłych nefropatii przebiegających z białkomoczem lub w fazie przewlekłej niewydolności nerek. Udowodniono, że inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA) oraz antagoniści receptorów AT-1 dla angiotensyny II (ARA) zmniejszają białkomocz, ograniczają lokalne procesy zapalne oraz zwalniają progresję niewydolności nerek. Ich działanie nefroprotekcyjne wynika nie tylko z obniżania systemowego ciśnienia tętniczego krwi lecz również ze specyficznych właściwości przeciwdziałania wielokierunkowym niekorzystnym działaniom angiotensyny II. Wykazano niedawno, że łączona terapia z jednoczesnym zastosowaniem dwóch leków z obu grup prowadzi do mocniejszej blokady układu RAA oraz pełniejszej ochrony nerek. **Materiał i metody:** Przeprowadzono 12 miesięczne badanie prospektywne, randomizowane, mające na celu ocenę wpływu leczenia losartanem 25 mg (n=18) vs enalapril 10 mg (n=18) vs terapia łączona losartan 25 mg i enalapril 10 mg (n=16) na: białkomocz, funkcję nerek i profil metaboliczny u 54 pacjentów z potwierdzonym biopsyjnie przewlekłym pierwotnym kłębuszkowym zapaleniem nerek (PKZN) i nadciśnieniem tętniczym oraz prawidłową lub nieznacznie upośledzoną funkcją nerek [klirens kreatyniny (CR-CL) pomiędzy 36-150 ml/min]. Badanie fizykalne oraz badania laboratoryjne były wykonywane przed leczeniem, po 3, 6 i 12 miesiącach terapii. Wyniki: Stwierdzono obniżenie białkomoczu mierzonego jako dobowa utrata białka (DUB) we wszystkich badanych grupach po 3 miesiącach, który jednak jedynie w grupie z terapią łączoną osiągnął znamienność statystyczną: (losartan – 31,5%; enalapril – 39,6%; losartan i enalapril – 64,3% (p=0,001). Efekt ten utrzymywał się po 6 i 12 miesiącach terapii. Nie stwierdzono różnic statystycznych pomiędzy wpływem losartanu i enalaprilu na wielkość białkomoczu. Obniżenie DUB było statystycznie większe w grupie pacjentów leczonych terapią łączoną w porównaniu z monoterapią losartanem (p=0,02), ale jedynie po 3 miesiącach terapii. CR-CL nie uległ istotnym zmianom w żadnej z grup podczas całego badania. Nie stwierdzono również istotnych zmian w poziomie kreatyniny, lipidów, kwasu moczowego i albumin oraz białka całkowitego w badanych grupach. Wnioski: Wśród pacjentów z PKZN białkomocz w podobnym stopniu zmniejsza się po leczeniu losartanem i enalaprelem. Terapia łączona niesie za sobą większe obniżenie białkomoczu niż każdy z leków podawany osobno. Istotną część tego opracowania stanowią kliniczne wskazówki dotyczące strategii leczenia IKA i ARA, i ich zastosowania u pacjentów z PKZN oraz optymalnego dawkowania w zależności od różnych sytuacji klinicznych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2006, 10, 1-6)

Angiotensin II receptor antagonists (ARB)
and angiotensin ii converting enzyme inhibitors (ACEI):
alone or both for treatment of primary
glomerulonephritis – 12 months study.
The treatment strategy recommendation

Background: Pharmacological inhibition of the renin-angiotensin-aldosteron system (RAAS) constitutes a cornerstone strategy in the management of patients with chronic nephropathies with proteinuria and with chronic renal failure.

Adres do korespondencji:

Dr med. Marcin Renke
Klinika Nefrologii Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych AM
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
Tel./Fax: 058 3461186
e-mail: mrenke@amg.gda.pl

Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), as well as angiotensin II subtype 1 receptor antagonists have been shown to decrease proteinuria, reduce the local renal inflammatory processes and slow the progression of renal insufficiency. Such beneficial renal effects derive not only from the reduction of systemic blood pressure but are also determined by several specific hemodynamic and non-hemodynamic properties of RAAS inhibiting drugs. Quite recently, COOPERATE trial, the first long-term study addressing the effects of dual RAAS blockade on primary renal end point confirmed that combined treatment with concomitant use of agents from both classes is superior to monotherapy in the field of nephroprotection. Methods: Prospective, randomised, 12 months study of the effects of losartan 25 mg (n=18) vs enalapril 10 mg (n=18) vs combination of losartan 25 mg and enalapril 10 mg (n=16) on proteinuria, kidney function and metabolic profile was performed in 54 patients with biopsy proven chronic glomerulonephritis and hypertension with normal or slightly declined kidney function [creatinine clearance (CR-CL) between 36-150 ml/min]. Clinical evaluation and laboratory tests were performed before treatment (basal), after 3, 6 and 12 months of therapy. Results: decrease of proteinuria measured as daily urine protein excretion (DPE) in all groups was observed after 3 months, but only in group with combined therapy was significant: (losartan – 31.5%; enalapril – 39.6%; losartan and enalapril – 64.3% (p=0.001). This effect was similar after 6 and 12 months of therapy. There was no significant difference between losartan and enalapril impact on proteinuria level. Fall in DPE was significantly deeper in patients treated with combined therapy in comparison with losartan treatment (p=0.02) but only after three months of therapy. CR-CL was stable during the whole study period in all patients. Any significant changes in serum creatinine level, lipids, serum uric and protein concentrations were observed as well. Conclusions: These results indicated that proteinuria is reduced by losartan, similarly to effect of enalapril in patients with primary glomerulonephritis. Combination of these drugs produces remarkable greater antiproteinuric effect than either of the agents in monotherapy. The recommendations on the treatment strategy with ARB and ACEI and optimal dosing in patients with primary glomerulonephritis are given.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2006, 10, 1-6)

Wstęp

Układ renina-angiotensyna aldosteron (RAA) odgrywa kluczową rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej oraz procesach związanych ze wzrostem i proliferacją komórek. Podstawowym zadaniem układu RAA jest utrzymanie stałej objętości płynu wewnątrznaczyniowego oraz systemowego ciśnienia krwi. Angiotensyna II (Ang II) jest głównym efektem układu RAA i w trakcie jego aktywacji indukuje obkurczenie naczyń krwionośnych oraz nasilenie reabsorpcji sodu w cewkach nerkowych bezpośrednio lub poprzez pobudzenie układu adrenergicznego oraz zwiększenie produkcji aldosteronu i wazopresyny [40,41]. Wszystkie podstawowe efekty biologiczne Ang II realizowane są na drodze aktywacji swoistych receptorów AT-1 usytuowanych na powierzchni komórek śródbłonna, mięśni gładkich naczyń krwionośnych, komórek kory nadnerczy i wielu innych tkanek i narządów. Ang II pobudza jednak również receptor AT-2. Aktywacja receptora AT-2 prowadzi do zwiększonej produkcji tlenu azotu, rozszerzenia naczyń, hamowania proliferacji komórek, a także bezpośredniego blokowania receptorów AT-1 [1,33,34]. Ostatnie doniesienia wskazują jednak, że rola receptora AT-2 jest bardziej złożona i w pewnych sytuacjach przekazuje on sygnały analogiczne do receptora AT-1, indukując lokalne zmiany zapalne lub apoptozę [42,44]. Niezależnie od systemowego układu RAA, dochodzi również do lokalnej produkcji Ang II w tkankach wielu narządów takich jak płuca, serce, mózg, jądra oraz w ścianach naczyń krwionośnych. Stwierdzono, że do syntezy Ang

II dochodzi również w nerkach [3]. Rola tkankowej syntezy Ang II oraz fizjologiczne mechanizmy regulujące ten proces pozostają jak do tej pory niewyjaśnione. Wydaje się jednak, że tkankowy układ RAS odgrywa bardzo istotną rolę zarówno w regulacji ciśnienia tętniczego, hemodynamiki wewnątrznerkowej oraz w procesach związanych z rozwojem i progresją chorób nerek [6].

Mimo istotnej roli, jaką odgrywa układ RAA w utrzymaniu homeostazy, jego przewlekłe pobudzenie prowadzi do niekorzystnych następstw w układzie sercowo-naczyniowym. Wykazano również, że Ang II odgrywa kluczową rolę w procesach związanych z uszkodzeniem nerek oraz rozwojem i progresją przewlekłej ich niewydolności.

Udział układu RAA w procesach chorobowych w obrębie nerek nie ogranicza się tylko do działania Ang II. Wykazano niedawno, że aldosteron może również bezpośrednio stymulować procesy włóknienia w nerkach na drodze aktywacji TGF- β 1 [13]. Do patologicznych zmian w obrębie nerek dochodzi również wskutek działań katecholamin uwalnianych z zakończeń nerwowych obwodowego układu adrenergicznego, który stymulowany jest przez Ang II centralnie oraz obwodowo [4,20].

Dysponujemy dwiema grupami leków zmniejszającymi efekty działania układu RAA. Ograniczają one efekty biologiczne związane z aktywacją receptorów AT-1. Inhibitory konwertazy angiotensyny II (IKA) realizują to poprzez hamowanie aktywności podstawowego enzymu układu RAA, konwertującego angiotensynę (KA) i zmniejszenie syntezy Ang II. Blokada ta nie jest jed-

nak zupełna z powodu syntezy Ang II szlakami enzymatycznymi niezależnymi od KA, jak również zjawiska określanego jako „ucieczka od IKA”, to jest oporności na działanie IKA, rozwijającej się u części pacjentów po pewnym czasie skutecznego leczenia tymi lekami. Antagoniści receptora AT-1 (ARA) blokują wiązanie Ang II z ich najważniejszym receptorem, przy zachowanej syntezie peptydu [36].

Nefroprotekcynny potencjał IKA i ARA przypisuje się w pierwszej kolejności zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzskłębuszkowego oraz białkomoczu, uważanych za czynniki akcelerujące progresję chorób nerek [29]. Wykazano, że nerkowe efekty leków hamujących układ RAA uzyskiwane są niezależnie od ich działania hipotensyjnego. Stwierdzono między innymi, że zarówno IKA, jak i ARA wykazują przewagę nad innymi lekami hipotensyjnymi w zakresie zmniejszenia białkomoczu [36].

Wprowadzenie leków hamujących układ RAA do terapii pacjentów z uszkodzeniem nerek doprowadziło do zwolnienia tempa progresji niewydolności nerek. Nie udało się jednak jak do tej pory, całkowicie zahamować jej postępu. Skłoniło to do poszukiwań uzupełniających strategii terapeutycznych. Racjonalnym rozwiązaniem wydawała się próba zastosowania terapii łączonej z udziałem IKA i ARA. Potencjalne korzyści takiego połączenia wynikają z: (1) podwójnej, a tym samym pełniejszej blokady układu RAA na poziomie syntezy Ang II i jej oddziaływania na receptory AT-1, (2) zapobiegania stymulacji receptorów AT-2, oraz (3) potencjalnie korzystnych działań bradykininy [35].

Cel badania: ustalenie wpływu leczenia enalaprilem i losartanem oraz terapii łączonych na funkcję nerek oraz utratę białka oraz wybrane działania metaboliczne.

Material i metody

W badaniu brało udział 54 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i potwierdzonym biopsyjnie pierwotnym kłębuszkowym zapaleniem nerek (PKZN). Dwoch pacjentów nie ukończyło badania. Jeden z powodu reakcji alergicznej, która wystąpiła w trakcie terapii. U drugiego chorego powodem przerwania badania było wystąpienie zespołu nerczycowego i rozpoczęcie z tego powodu leczenia sterydami. Analizowano wyniki 52 pacjentów, 22 kobiet i 30 mężczyzn w wieku $40,6 \pm 11,6$ lat (od 20 do 65 lat). W badaniu histopatologicznym stwierdzono u 36 pacjentów zmiany w kłębuszkach o charakterze mezangialnym, 12 mezangio-kapilarnym, 1 błoniatym, 1 segmentalnego szklwienia kłębuszków nerkowych i u 2 inne, na podstawie których rozpoznano u chorych PKZN. Kryteria włączenia do badania były następujące: wiek pomiędzy 18-70 lat, nadciśnienie tętnicze, biopsyjnie potwierdzone PKZN inne niż IgA, białkomocz stwierdzany w dobowej zbiórce moczu, pacjent bez leczenia IKA lub ARA minimum przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania, bez leczenia sterydami lub innymi lekami immunosupresyjnymi przez 6 miesięcy przed badaniem oraz prawidłową lub nieznacznie upośledzoną funkcją nerek (kreatynina poniżej 2 mg/dl). Chorzy z nefropatią IgA i pacjenci z zespołem nerczycowym nie brali udziału w badaniu.

Pacjentów podzielono na 3 grupy. W pierwszej grupie było 18 pacjentów w wieku $40,4 \pm 11,9$ lat (M:K -7:11), którzy otrzymywali 25 mg losartanu dziennie. W drugiej 18 pacjentów w wieku $44,4 \pm 10,1$ lat (M:K - 12:6), którzy otrzymywali 10 mg enalaprilu dziennie podzielonego na dwie dawki. W trzeciej grupie było 16 pacjentów w wieku $37,7 \pm 12,7$ lat (M:K-11:5) leczonych terapią łączoną: 25 mg losartanu i 10 mg enalaprilu dziennie. Wyżej wymienione leki były podawane jako jedyne lub dołączane do stosowanej terapii w zależności od wartości ciśnienia tętniczego.

Wszyscy pacjenci zostali poinformowani o celu terapii i wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Projekt został pozytywnie zaopiniowany przez Komisję Etyczną (NKEBN/4/99).

Wszystkie oznaczenia były wykonywane na początku badania, oraz po 3, 6 i 12 miesiącach. Każdorazowo badano dwukrotnie ciśnienie tętnicze, w surowicy krwi określano wartości kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, białka całkowitego i albumin oraz lipidów. Z dobowej zbiórki moczu oznaczano: dobową utratę białka (DUB), klirens kreatyniny (CR-CL) i wydalanie kwasu moczowego. Wszyscy pacjenci używali do tego celu wyskalowanych pojemników i byli dokładnie poinformowani, jak przeprowadzić zbiórkę moczu. Wszystkie oznaczenia były wykonywane standardowymi metodami.

Wyniki przedstawiono jako średnie \pm SD. Zastosowano w celach statystycznych: test *Shapiro-Wilka*, analizę wariancji (ANOVA) i test *Kruskal-Wallis* w celu określenia zależności pomiędzy badanymi grupami. W analizie statystycznej wykorzystywano ponadto dla opisu wyników w po-

szczególnych grupach test *t-Studenta*, test *U Mann-Whitney* i test *Friedmana*. Do określenia korelacji wykorzystano testy *Pearsona* i *Spearmana*. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując licencjonowaną wersję programu STATISTICA (wersja 5.1, StatSoft Inc).

Wyniki

Badanie ukończyło 52 pacjentów z PKZN, po 18 chorych w grupie z losartanem i enalaprilem oraz 16 w grupie z terapią łączoną. Wszyscy pacjenci byli rasy kaukaskiej, wyjściowo chorzy w badanych grupach nie różnili się pod względem wieku, płci, wartości ciśnienia tętniczego, określonej funkcji nerek i DUB. W tabeli I przedstawiono charakterystykę pacjentów z wszystkich badanych grup.

Po 3, 6 i 12 miesiącach terapii nie znaleziono różnic pomiędzy badanymi grupami w wartościach skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego poza stwierdzonym w 3 miesiącu terapii głębszym obniżeniem ciśnienia rozkurczowego przez terapię łączoną niż sam enalapril ($p=0,009$). Ponadto w poszczególnych grupach stwierdzono obniżenie wartości ciśnienia tętniczego: w grupie z enalaprilem po 12 miesiącach zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze obniżyło się znacznie ($p=0,01$). W grupie z losartanem zmiany istotne statystycznie zanotowano jedynie po 3 miesiącach terapii w ciśnieniu rozkurczowym ($p=0,01$), natomiast na skutek stosowania terapii łączonej doszło do obniżenia istotnego wartości ciśnienia skurczowego po 6 miesiącach ($p=0,01$) i rozkurczowego po 3 miesiącach ($p=0,01$).

Wartości kreatyniny i klirensu kreatyniny nie różniły się statystycznie wyjściowo i nie uległy istotnym zmianom podczas całego badania.

Wartości DUB nie różniły się istotnie na początku badania, we wszystkich grupach obserwowano tendencję do obniżania się białkomoczu, jednak istotnie statystyczne DUB zmniejszył się jedynie w grupie otrzymującej terapię łączoną (po 3, 6 i 12 miesiącach $p=0,001$). Wartości DUB i procentowe jego obniżenie przedstawiono w tabeli II. Nie stwierdzono różnic statystycznych w obniżaniu się wartości DUB pomiędzy badanymi grupami poza większym obniżeniem białkomoczu po 3 miesiącach terapii w grupie otrzymującej terapię łączoną w stosunku do samego losartanu ($p=0,02$). W żadnej z badanych grup nie stwierdzono korelacji pomiędzy zmianą wartości DUB a obniżeniem się ciśnienia tętniczego czy zmianą klirensu kreatyniny. Tendencję do obniżania się wartości cholesterolu obserwowano we wszystkich grupach, jednak w żadnej nie osiągnęła ona wartości istotnych statystycznie. Wartości triglicerydów, cholesterolu całkowitego i jego frakcji HDL, oraz kwasu moczowego i jego dobowego wydalania przedstawiono w tabeli III.

Omówienie

Obecnie powszechnie uważa się, że hamowanie układu renina-angiotensyna pozwala na zwolnienie tempa utraty funkcji nerek wśród chorych z przewlekłymi nefropatiami [8]. Od kilku lat terapia oparta na IKA jest preferowanym leczeniem nadciśnie-

nia i standardowym postępowaniem nefroprotekcijnym wśród chorych z różnymi typami nefropatii [14, 19]. Wiadomo również, że blokery receptora dla Angiotensyny II (ARA) są alternatywną klasą leków hamujących układ RAA [12]. Natomiast, jak do tej pory nie było wiadomo czy ARA mają te same właściwości nefroprotekcyjne co IKA oraz czy terapia łączona tymi lekami może przynieść jeszcze większe korzyści niż podawanie leków z obu grup osobno. Głównym celem badania było porównanie działania ARA (losartan) i IKA (enalapril) oraz terapii łączonych tymi preparatami u pacjentów z rozpoznaniem biopsyjnie PKZN. Jest to najprawdopodobniej pierwsze badanie przeprowadzone w tak wyselekcjonowanej grupie pacjentów.

Stwierdzono tendencję do obniżenia białkomoczu mierzonego jako DUB we wszystkich badanych grupach, jednak tylko w grupie pacjentów otrzymujących terapię łączoną wartości te były statystycznie istotne. Nie stwierdzono natomiast różnic w DUB pomiędzy badanymi grupami. W przeprowadzonych wcześniej badaniach stwierdzano zmniejszanie się białkomoczu wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym [22], IgA nefropatią [24], nefropatią cukrzycową [2] i niecukrzycowymi przewlekłymi chorobami nerek [9]. Otrzymane przez nas wyniki potwierdzają obniżanie się DUB pod wpływem stosowanych ARA i IKA i nie odbiegają od tych które uzyskano w wymienionych badaniach. Obniżenie DUB po ARA od 28% do 55,5% i po IKA od 38% do 61%. Celem badania nie było określenie wpływu podanych leków na wartości ciśnienia tętniczego, byłoby to wręcz niemożliwe z powodu założeń badania, w którym nie zmieniano dawek podawanych leków z grupy ARA i IKA, natomiast w przypadku niedostatecznej kontroli wartości ciśnienia tętniczego kontynuowano lub modyfikowano dotychczasową terapię hipotensyjną opartą na lekach moczopędnych, blokerach kanału wapniowego, β blokerach lub α blokerach. Tendencję do obniżania się wartości ciśnienia tętniczego obserwowano we wszystkich badanych grupach, natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w trakcie prowadzonego leczenia. Nie znaleziono też korelacji pomiędzy zmianami wartości ciśnienia tętniczego a wielkością obniżenia się DUB. Podobne wyniki uzyskał *Andersen* i wsp. [2] oraz *Russo* i wsp. [31] u pacjentów z nefropatią cukrzycową i chorych z IgA nefropatią. Może to potwierdzać niezależne od działania hipotensyjnego korzystne działanie tych leków poprzez hamowania układu RAA na zmniejszanie się białkomoczu. Ważnym problemem pracy było ustalenie, czy stosowanie terapii łączonych IKA i ARA, nawet przy użyciu tak małych dawek leków, przyniesie większe korzyści nefroprotekcyjne. Uzyskano największe procentowe obniżenie DUB przy łącznym stosowaniu w/w leków, natomiast istotną statystycznie różnicę stwierdzono jedynie pomiędzy stosowanym losartanem a terapią łączoną po 3 miesiącach leczenia. Brak różnic statystycznych może wynikać z liczebności badanej grupy. Opublikowane niedawno wyniki badania CO-OPERATE wykazały po raz pierwszy, że terapia łączona zastosowana u pacjentów z

uszkodzeniem nerek pochodzenia nie-cukrzycowego zwalnia tempo progresji niewydolności nerek w porównaniu do chorych leczonych IKA lub ARA w monoterapii [21]. Rezultat naszych badań jest też zgodny z wynikami uzyskanymi przez Russo i wsp. [31]. Udowodnił on, że kombinacja ARA i IKA wśród chorych z IgA nefropatią powoduje większe obniżenie białkomoczu niż każdy z leków stosowanych osobno. Podobne wyniki przedstawił Zoccali i wsp. [45] badając pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek o różnej etiologii oraz Hebert i wsp. [11], który przeprowadził swoje badania wśród chorych z nefropatią cukrzycową. Przedstawione wyniki znalazły potwierdzenie w pierwszym wieloośrodkowym badaniu, które zostało przeprowadzone przez European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Diseases [30]. Wszystkie przedstawione badania upoważniają do postawienia tezy o korzystniejszym nefroprotektynym działaniu terapii łączonej ARA i IKA niż leczenie każdym z preparatów osobno.

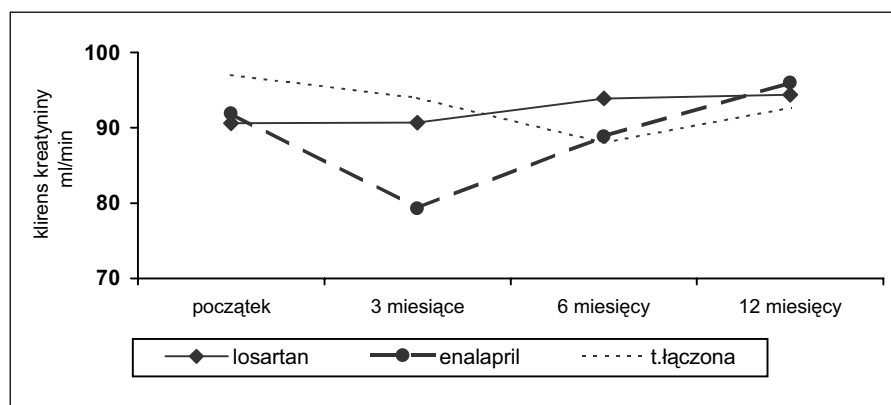
Podczas badania nie znaleziono istotnych statystycznie zmian w profilu lipidowym i białkowym pomimo stwierdzanego korzystnego działania obniżającego białkomocz i blokady systemu RAA. Brak oczekiwanych zmian wynika najprawdopodobniej z niedostatecznej liczebności badanych grup. Podobnie nie obserwowano zmian w gospodarce purynowej, a szczególnie wydalaniu kwasu moczowego pomimo opisywanych wcześniej pozytywnych wyników, które opisywano pod wpływem terapii losartanem [7]. Prawdopodobnie było to spowodowane niskimi dawkami losartanu stosowanymi w przeprowadzonym przez nas badaniu.

Reasumując IKA i ARA są lekami z wyboru w leczeniu chorych z przewlekłym uszkodzeniem nerek przebiegającym z białkomoczem. Ich wpływ na spowolnienie tempa progresji choroby nerek udowodniono zarówno u pacjentów z uszkodzeniem nerek, u podłoża którego leży nefropatia cukrzycowa, kłębuszkowe zapalenie nerek, nefropatia nadciśnieniowa oraz nefropatia śródmiąższowa [16,17,26,38,43]. Jedyną grupą chorych, gdzie efekt taki nie jest obserwowany są chorzy ze zwyrodnieniem wielotorbielowatym nerek.

Na podstawie przeprowadzonych badań i danych z literatury stwierdzić można, że racjonalnym rozwiązaniem wydaje się zastosowanie terapii łączonej z udziałem IKA i ARA wśród wszystkich chorych z przewlekłym uszkodzeniem nerek przebiegającym z białkomoczem, a szczególnie z PKZN, którzy nie mają istotnych przeciwwskazań do stosowania tego typu terapii. Podwójna blokada układu RAA skutkuje większą redukcją białkomoczu niż monoterapia przy porównywalnym obniżeniu ciśnienia tętniczego. Opublikowane niedawno wyniki badania COOPERATE potwierdziły, że terapia łączona zastosowana u pacjentów z uszkodzeniem nerek pochodzenia nie-cukrzycowego zwalnia tempo progresji niewydolności nerek w porównaniu do chorych leczonych IKA lub ARA w monoterapii [21]. Najważniejsze badania kliniczne potwierdzające nefroprotektynne właściwości leków hamujących aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron zamieszczono w tabeli IV.

Tabela I
Charakterystyka pacjentów na początku badania.
Patient characteristics at baseline.

	Losartan (L) (n=18)	Enalapril (E) (n=18)	(E+L) (n=16)
Płeć: m/k	7/11	12/6	11/5
Wiek: lata (±SD)	40,4 ± 11,9	43,4 ± 10,1	37,7 ± 12,7
Ciśnienie tętnicze skurczowe mmHg (±SD)	137,1 ± 11,6	134 ± 13,4	140 ± 17,2
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe mmHg (±SD)	88,2 ± 7,5	87,8 ± 9,3	90,8 ± 11,4
Dobowe wydalanie białka z moczem g/24 h (±SD)	2,17 ± 1,52	2,6 ± 1,69	3,25 ± 1,82
Kreatynina w surowicy krwi mg/dl (±SD)	1,04 ± 0,2	1,25 ± 0,3	1,2 ± 0,3
Klirens kreatyniny ml/min (±SD)	92,5 ± 25,3	93,9 ± 37,7	94,8 ± 31,8
Rozpoznanie histopatologiczne w biopsji nerki:			
PKZN mezangialne	12	13	11
PKZN mezangio-kapilarnie	6	3	3
PKZN błoniaste	0	1	0
Segmentalne skłócenie kłębuszków nerkowych	0	0	1
Inne pierwotne KZN	0	1	1



Rycina 1
Średnie wartości klirensu kreatyniny w poszczególnych grupach podczas badania.
Changes of the creatinine clearance during the treatment in all studied groups.

Tabela II
Średnie wartości ±SD dobowej utraty białka (DUB) i ich zmiany podczas terapii losartanem, enalaprilem i z zastosowaniem terapii łączonej.
Urinary protein excretion (UPE) ±SD and its change during treatment with losartan, enalapril and combined therapy.

	DUB g/ 24 godziny	zmiana DUB g/ 24 godziny	zmiana DUB %
LOSARTAN - początek	2,0±1,2		
3 miesiące	1,37±1,1	-0,7±1,0	-31,5
6 miesięcy	1,27±1,0	-0,7±1,0	-36,5
12 miesięcy	1,42±1,2	-0,5±1,2	-29,0
ENALAPRIL - początek	2,65±1,9		
3 miesiące	1,6±1,8	-1,05±1,2	-39,6
6 miesięcy	1,73±1,3	-0,92±1,5	-34,7
12 miesięcy	1,77±1,6	-0,88±1,5	-33,2
TERAPIA ŁĄCZONA - początek	3,36±1,9		
3 miesiące	1,2±0,9*	-2,24±2,0	-64,3
6 miesięcy	1,34±1,1*	-2,02±2,0	-60,1
12 miesięcy	1,31±1,1*	-2,02±2,5	-61,1

* - p<0,0001

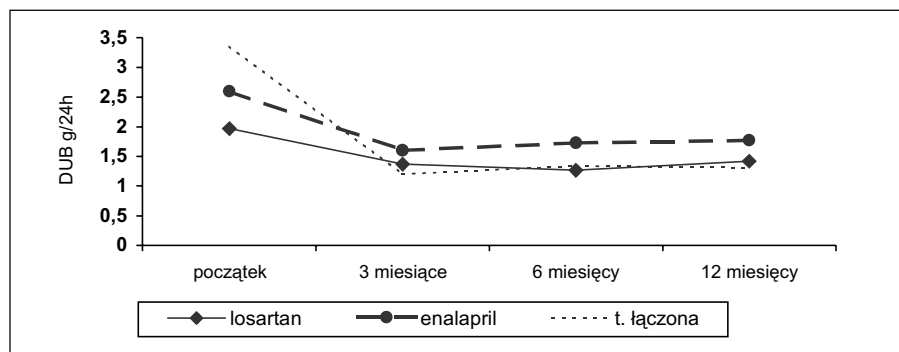
Tabela III

Wybrane parametry określające stan metaboliczny ustroju przed rozpoczęciem terapii oraz po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia. Wartości średnie \pm SD.

Metabolic parameters before and after 3, 6 and 12 months treatment with losartan, enalapril and combined therapy mean \pm SD.

	CH	HDL	UA	SP	SA
LOSARTAN - początek	248,8 \pm 64,8	64,7 \pm 30,5	5,6 \pm 1,1	7,1 \pm 0,6	4,1 \pm 0,3
3 miesiące	237,3 \pm 58,2	63,2 \pm 33,3	5,2 \pm 1,4	7,1 \pm 0,6	4,1 \pm 0,3
6 miesięcy	225,5 \pm 35,5	56,1 \pm 11,9	5,3 \pm 1,1	7,1 \pm 0,5	4,1 \pm 0,2
12 miesięcy	224,8 \pm 36,9	57,1 \pm 12,5	5,2 \pm 1,3	6,8 \pm 0,8	4,1 \pm 0,3
ENALAPRIL - początek	268,2 \pm 54,0	79,8 \pm 53,3	5,9 \pm 1,6	7,0 \pm 0,9	4,0 \pm 0,3
3 miesiące	255,1 \pm 26,2	52,7 \pm 12,8	6,5 \pm 1,6	7,0 \pm 0,7	4,2 \pm 0,3
6 miesięcy	262,9 \pm 39,6	61,5 \pm 22,7	5,8 \pm 1,5	7,0 \pm 0,6	4,0 \pm 0,3
12 miesięcy	259,5 \pm 62,8	62,4 \pm 28,9	6,3 \pm 2,0	7,0 \pm 0,8	4,2 \pm 0,4
TERAPIA ŁĄCZONA - początek	272,3 \pm 64,5	63,7 \pm 18,2	6,7 \pm 1,2	7,0 \pm 0,6	4,1 \pm 0,4
3 miesiące	239,3 \pm 65,7	59,5 \pm 17,0	6,6 \pm 1,4	7,0 \pm 0,7	4,0 \pm 0,4
6 miesięcy	232,4 \pm 61,4	57,6 \pm 19,0	6,4 \pm 1,4	6,9 \pm 0,4	4,1 \pm 0,3
12 miesięcy	234,2 \pm 40,7	58,1 \pm 17,0	6,7 \pm 1,5	6,9 \pm 0,5	4,1 \pm 0,2

CH – całkowity cholesterol (mg/dl), HDL – cholesterol HDL (mg/dl),
UA – kwas moczowy (mg/dl), SP – białko całkowite (mg/dl), SA – albumina (mg/dl)



Rycina 2

Zmiany DUB podczas terapii w poszczególnych grupach.
Changes of the UPE during the treatment in all studied groups.

Tabela IV

Najważniejsze badania kliniczne potwierdzające nefroprotektoryjne właściwości leków hamujących aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron.

The most important clinical trials with drugs inhibiting RAAS.

Badanie	Populacja chorych	Porównanie	Wynik **	Piśmiennictwo
Collab. Study Group	nefropatia cukrzycowa	captopril vs. placebo	45%	[16]
AIPRI	nefropatie mieszane	benazepril vs. placebo	53%	[19]
REIN GISEN Group	nefropatia niecukrzycowa	ramipril vs. placebo	52%	[28]
IDNT	nefropatia cukrzycowa	irbesartan vs. placebo; irbesartan vs. amlodypina	20% 23%	[17]
RENAAL	nefropatia cukrzycowa	losartan vs. placebo	16%	[5]
COOPERATE	nefropatia niecukrzycowa	t. łączona vs. monoterapia (trandolapril, losartan)	12%	[21]

Optymalne dawkowanie

Nie ustalono jak do tej pory optymalnego dawkowania IKA oraz ARA w terapii nefroprotektoryjnej. Powszechnie zaleca się więc dawki tych leków stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Badania przeprowadzone w naszym ośrodku wykazały, że nawet niewielkie dawki IKA lub ARA (losartan 25 mg, enalapril 10 mg), nie wpływające znacząco na obniżenie ciśnienia tętniczego powodują redukcję białkomoczu [37,39]. Inne badania udowodniły, że zmniejszenie białkomoczu, a także ograniczenie

zmian zapalnych i włóknienia nerek jest proporcjonalne do dawki zastosowanych leków [9,25]. Dlatego też zalecane jest obecnie stosowanie maksymalnych dawek hipotensyjnych IKA i/lub ARA. Zalecenia te dotyczą również terapii skojarzonej, która przynajmniej, jeśli chodzi o nefropatię o podłożu nie związanym z cukrzycą, wydaje się być już leczeniem z wyboru. Prowadzone są obecnie liczne badania kliniczne nad bezpieczeństwem i efektami zastosowania dawek wyższych niż te, które wykazują maksymalny efekt hipotensyjny [10,23]. Nie dostarczyły

one jednak jak do tej pory dowodów uzasadniających takie postępowanie, choć niektórzy autorzy sugerują, że może ono dawać korzystne efekty. Niezależnie od powyższych rozważań kierować powinniśmy się również aktualnymi zaleceniami dotyczącymi docelowych wartości ciśnienia tętniczego w leczeniu chorych z białkomoczem, to jest < 130/85 mmHg u pacjentów z białkomoczem < 1 g/dobę, oraz < 125/75 mmHg w przypadku białkomoczu > 1 g/dobę [18]. W sytuacji, gdy nie uzyskujemy wyżej wymienionych wartości ciśnienia pomimo stosowania maksymalnych dawek IKA i/lub ARA, konieczne jest włączenie kolejnego leku hipotensyjnego. Szczególnie korzystna jest skojarzona terapia z lekami moczopędnymi.

Odrębnym zagadnieniem jest terapia pacjentów, którzy nie tolerują wysokich dawek IKA lub ARA z powodu niedociśnienia lub też objawów ubocznych związanych z stosowaniem tych leków. Nie ma jak do tej pory wytycznych co do optymalnego leczenia nefroprotektoryjnego w tej grupie chorych. Niedawno zakończone w naszym ośrodku badania wykazały, że skojarzone leczenie bardzo małymi dawkami IKA i ARA (losartan 25 mg, benazepril 5 mg) zastosowane u pacjentów z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek daje lepsze efekty w aspekcie zmniejszenia białkomoczu oraz ograniczenia uszkodzenia cewek nerkowych niż te same leki stosowane w monoterapii w dawkach dwukrotnie większych [27,32]. Biorąc pod uwagę fakt, że do podobnych wniosków można dojść analizując wyniki niektórych badań eksperymentalnych, wydaje się, że łączenie IKA i ARA w dawkach małych wykazuje przewagę nad monoterapią w dawkach wyższych [15].

Wnioski

1. Wyniki badań sugerują brak wpływu prowadzonego leczenia na gospodarkę białkową pacjentów. Jednocześnie obserwowano trend obniżania się dobowej utraty białka we wszystkich badanych grupach, który osiągnął wartości znamienne statystycznie wśród pacjentów poddanych terapii łączonej. Może to sugerować przewagę terapii łączonej w redukcji białkomoczu w grupie chorych z PKZN.

2. Podczas badań nie stwierdzono wpływu stosowanego leczenia na funkcję nerek rozumianą jako zmiany w klirensie kreatyniny, wartości ciśnienia tętniczego i wydalanie kwasu moczowego.

3. Wyniki przedstawionych badań wskazują, że nefroprotektoryjne działanie niewielkich dawek blokerów enzymu konwertującego wraz z antagonistami receptora AT1 zależy nie tylko od ich działania hipotensyjnego, ale również od właściwości plejotropowych tych leków.

4. Leczenie preparatami z grupy IKA i ARA, również terapią łączoną, należy prowadzić nawet u pacjentów z PKZN i prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego.

Propozycja standardu postępowania

1. Należy stosować IKA i ARA wśród wszystkich chorych z przewlekłym uszkodzeniem nerek przebiegającym z białkomoczem, którzy nie mają istotnych przeciwwskazań do stosowania tego typu terapii.

2. Wśród chorych z PKZN, niezależnie od stosowanego u części pacjentów leczenia immunosupresyjnego, wskazane jest stosowanie leków nefroprotektoryjnych z grup IKA i ARA.

3. Zaleca się jak najszybsze włączenie IKA i ARA oraz stosowanie ich w dawkach możliwie maksymalnych.

4. Celowe jest podjęcie próby leczenia niewielkimi dawkami ARA i IKA wśród pacjentów, którzy nie tolerują standardowej terapii tymi lekami.

5. Terapia łączona z równoczesnym użyciem IKA i ARA powinna być preferowaną formą leczenia, ponieważ daje lepsze efekty w aspekcie działania nefroprotektoryjnego.

6. Leczenie ARA i IKA powinno być zastosowane niezależnie od wysokości systemowego ciśnienia tętniczego (również u chorych bez nadciśnienia tętniczego) oraz białkomoczu.

Piśmiennictwo

1. **AbdAlla S., Lothar H., Abdel-tawab A.M. et al.:** The angiotensin II AT2 receptor is an AT1 receptor antagonist. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 39721.
2. **Andersen S., Tarnow L., Rossing P. et al.:** Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2000, 57, 601.
3. **Bader M., Peters J., Baltatu O. et al.:** Tissue renin-angiotensin system: new insights from experimental animal models in hypertension research. *J. Mol. Med.* 2001, 79, 76.
4. **Brasch H., Sieroslawski L., Dominiak P.:** Angiotensin II increases norepinephrine release from atria by acting on angiotensin subtype 1 receptors. *Hypertension* 1993, 22, 699.
5. **Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al.:** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 861.
6. **Danser A.:** Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003, 35, 759.
7. **Edwards R.M., Trizna W., Stack E.J. et al.:** Interaction of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists with the urate transporter in rat renal brush-border membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996, 276, 125.
8. **El Nahas A.M.:** Renal scarring: the role of angiotensin II. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995, 10, 28.
9. **Gansevoort R., De Zeeuw D., De Jong P.:** Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int.* 1994, 45, 861.
10. **Haas M., Leko-Mohr Z., Erler C. et al.:** Antiproteinuric versus antihypertensive effects of high-dose ACE inhibitor therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 458.
11. **Hebert L.A., Falkenhain M.E., Nahman N.S. et al.:** Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am. J. Nephrol.* 1999, 19, 1.
12. **Hollenberg N.K.:** Impact of Angiotensin II on the kidney: does an angiotensin II receptor blocker make sense? *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 36, 18.
13. **Hostetter T., Rosenberg M., Ibrahim H. et al.:** Aldosterone in renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2001, 10, 105.
14. **Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure:** The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1997, 157, 2413.
15. **Komine N., Khang S., Wead L. et al.:** Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39, 159.
16. **Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al.:** The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 1456.
17. **Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al.:** Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 851.
18. **Mailloix L.U., Levey A.S.:** Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32, 120.
19. **Maschio G., Alberti D., Janin G. et al.:** Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 939.
20. **Matsukawa T., Gotoh E., Minamisawa K. et al.:** Effects of intravenous infusions of angiotensin II on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Am. J. Physiol.* 1991, 261, 690.
21. **Nakao N., Yoshimura A., Morita H. et al.:** Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in nondiabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 361, 117.
22. **Nielsen S., Dollerup J., Nielsen B. et al.:** Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997, 12, 19.
23. **Palla R., Panichi V., Finato V. et al.:** Effect of increasing doses of lisinopril on proteinuria of normotensive patients with IgA nephropathy and normal renal function. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1994, 14, 35.
24. **Perico N., Remuzzi A., Sangalli F. et al.:** The antiproteinuric effect of angiotensin antagonism in human IgA nephropathy is potentiated by indometacin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 9, 2308.
25. **Peters H., Border W., Noble N.:** Targeting TGF-beta overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int.* 1998, 54, 1570.
26. **Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia).** *Lancet* 1997, 349, 1857.
27. **Renke M., Tylicki L., Rutkowski P. et al.:** Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system improves tubular status in nondiabetic proteinuric patients. *Scan. J. Urol. Nephrol.* 2005, 39, 511.
28. **Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al.:** Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy in Nephropathy.* *Lancet* 1998, 352, 1252.
29. **Ruggenenti P., Perna A., Mosconi L. et al.:** Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int.* 1998, 53, 1209.
30. **Ruilope L.M., Aldigier J.C., Ponticelli C. et al. on behalf of the European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease:** Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal diseases. *J. Hypertension* 2000, 18, 89.
31. **Russo D., Pisani A., Balletta M.M. et al.:** Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 33, 851.
32. **Rutkowski P., Tylicki L., Renke M. et al.:** Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 43, 260.
33. **Siragy H., Inagami T., Ichiki T. et al.:** Sustained hypersensitivity to angiotensin II and its mechanism in mice lacking the subtype 2 (AT-2) angiotensin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 6506.
34. **Stoll M., Steckelings U., Paul M. et al.:** The angiotensin AT-2-receptor mediated inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1995, 95, 651.
35. **Taal M., Brenner B.:** Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002, 11, 377.
36. **Taal M., Brenner B.:** Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000, 57, 1803.
37. **Tylicki L., Renke M., Rutkowski P. et al.:** Short-term effects of angiotensin II receptor blockade in patients with primary glomerulonephritis - pilot study. *J. Ren. Nutr.* 2002, 12, 122.
38. **Tylicki L., Rutkowski B.:** Nefropatia nadciśnieniowa-patogeneza, diagnostyka, leczenie. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2003, 14, 168.
39. **Tylicki L., Rutkowski P., Renke M. et al.:** Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. *Am. J. Nephrol.* 2002, 22, 356.
40. **Weir M., Dzau V.:** The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am. J. Hypertens.* 1999, 12, 205.
41. **Wolf G., Butzmann U., Wenzel U.:** The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol.* 2003, 93, 3.
42. **Wolf G., Ziyadeh F.N., Thaiss F. et al.:** Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells. Role of the angiotensin type 2 receptor. *J. Clin. Invest.* 1997, 100, 1047.
43. **Wright J., Jr, Bakris G., Greene T. et al.:** Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002, 288, 2421.
44. **Yamada T., Horiuchi M., Dzau V.:** Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 156.
45. **Zoccali C., Valvo E., Russo D. et al.:** Antiproteinuric effects of losartan in patients with chronic renal diseases (letter). *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997, 12, 234.