

Kombinační léčba ACE-I a AT1 blokátory v nefrologii

MUDr. Soňa Štěpánková, MUDr. Jitka Řehořová, MUDr. Jakub Ševčík,
MUDr. Stanislav Šurel, MUDr. Assadullah Zharfbín
Interní hepatogastroenterologická klinika FN a LF MU, Brno,
Hemodialyzační středisko, Brno

ACE inhibitory (ACE-I) a AT1 blokátory (sartany) patří již několik let mezi základní léky používané u chronického onemocnění ledvin. Bylo prokázáno, že obě lékové skupiny se výraznou měrou podílí na zpomalení progresu renální insuficience, a to nejenom zlepšením kompenzace systémové hypertenze, ale i přímým renoprotektivním účinkem. Data z jednotlivých studií potvrzují, že ACE-I a sartany jsou co do účinnosti, tak i bezpečnosti zcela srovnatelné. V tomto jsou výsledky „kardiologicky“ zaměřených studií prakticky identické jako výsledky studií s primárním sledovaným cílem „nefrologickým“. Pokud jde ale o očekávaný přínos kombinované léčby ACE-I a sartany, nejsou již závěry až tak shodné a jednoznačné.

Klíčová slova: ACE inhibitory, AT1 blokátory, proteinurie, zpomalení progresu renální insuficience.

Combination treatment of ACE inhibitors and angiotensin receptors blockers in nephrology

Both ACE inhibitors and angiotensin receptors blockers belong for several years to basic treatment of the chronic kidney diseases. Both classes of drugs were shown to prevention of progression of chronic kidney disease. The effect is provided by lowering blood pressure and concomitant blood pressure independent renoprotective effect. Based on clinical studies we can declare that ACE inhibitors and angiotensin receptors blockers are comparable in respect to efficacy and safeness. In this regard the results of studies in cardiology correspond to those in nephrology. There is not general agreement in the assessment of desired effect of combination of ACE inhibitors and angiotensin receptors blockers treatment.

Key words: ACE inhibitors, angiotensin receptors blockers, proteinuria, prevention of progression of chronic kidney disease.

Med. Pro Praxi 2009; 6(3): 147–149

Úvod

Hlavním mechanismem účinku ACE-I a sartanů je zásah do renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Renin vzniká v ledvinách, je uvolňován do oběhu a jeho působením se mění angiotenzinogen na angiotenzin I (AI). Cirkulující AI se vlivem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) mění na aktivní angiotenzin II (AII), který vede k vazokonstrikci a stimulaci sekrece aldosteronu. Angiotenzin II dále způsobuje retenci vody a sodíku a stimuluje tvorbu prostaglandinů. V periférii lze zablokovat aktivaci receptorů pro AII typu 1 pomocí blokátorů těchto receptorů (AT1 blokátory, sartany).

ACE ale kromě přeměny A I na A II rovněž štěpí vazodilatačně působící bradykinin na neúčinné fragmenty. ACE inhibitory tedy vedou k hromadění bradykininu, z čehož plyne jeho podíl na hypotenzivním účinku této lékové skupiny, ale zejména nežádoucí účinky jako je kašel a výjimečně angioedém.

Úvaha o možném aditivním účinku kombinace ACE-I a sartanů vychází z předpokladu neúplné blokády vzniku angiotenzinu II při léčbě ACE-I. Angiotenzin II vzniká i alternativními cestami (chymáza) a je známo, že při medikaci

ACE inhibitorů často nedochází k poklesu plazmatické hladiny angiotenzinu II.

Nemocní s vyšším příjmem soli, u nichž je antiproteinurický efekt ACE-I menší (1), by mohli zvýšeně odpovídat na kombinaci ACE-I a sartanů.

Mezi blokátory osy renin-angiotenzin-aldosteron rovněž řadíme blokátory aldosteronu (spironolakton a eplerenon) a dále přímé inhibitory reninu (aliskiren).

Renoprotekce ACE-I a sartanů

Chronická onemocnění ledvin, u nichž dochází k poklesu glomerulární filtrace a to zpravidla pod 60 ml/min (= 1,0 ml/s) obvykle progredují do terminálního selhání funkce ledvin.

Faktory progresu chronické renální insuficience (CHRI) jsou jednak **renální** – proteinurie a zvýšený intraglomerulární tlak, a jednak **non-renální**, což je především systémová hypertenze (tabulka 1).

Tabulka 1. Faktory progresu chronické renální insuficience

Renální	Nonrenální
■ proteinurie	■ systémová hypertenze
■ zvýšený intraglomerulární tlak	

Renoprotekce ACE-I a sartanů zahrnuje hemodynamický a nehemodynamický účinek.

Hemodynamický účinek spočívá v dilataci glomerulární eferentní arterioly, čímž se sníží intraglomerulární tlak a následně i proteinurie – tedy jeden z významných rizikových faktorů progresu selhání ledvin.

Nehemodynamický vliv zahrnuje omezení glomerulární hypertrofie a snížení propustnosti bazální membrány glomerulů pro bílkoviny (tabulka 2).

Snížení systémové hypertenze a vlastní renální účinky jsou hlavní mechanismy pozitivního působení ACE-I a sartanů u chronických nefropatií.

Renální indikace k nasazení ACE-I a/nebo sartanů jsou:

- systémová hypertenze
- přítomnost diabetu mellitu: již od stadia mikroalbuminurie – i při normotenzii!
- nediabetická nefropatie: proteinurie nad 0,5 gramů/24 hodin – i při normotenzii!

Možná úskalí léčby ACE-I a sartany

Při léčbě ACE-I může dojít ke zvýšení s-krea. Zvýšení o 20–25 % výchozí hodnoty, které neprogreduje, nevyžaduje přerušení léčby. Progredující zvýšení o více než 30 % nutí k ukončení léčby ACE-I a pátrání po možných příčinách:

- hemodynamicky významné stenózy renálních tepen
- snížený intravaskulární objem (diuretika, snížená hydratace, srdeční selhání, ascites, otoky při hypoalbuminemii)
- zvýšená renální vazokonstrikce při léčbě nesteroidními antirevmatiky, cyklosporinem.

Akutní selhání ledvin po nasazení ACE-I je zpravidla asymptotické, je provázené hyperkalemií a skoro vždy je reverzibilní po vysazení ACE-I a diuretik. Kontrola s-krea a s-K se doporučuje na konci 1. týdne po nasazení ACE-I.

Obecně lze doporučit při nasazování ACE-I a/nebo sartanů dodržení těchto opatření

- lék nasazovat při oběhové stabilitě nemocného
- vyvarovat se nesteroidním antirevmatikům (hypoperfuze v ledvinách při renální vazokonstrikci a sklon k hyperkalemii)
- POZOR na kombinaci s verospironem či amiloridem – riziko hyperkalemie!
- diabetici mají při léčbě ACE-I vyšší riziko hyperkalemie
- opatrně na kombinaci s diuretiky (hypoperfuze v ledvinách při snížené hydrataci)
- při sklonu k vyšší kalemii nasadit dietu s omezením draslíku (t. j. omezit zejména banány a peckovité ovoce). Při K nad 5,6 mmol/l ACE-I raději vysadit.

U nemocných s renální insuficiencí upřednostňujeme ACE-I s duálním vylučováním (spirapril, fosinopril, trandolapril), dávku titrujeme postupně a cílovou dávku zpravidla nemusíme redukovat.

ACE-I nebo sartany?

Většina dosavadních studií v nefrologii, zaměřených na ACE-I a sartany, porovnávala tyto 2 skupiny navzájem a jen menší počet studií se zaměřil na kombinační léčbu.

Ze vzájemného porovnání vzešly z jednotlivých studií a jejich metaanalýzy tyto závěry:

1. **U diabetiků 1. typu jsou lékem volby ACE-I** (studie EUCLID, Collaborative Study group)
2. **U diabetiků 2. typu jsou lékem volby sartany** (IRMA, RENAAL, IDNT, MARVAL).

Tabulka 2. Renoprotekce ACE-I a sartanů

Hemodynamický účinek	Nehemodynamický účinek
■ dilatace vas efferens	■ snížení glomerulární hypertrofie
■ snížení intraglomerulárního tlaku	■ snížení propustnosti glomerulu pro bílkoviny
■ snížení proteinurie	

Studie IDNT (s irbesartanem) (2) navíc prokázala zpomalení progresu CHRI, což je alfa a omega našeho snažení u selhávajících ledvin. ACE-I u diabetiků 2. typu vedou ke snížení proteinurie (studie BENEDICT, DETAIL, podstudie HOPE), tento efekt je srovnatelný se sartany, ale chybí větší studie s ACE-I na progresi renálního selhání (tedy obdoba IDNT).

3. **U nediabetických nefropatií** prokázala studie REIN (s ramipilem) zpomalení progresu CHRI. Chybí obdobná studie se sartany.

Společným závěrem většiny těchto studií je, že čím vyšší je vstupní proteinurie, tím vyšší je antiproteinurický efekt ACE-I či sartanů. Platí to i u pokročilé renální insuficience. **Některé studie prokázaly i zpomalení progresu ledvinového selhání (IDNT, REIN). Jak snížení proteinurie, tak zpomalení progresu CHRI bylo (až na výjimky) nezávislé na kontrole systémového TK.**

Kombinační léčba ACE-I a sartany v nefrologii Studie CALM (3)

Tato studie, jejíž výsledky byly publikovány r. 2000, zahrnovala 197 diabetiků s hypertenzí a mikroalbuminurií. Byla zvolena kombinace lisinoprilu a candesartanu versus obě skupiny v monoterapii zvlášť. Byl prokázán aditivní účinek na proteinurii, ale současně při výrazně lepší korekci hypertenze. Na základě této skutečnosti **nelze spolehlivě posoudit míru renoprotektivní kombinace ACE-I se sartany.**

Studie COOPERATE (4) (Combination Treatment of Angiotensin II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in Nondiabetic Renal Disease)

Bylo sledováno 263 nemocných s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin a makroalbuminurií. Hladina sérového kreatininu se pohybovala mezi 133–398 μmol/l a proteinurie byla > 0,3 g/24 hodin. Nemocní byli randomizováni k léčbě ACE-I (trandolapril 3 mg jednou denně), sartanem (losartan 100 mg jednou denně) nebo kombinací obou ve stejných dávkách.

Výsledky: **ve skupině s kombinovanou léčbou bylo dosaženo lepšího renoprotektivního**

benefitu (snížení proteinurie a zpomalení progresu renálního selhávání) a to nezávisle na snížení krevního tlaku.

K podobným výsledkům došli autoři studie hodnotící kombinaci candesartanu a enalaprilu (5).

Studie IMPROVE (6) (Irbesartan in the Management of PROteinuric patients at high risk for Vascular Events)

Multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie, jejímž cílem bylo posoudit, zda kombinace ACE-I se sartanem (10 mg ramipril + 300 mg irbesartan) je účinnější v redukci proteinurie u hypertenzních nemocných s vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem v porovnání se samotným ACE-I. Vysoké KV riziko bylo definováno jako přítomnost DM nebo ischemické choroby srdce, dolních končetin či mozkové aterosklerózy. Do studie bylo zařazeno, respektive randomizováno, 405 nemocných starších 55 let, hypertoniků se zvýšeným KV rizikem a albuminurií. Nejčastější příčinou mikroalbuminurie byla diabetická nefropatie.

Výsledky: **kombinovaná léčba nevedla u mikroalbuminurických pacientů k většímu poklesu albuminurie** než samotná léčba ACE-I. Na druhou stranu **ale v podskupině nemocných s manifestní proteinurií byla kombinovaná léčba účinnější** (podobně jako ve studii COOPERATE). Nevýhodou studie je relativně krátká doba trvání – 20 týdnů – a dále zařazení nemocných s jen mírným stupněm renální insuficience. Nesledoval se vliv na progresi ledvinového selhání. Pozitivním výsledkem bylo, že na kombinované léčbě dosáhl vyšší procento nemocných cílového krevního tlaku < 130/90 a že léčba byla velmi dobře tolerována.

Navzdory příznivým výsledkům kombinované léčby ve výše uvedených studiích existuje stále možnost, že dávky vyšší než běžně užívané u jednotlivých lékových skupin (ACE-I, sartany) by mohly být stejně účinné jako podávání nižších dávek obou skupin v kombinaci.

Rossing et al. ve své studii ukázal, že irbesartan v dávce 900 mg jednou denně je bezpečný a má přídatné nefroprotektivní účinky nezávislé na změnách systémového tlaku krevního (7).

Schmieder et al. publikoval v r. 2005 výsledky své práce, které přinášejí důkazy o aditivním

antiproteinurickém efektu velmi vysoké dávky candesartanu (64 mg jednou denně) (8).

Vysoké dávky sartanů byly dobře tolerovány a neměly vyšší výskyt nežádoucích účinků.

Negativní „renální“ výsledek kardiologicky zaměřené studie ONTARGET

V březnu 2008 byly zveřejněny výsledky studie ONTARGET. Studie sledovala 25 577 nemocných s ischemickou chorobou srdce, dolních končetin nebo mozku, nebo s diabetes mellitus a orgánovým postižením. Nemocní byli randomizováni na léčbu ramipilem 10 mg nebo telmisartanem 80 mg nebo kombinací obou.

Studie potvrdila rovnocennost obou preparátů v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční a zároveň neprokázala benefit z kombinované léčby.

Naopak ve skupině s kombinovanou léčbou byl vyšší výskyt hypotenze a renální insuficience.

Tato studie, podobně jako studie VALIANT (14 703 nemocných po IM se srdečním selháním a kombinací captoprilu s valsartanem), zřetelně upozornila na nebezpečí zhoršení renálních funkcí při léčbě kombinací ACE-I a sartanů.

Po zveřejnění výsledků studie ONTARGET se v nefrologických kruzích rozpoutala diskuse o příčinách zhoršení renální insuficience v podskupině na kombinované terapii.

V srpnu 2008 vychází v Lancetu komentář prof. Manna et al. (9) k „renálním výsledkům“ studie.

Nutno si uvědomit, že do studie byli zařazeni nemocní s vysokým KV a **nikoli renálním rizikem**. Nemocní byli vstupně normotenzní a při kombinaci ACE-I a sartanů vyvinuli častěji symptomatickou hypotenzi s následnou hypoperfuzí ledvin a zhoršením renálních funkcí. K tomu bezpochyby přispěl i výběr nemocných, u nichž se dá očekávat vysoký výskyt vaskulární nefropatie jakožto rizikového faktoru k prerenálnímu selhání ledvin. I přesto, že kombinovaná léčba ve studii redukovala proteinurii (která ale byla již vstupně malá), převážil negativní efekt ve zhoršení renální insuficience.

Aliskiren – přímý inhibitor reninu – představitel nové lékové skupiny účinkující na RAAS

Studie AVOID (10)

(Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes)

Cílem studie bylo zhodnocení bezpečnosti a renoprotektivního potenciálu přímého inhibi-

toru reninu aliskirenu u nemocných s hypertenzí, diabetem 2. typu a proteinurií, kteří již byli léčeni 100 mg losartanu/den. Multicentrická studie trvala 6 měsíců a zařazeno bylo 599 pacientů.

Kombinovaná léčba snížila statisticky významně albuminurii oproti skupině léčené jen losartanem. Vysvětlení je snad v účinnější blokádě RAAS a tím i větším dilatačním účinkem na eferentní arteriolu. Ve výskytu nežádoucích účinků nebyly rozdíly mezi oběma skupinami.

Dobrá tolerance kombinované léčby a absence vyššího rizika hyperkalemie je velmi důležitým závěrem z této studie.

Studie ALTITUDE

V současné době probíhá multicentrická studie ALTITUDE. Účastní se i několik českých pracovišť. Zařazeni jsou diabetici 2. typu s preexistujícím kardiovaskulárním a/nebo renálním onemocněním, kterým je k jejich zavedené léčbě ACE-I nebo sartany (ne však jejich kombinace) přidán aliskiren 300 mg jednou denně nebo placebo. Cílem bude zhodnocení redukce kardiovaskulární a renální morbidit a mortality.

Aliskiren je po delší době novým nadějným lékem s renoprotektivním účinkem.

Závěr

Pacienti s onemocněním ledvin a zejména se selháváním renální funkce jsou častěji vyloučeni z multicentrických studií, což snižuje význam výsledků z těchto studií. Sekundární analýzy studií – zaměřených primárně na KV morbiditu a mortalitu – hodnotící vývoj renální funkce nebo proteinurie jsou proto velmi obtížně interpretovatelné. Tito sledovaní nemocní mají zpravidla nízké renální riziko.

Z nefrologicky zaměřených studií lze závěrem konstatovat, **že čím vyšší je vstupní proteinurie, tím vyšší efekt kombinační léčba ve studiích prokázala. Platí to i u nemocných s již pokročilým stupněm selhávání funkce ledvin** (předpokládá se větší efekt kombinační léčby na pokles intraglomerulárního tlaku v reziduálních nefronech).

Z kombinační léčby by měli profitovat nemocní s nedostatečně korigovanou hypertenzí a významnou proteinurií. „Ideálním“ pacientem se zdá být mladší jedinec, nediabetik, bez přítomnosti ischemické choroby ledvin. U takového nemocného se kombinační léčba jeví bezpečná a dobře tolerovaná.

Na aditivní efekt u diabetiků s velkou proteinurií se dá usuzovat nepřímou z manifestné proteinurické podskupiny ve studii IMPROVE či studii CALM. Chybí ale data na zpomalení

progrese CHRI. Nutno počítat s vyšším výskytem nežádoucích účinků – viz níže.

Rizikovou skupinou jsou senioři, nemocní s ischemickou chorobou srdce a ledvin, nižším TK, diabetici. Je nutné bedlivě sledovat potenciální nežádoucí účinky – hypotenzi, zhoršení renálních funkcí a hyperkalemii – zejména pak při lékových kombinacích (diuretika, nesteroidní antirevmatika a další).

Naopak u pacientů s mikroalbuminurií a časovým renálním postižením, kteří mají zvýšené KV riziko, stačí podávat monoterapii ACE-I nebo sartany (6).

Literatura

- Buter H, Hemmelder MH, Navis G, et al. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazid. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1682–1685.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, 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: 851–860.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–1444.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
- Kanno Y, Takenaka T, Nakamura T, Suzuki H. Add On Angiotensin Receptor Blocker in Patients Who Have Proteinuric Chronic Kidney Disease and Are Treated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *CJASN* 2006; 1: 730–737.
- Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, Ptaszynska A, Pieske B, de Champlain J, Weber MA, Raz I. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE study. *Kidney Int* 2007; 72: 879–885.
- Rossing P, Parving HH, Zeeuw D. Renoprotection by blocking the RAAS in diabetic nephropathy – fact or fiction? *NDT* 2006; 21(9): 2354–2357.
- Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles Ch. Additional Antiproteinuric Effect of Ultrahigh Dose Candesartan: A Double-Blind, Randomized, Prospective Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 777–787.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitirahan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinn K, Oto A, Parkhomenko A, piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, ONTARGET investigators. Renal Outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008; 372(9638): 547–553.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446.

MUDr. Soňa Štěpánková

Interní hepatogastroenterologická klinika

FN a LF MU Brno

Jihlavská 20, 652 00 Brno

sstepankova@fnbrno.cz