



Leszek Tylicki, Agnieszka Jakubowska, Bolesław Rutkowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku

Praktyczne aspekty zastosowania farmakologicznej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w nefroprotekcji

STRESZCZENIE

Farmakologiczna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron stanowi podstawę leczenia nefroprotekcijnego w przewlekłych chorobach nerek z białkomoczem lub upośledzoną funkcją nerek. Udowodniono, że inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptorów AT-1 dla angiotensyny II zmniejszają białkomocz oraz zwalniają progresję niewydolności nerek. W artykule tym omówione zostały praktyczne aspekty stosowania obu grup leków, antagonistów receptora mineralokortykoidowego oraz inhibitorów reniny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Sprecyzowano podstawowe cele leczenia. Przedyskutowano zasady wyboru terapii, dawkowania leków oraz korzy-

ści i niebezpieczeństwa wynikające z łącznego stosowania leków z różnych grup. Omówiono strategię leczenia chorych z białkomoczem, niewydolnością nerek oraz zasadność stosowania leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron u chorych dializowanych i po przeszczepieniu nerki. Omówione zostały niebezpieczeństwa związane ze stosowaniem tych leków oraz zasady monitorowania terapii.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 1, 1–9

Słowa kluczowe: układ renina-angiotensyna-aldosteron, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora AT-1 angiotensyny II, inhibitory reniny, antagoniści receptora mineralokortykoidowego, terapia skojarzona, przewlekła choroba nerek, białkomocz

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) odgrywa kluczową rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, perfuzji tkanek, utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej oraz procesach związanych ze wzrostem i proliferacją komórek. Wiadomo jednak również, że w stanach jego nadmiernej aktywacji główne efekторы hormonalne tego układu, angiotensyna II, aldosteron oraz, jak udowodniono ostatnio, także prorenina/renina mogą wykazywać wiele niekorzystnych działań prowadzących do uszkodzenia narządów, w tym serca, naczyń krwionośnych oraz nerek [1]. Niekorzystne efekty działania składowych układu RAA na nerki przekazywane za pośrednictwem recep-

torów angiotensynowych, mineralokortykoidowych i reninowych przedstawiono w tabeli 1.

LEKI HAMUJĄCE UKŁAD RENINA-ANGIOTENSZYNA-ALDOSTERON

Potwierdzenie kluczowej roli, jaką pełnią efekторы układu RAA w patogenezie nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek (PChN), doprowadziło do powszechnego zastosowania w terapii leków hamujących ten układ. Istnieją cztery grupy leków ograniczające efekty biologiczne związane z aktywacją rodziny receptorów angiotensynowych i mineralokortykoidowych: inhibitory konwertazy angiotensyny I

Adres do korespondencji:
dr hab. med. Leszek Tylicki
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych Akademii
Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7
80–211 Gdańsk

▶▶Angiotensyna II, aldosteron oraz prorenina/renina mogą prowadzić do uszkodzenia narządów, w tym serca, naczyń krwionośnych oraz nerek◀◀

Tabela 1. Niekorzystny wpływ nadmiernej aktywacji układu RAA na nerki

Wzrost systemowego ciśnienia tętniczego
Wzrost ciśnienia wewnątrzkręgosłupowego
Nasilenie proliferacji komórek
Nasilenie lokalnych procesów zapalnych
Nasilenie włóknienia
Nasilenie apoptozy
Nasilenie stresu oksydacyjnego
Dysfunkcja śródbłonna naczyniowego
Aktywacja układu współczulnego
Nasilenie agregacji płytek krwi

(IKA), antagoniści receptorów AT-1 dla angiotensyny II (ARA), antagoniści receptora mineralokortykoidowego oraz inhibitory reniny. Inhibitory konwertazy angiotensyny I hamują jej aktywność, przez co zmniejszają syntezę angiotensyny II. Antagoniści receptorów AT-1 dla angiotensyny II blokują wiązanie angiotensyny II z ich najważniejszym receptorem, przy zachowanej syntezie peptydu. Trzecią grupą leków są kompetycyjne inhibitory receptorów mineralokortykoidowych, do których zalicza się spironolakton oraz lek nowszej generacji, eplerenon, pozbawiony niekorzystnych działań antyandrogenowych i progestagenowych typowych dla swojego poprzednika. Leki z tej grupy zapobiegają niekorzystnym działaniom aldosteronu, nie blokują jednak sygnałów przekazywanych przez angiotensynę II za pośrednictwem receptorów AT-1. Kilka specyficznych inhibitorów reniny (enalkiren, remikiren, zankiren) zostało zsyntetyzowanych w ostatnich dekadach, jednak z powodu trudności z opracowaniem stabilnej formy doustnej leki te nie weszły do powszechnego użycia. Lek SPP100 (aliskiren) jest pierwszym z tej grupy w postaci doustnej, który trafił do aptek. Jego działanie polega na specyficznym wiązaniu się z podjednostką reniny i blokowaniu jej katalitycznych właściwości, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia stężeń angiotensyny I, a następnie angiotensyny II [1, 2].

DZIAŁANIE NEFROPROTEKCYJNE

Leki hamujące układ RAA odgrywają najważniejszą rolę w terapii chorych z PChN.

Przede wszystkim skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze, najważniejszy czynnik przyspieszający postęp przewlekłych nefropatii. Wykazano również, że leki te hamują postęp uszkodzenia nerek znacznie efektywniej niż leki hipotensyjne o innym mechanizmie działania. Wynika to ze specyficznego blokowania wyszczególnionych w tabeli 1 niekorzystnych działań peptydów angiotensynowych i aldosteronu w tym między innymi ich działania mitogennego, prozapalnego i profibrotycznego oraz wpływu na hemodynamikę wewnątrznerkową przejawiającego się wzrostem ciśnienia wewnątrzkręgosłupowego i białkomoczu. Nefroprotekcijny potencjał IKA oraz ARA udowodniono w klinicznych badaniach kontrolowanych zarówno u chorych z nefropatią cukrzycową, jak i wśród pacjentów z uszkodzeniem nerek, u podłoża którego nie leży cukrzyca (tab. 2) [3]. Zwyródnienie wielotorbielowate nerek pozostaje wyjątkiem. W tej nefropatii nie wykazano jak do tej pory przewagi IKA oraz/lub ARA nad innymi lekami hipotensyjnymi w aspekcie ochrony funkcji wydalniczej nerek. Grupa antagonistów receptora mineralokortykoidowego nie doczekała się, jak do tej pory, wielośrodkowych kontrolowanych badań dotyczących jej potencjału nefroprotekcijnego. Z wyników kilku przeprowadzonych badań jednośrodkowych wynika jednak, że spironolakton i eplerenon dodany do terapii IKA i/lub ARA powoduje zmniejszenie białkomoczu niezależnie od wpływu na ciśnienie tętnicze [4]. Inhibitory reniny są na etapie wstępnych badań klinicznych. Wynik zakończonego niedawno badania *Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes (AVOID)* wskazuje, że wykazują one synergistyczne działanie z ARA na zmniejszenie białkomoczu u pacjentów z nefropatią cukrzycową [5]. Leki te stanowią więc alternatywę terapeutyczną w terapii pacjentów z białkomoczem w sytuacji, gdy monoterapia IKA lub ARA nie przynoszą zadowalających efektów.

CELE LECZENIA NEFROPROTEKCYJNEGO

Leczenie nadciśnienia tętniczego od kilku dekad stanowi podstawę terapii nefroprotekcijnej. Wiadomo bowiem, że zarówno tak zwane złośliwe nadciśnienie tętnicze, jak i nieskutecznie leczone wieloletnie pierwotne nadciśnienie tętnicze skutkować mogą rozwojem zmian patologicznych w nerkach określanych mianem nefropatii nadciśnieniowej. Wiado-

▶▶Nefroprotekcijny potencjał IKA oraz ARA udowodniono w klinicznych badaniach kontrolowanych zarówno u chorych z nefropatią cukrzycową, jak i wśród pacjentów z uszkodzeniem nerek, u podłoża którego nie leży cukrzyca◀◀

Tabela 2. Najważniejsze badania potwierdzające nefroprotecyjne właściwości leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron

Badanie	Populacja chorych	Lek (efekt terapeutyczny)
Collaborative Study Group	Nefropatia cukrzycowa (n = 409)	Captopril vs. placebo (zwolnienie progresji)
AIPRI	Nefropatie mieszane (n = 583)	Benazepril vs. placebo (zwolnienie progresji)
REIN (warstwa 2)	Nefropatia niecukrzycowa, białkomocz > 3 g/24 h (n = 117)	Ramipril vs. placebo (zwolnienie progresji)
REIN (warstwa 1)	Nefropatia niecukrzycowa, białkomocz 1–3 g/24 h (n = 186)	Ramipril vs. placebo (zwolnienie progresji)
AASK	Nefropatia nadciśnieniowa (n = 653)	Ramipril vs. amlodypina (zwolnienie progresji)
BENEDICT	Cukrzyca typu 2 bez mikroalbuminurii (n = 1204)	Trandolapril vs. placebo (zapobiega mikroalbuminurii)
IDNT	Nefropatia cukrzycowa (n = 1715)	Irbesartan vs. placebo (zwolnienie progresji) Irbesartan vs. amlodypina (zwolnienie progresji)
RENAAL	Nefropatia cukrzycowa (n = 1513)	Losartan vs. placebo (zwolnienie progresji)
COOPERATE	Nefropatia niecukrzycowa (n = 263)	Terapia IKA + ARA vs. monoterapia (trandolapril + losartan zwalnia progresję)

mo również, że wysokie ciśnienie tętnicze wpływa na szybszą progresję PChN, niezależnie od typu nefropatii leżącej u jej podstaw. Wykazano również, że obniżenie ciśnienia tętniczego skutkuje wolniejszym postępowaniem ubytku filtracji kłębuszkowej zarówno u chorych z nefropatią cukrzycową, jak i w PChN, u podstaw której leżą nefropatie niezwiązane z cukrzycą [6]. Leczenie nadciśnienia tętniczego w PChN prowadzi się na podstawie zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ISH, *International Society of Hypertension*) oraz amerykańskich wytycznych opublikowanych w VII Raporcie JNC (*Joint National Committee*). Pacjenci z PChN, w szczególności zaś osoby z obniżonym GFR, należą do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Leczenie farmakologiczne powinno być włączane w tej grupie chorych natychmiast po rozpoznaniu nadciśnienia i powinno być uzupełnione o standardowe zalecenia modyfikacji trybu życia obejmujące między innymi zaprzestanie palenia papierosów, redukcję masy ciała, ograniczenie spożycia soli oraz zalecenie zwiększenia aktywności fizycznej. Celem leczenia jest uzyskanie ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg, a w grupie chorych z białkomoczem większym niż 1g/d. — poni-

żej 125/75 mm Hg. Wykazano, że obniżanie ciśnienia skurczowego do wartości 110 mm Hg jest bezpieczne i prowadzi do zwolnienia progresji przewlekłych nefropatii [7]. Jak wynika z wcześniejszych rozważań, leki hamujące układ RAA zwalniają postęp uszkodzenia nerek znacznie efektywniej niż leki hipotensyjne o innym mechanizmie działania. Z tego też powodu IKA oraz ARA stanowią leki pierwszego wyboru w leczeniu chorych z PChN przebiegającą z białkomoczem.

Osiągnięcie u chorych z PChN wspomnianych docelowych wartości ciśnienia tętniczego wymaga jednak nierzadko stosowania terapii wielolekowej przy użyciu dwóch, trzech, a niekiedy nawet czterech leków z różnych grup farmakologicznych. W terapii nadciśnienia zastosowanie znajdują więc bardzo często diuretyki, leki hamujące kanał wapniowy, leki β - i α -adrenolityczne oraz leki hamujące ośrodkowo aktywność układu współczulnego. Jako lek drugiego rzutu do IKA lub ARA należy dołączyć diuretyk, który zwiększa skuteczność farmakologicznej blokady układu RAA, skutecznie obniżając ciśnienie oraz białkomocz [8]. Dodatkowo diuretyki ograniczają niebezpieczeństwo rozwoju hiperkalemii, która może pojawić się w przypadku stosowania IKA lub ARA, zwłaszcza u osób z upośledzoną funkcją wydalniczą nerek. W pierwszych dwóch stadiach PChN stosuje

»Celem leczenia jest uzyskanie ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg, a w grupie chorych z białkomoczem większym niż 1g/d. — poniżej 125/75 mm Hg«

»Do IKA lub ARA należy dołączyć diuretyk, który zwiększa skuteczność farmakologicznej blokady układu RAA, skutecznie obniżając ciśnienie oraz białkomocz«

się indapamid lub diuretyki tiazydowe, w późniejszych okresach wyłącznie diuretyki pętlowe. W przypadku konieczności dołączenia trzeciego lub czwartego leku zaleca się β -adrenolityki lub niedihydropirydynowe pochodne blokerów kanału wapniowego, które w przeciwieństwie do preparatów blokujących kanał wapniowy z grupy dihydropirydyny, nie zwiększają ciśnienia wewnątrzkrębuszkowego, będącego ważnym czynnikiem progresji PChN. Beta-adrenolityki są zalecane szczególnie u chorych z przebyłym zawałem mięśnia sercowego. Przed podjęciem decyzji o dołączeniu czwartego leku hipotensyjnego należy rozważyć przyczyny oporności nadciśnienia na leczenie, uwzględniając nieprzyjmowanie przez chorego leków, nadmierne spożycie soli lub obecność zwężenia tętnicy nerkowej.

Drugim celem terapeutycznym w leczeniu PChN jest obniżenie białkomoczu do wartości możliwie jak najmniejszych. Wykazano bowiem, że utrzymywanie się białkomoczu niezależnie od wielkości systemowego ciśnienia tętniczego indukuje zmiany patologiczne w śródmiąszcu nerek i przyspiesza pogorszenie funkcji nerek. W przypadku utrzymującego się białkomoczu mimo zastosowania optymalnych dawek IKA lub ARA w połączeniu z diuretykiem zastosowanie znajduje skojarzona blokada układu RAA (ryc. 1).

WYBÓR LEKU

Wyniki dotychczasowych badań klinicznych nie wykazały wyższości IKA względem ARA (oraz na odwrót) w aspekcie wpływu na ochronę funkcji nerek. Nieliczne są badania typu *head to head*, w ramach których bezpośrednio porównywano by efektywność nefroprotekcijną poszczególnych leków należących do grupy IKA i ARA. Z tego też powodu nie można autorytatywnie rekomendować stosowania określonych preparatów. Analiza właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych poszczególnych leków wskazuje jednak, że zarówno IKA oraz ARA nie są jednorodną grupą leków i różnią się między sobą czasem działania, lipofilnością, specyficznością i siłą wiązania do receptora czy też aktywnością względem tkankowego układu RAA. Na przykład, najsilniejszą spośród ARA blokadę tkankowego działania angiotensyny na receptory AT-1 wywołują kandesartan i telmisartan. Wykazują one największe powinowactwo do receptora, a zarazem najwolniej od niego dysocjują. Równno-

cześniej są to leki długodziałające. Teoretycznie więc stosowanie tych leków powinno przynosić korzystniejsze efekty niż preparatów krótkodziałających (losartan, walsartan), które charakteryzuje mniejsze powinowactwo do receptora AT-1. Telmisartan dodatkowo stymuluje receptory transkrypcyjne PPAR- γ , których pobudzenie zwiększa wrażliwość na insulinę i zmniejsza stężenie wolnych kwasów tłuszczowych [9]. W jednym z nielicznych opublikowanych do tej pory badań Bakris i wsp. wykazali w 2008 roku, że telmisartan powoduje silniejszą redukcję białkomoczu w porównaniu z losartanem, przy porównywalnym wpływie na systemowe ciśnienie tętnicze [10].

Podobne różnice farmakodynamiczne i farmakokinetyczne zaobserwować można między preparatami z grupy IKA. Szczególnie korzystne wydają się właściwości chinaprilu, perindoprilu i ramiprilu, które wykazują najdłuższe działanie oraz najlepiej penetrują do tkanek i w ten sposób najsilniej hamują aktywność tkankowej konwertazy [11]. Najważniejsze różnice między poszczególnymi IKA i ARA w omawianym powyżej zakresie zebrano w tabeli 3.

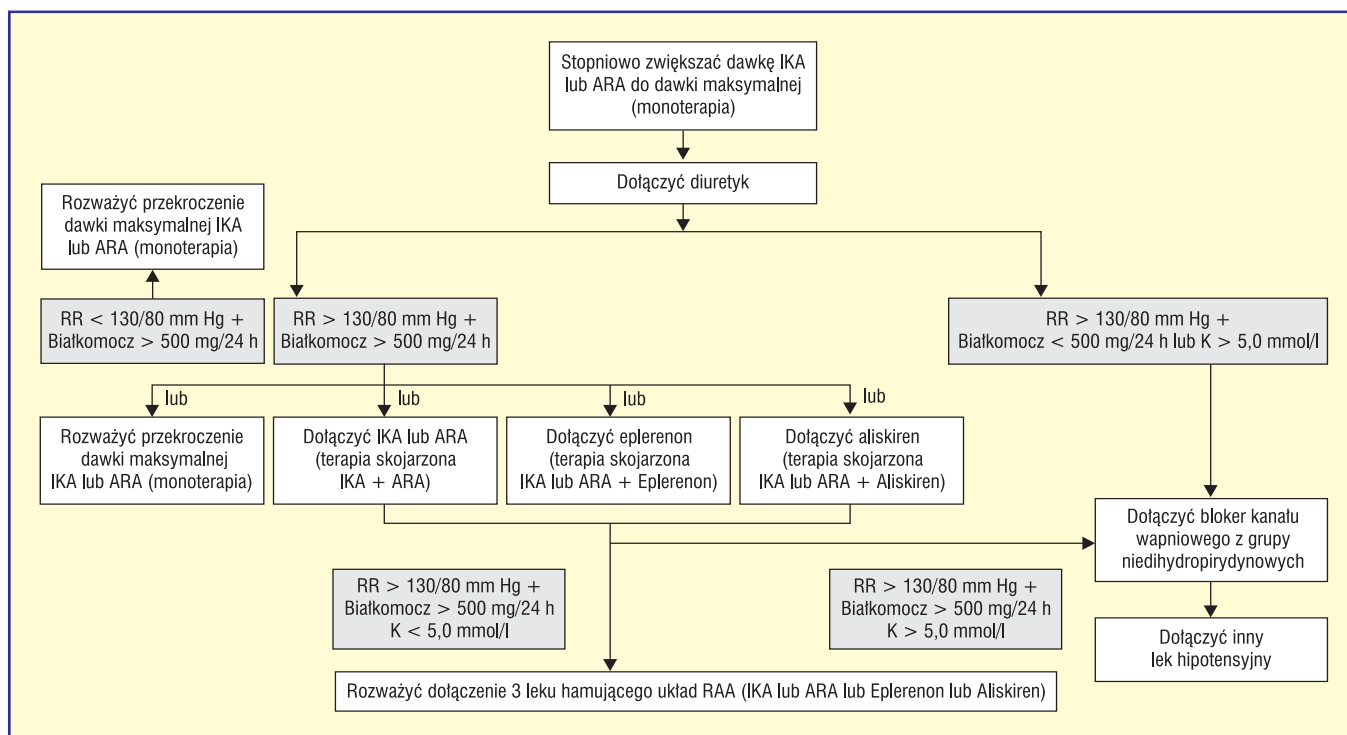
Spośród antagonistów receptora mineralokortykoidowego eplerenon (Inspra) jest lekiem z wyboru ze względu na mniejszy zakres objawów niepożądanych niż spironolakton. Spośród inhibitorów reniny dostępny w formie doustnej jest tylko aliskiren (Rasilez).

OPTYMALNE DAWKOWANIE

Wyniki badań przeprowadzonych w gdańskim ośrodku nefrologicznym wskazują, że nawet niewielkie dawki IKA lub ARA (np. enalapril 10 mg/d., losartan 25 mg/d.) zmniejszają białkomocz [12]. Wyniki innych badań wykazały jednak, że wysokie dawki leków hamujących układ RAA nie tylko silniej zmniejszają białkomocz, ale również ograniczają uszkodzenie cewek nerkowych i śródmiąszcu nerek [13]. Zaleca się więc obecnie stosowanie możliwie jak najwyższych dawek IKA i ARA, o ile nie skutkuje to zbyt dużym spadkiem ciśnienia tętniczego lub innymi objawami niepożądanymi. Według niektórych badań przyjmowanie leków hamujących układ RAA w godzinach wieczornych zapewnia lepszy profil dobowy ciśnienia tętniczego (*dipper*) i prowadzi do większej redukcji białkomoczu niż przyjmowanie tych leków w godzinach porannych [14].

►► Utrzymywanie się białkomoczu indukuje zmiany patologiczne w śródmiąszcu nerek i przyspiesza pogorszenie funkcji nerek ◀◀

►► Najsilniejszą spośród ARA blokadę tkankowego działania angiotensyny na receptory AT-1 wywołują kandesartan i telmisartan ◀◀



Rycina 1. Strategia leczenia nefroprotekcynowego za pomocą farmakologicznej blokady układu RAA. IKA — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARA — antagonistą receptora AT-1 dla angiotensyny II; RR — ciśnienie tętnicze

Ponieważ działanie nefroprotekcynowe leków hamujących układ RAA wydaje się być wprost proporcjonalne do zastosowanej dawki, otwarte pozostaje pytanie, czy stosowanie dawek większych niż maksymalne rekomendowane dawki hipotensyjne ARA i IKA może przynieść jakieś dodatkowe korzyści. Pytanie wydaje się być uzasadnione, gdyż, jak wiadomo, rekomendowane przez producentów maksymalne dawki IKA i ARA są zalecane do leczenia nadciśnienia tętniczego. Jak do tej pory nie opracowano powszechnie akceptowanych zasad dawkowania tych leków w postępowaniu nefroprotekcynowym. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych zwiększenie dawek ARA do wartości dwu- a nawet trzykrotnie przekraczających zalecane przez producenta maksymalne dawki tych leków (telmisartan, irbesartan, valsartan) prowadziło do dalszego obniżania białkomoczu, bez istotnego wpływu na wartości ciśnienia tętniczego i bez ujawnienia się istotnych objawów niepożądanych [15, 16]. Co więcej, rezultaty badań eksperymentalnych wskazują, że postępowanie takie może prowadzić do zahamowania procesu stwardnienia i włóknienia, a nawet indukować regresję tych zmian w nerkach [17]. Wyniki dużych wieloośrodkowych prób klinicznych oceniających korzyści i bezpieczeństwo takiego postępowania zadecydują

Tabela 3. Charakterystyka konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora AT-1 dla angiotensyny II

Lek	Maksymalna dawka hipotensyjna	Czas działania	Penetracja tkankowa/siła wiązania z tkankowym receptorem AT-1	Konieczność modyfikacji dawki w niewydolności nerek
Enalapril (Enarenal, Enap)	40 mg	+	+	Tak
Benazepril (Lotensin, Benazepril)	40 mg	++	++	Tak
Chinapril (Accupro, Acurenal)	40 mg	++	+++	Tak
Cilazapril (Inhibace, Cilan)	5 mg	++	++	Tak
Perindopril (Prestarium, Prenessa)	8 mg	+++	++	Tak
Ramipril (Tritace, Piramil)	20 mg	++	+++	Tak
Lisinopril (Prinivil, Lisiprol)	40 mg	++	+	Tak
Trandolapril (Gopten)	4 mg	+++	++	Nie
Fozenopril (Monopril)	40 mg	+	++	Nie
Losartan (Cozaar, Xartan, Lorista)	100 mg	+	+	Nie
Valsartan (Diovan, Valsacor)	320 mg	+	+	Nie
Telmisartan (Micardis, Pritor)	80 mg	+++	+++	Nie
Kandesartan (Atacand)	32 mg	++	+++	Tak
Irbesartan (Aprovel)	300 mg	++	+++	Nie
Eprosartan (Teveten)	800 mg	+	+	Nie

o ewentualnym jego rekomendowaniu do rutynowej praktyki klinicznej. Rozsądnym wyborem w dniu dzisiejszym jest indywidualizacja terapii; stopniowe zwiększanie dawki IKA lub ARA do osiągnięcia rekomendowanej dawki maksymalnej i skojarzenie leczenia z diuretykiem. W przypadku nieuzyskiwania pożądanych wartości ciśnienia tętniczego i utrzymywania się białkomoczu przy zastosowaniu maksymalnej dawki ARA rozważyć można dalsze ostrożne zwiększanie dawki leku lub zastosowanie terapii skojarzonej, dołączając drugi lek hamujący układ RAA (ryc. 1).

TERAPIA SKOJARZONA

Codzienna praktyka kliniczna pokazuje, że u większości chorych z PChN nie udaje się uzyskać zalecanych wartości ciśnienia tętniczego oraz zredukować białkomoczu do wartości poniżej 500 mg/d., stosując tylko monoterapię IKA lub ARA. Dodatkowo, u znacznego odsetka osób po początkowo dobrej odpowiedzi na leki i obniżeniu ciśnienia tętniczego i białkomoczu dochodzi do stopniowego wzrostu stężenia angiotensyny II i aldosteronu w surowicy, które po kilku miesiącach leczenia osiągają wartości sprzed włączenia terapii. Proces ten znany pod nazwą „zjawiska ucieczki” lub „zjawiska uwolnienia się układu RAA” prowadzi do ponownego podwyższenia ciśnienia i białkomoczu. W obu przypadkach istnieje konieczność zastosowania terapii skojarzonej poprzez łączne podawanie dwóch, a nawet trzech leków hamujących ten układ z różnych grup jednocześnie. W ostatnich latach opublikowano ponad dwadzieścia kontrolowanych prac klinicznych, w których wykazano, że łączne stosowanie IKA oraz ARA prowadzi do zmniejszenia białkomoczu w porównaniu z wynikami leczenia monoterapią i że efekt ten jest w znacznej mierze niezależny od dodatkowego obniżenia ciśnienia tętniczego [18, 19]. Wobec kwestionowania wiarygodności wyników badania COOPERATE nie ma jednak dowodu, że tego typu terapia skojarzona wykazuje wyższość w porównaniu z monoterapią IKA lub ARA w aspekcie spowolnienia szybkości ubytku filtracji kłębuszkowej [20, 21]. Co więcej, znając wyniki badania *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) należy pamiętać, że łączne stosowanie IKA i ARA może niekiedy przynosić skutki niekorzystne pod postacią hipotonii i ostrej niewy-

dolności nerek i nie powinno być traktowane jak terapia z wyboru u wszystkich chorych z PChN [22].

Wyniki badań z ostatnich kilku lat wskazują na korzystne efekty łącznego stosowania IKA i/lub ARA oraz antagonistów receptora mineralokortykoidowego. Teoretyczne przesłanki takiego postępowania opierają się na znajomości niekorzystnych działań aldosteronu, niezależnych od angiotensyny II, między innymi indukcji włóknienia oraz faktu, że synteza aldosteronu może zachodzić drogami niezależnymi od osi RAA [23]. Wyniki kilku kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w ostatnich latach wykazały, że dodanie spironolaktanu lub eplerenonu do terapii IKA i/lub ARA zmniejsza białkomocz [4]. Do chwili obecnej nie opublikowano jednak dowodów na wyższość takiego postępowania w aspekcie spowolnienia progresji PChN.

W ostatnich dwóch latach do praktyki klinicznej wszedł pierwszy inhibitor reniny, aliskiren. Lek ten skutecznie obniża ciśnienie tętnicze, charakteryzując się profilem objawów niepożądanych zbliżonym do placebo. Liczba badań klinicznych dotyczących zastosowania tego leku w aspekcie nefroprotekcji jest bardzo ograniczona. Wyjątkiem są wyniki badania AVOID opublikowane w zeszłym roku, które wykazały, że dołączenie aliskirenu do terapii valsartanem u pacjentów z nefropatią cukrzycową prowadzi do zmniejszenia białkomoczu, a działanie to jest niezależne od zmian ciśnienia tętniczego [5]. Co szczególnie ważne, w przypadku tego typu terapii skojarzonej nie obserwuje się reaktywnego wzrostu aktywności reniny, adaptacyjnego zjawiska, które, jak się przypuszcza, może być odpowiedzialne za to, że leczenie IKA i ARA nie okazuje się całkowicie skuteczne.

Reasumując, pacjenci z PChN, u których monoterapia IKA lub ARA w maksymalnej dawce nie doprowadziła do uzyskania rekomendowanych, docelowych wartości ciśnienia tętniczego, u których utrzymuje się białkomocz powyżej 500 mg/d., wymagają zastosowania skojarzonej blokady układu RAA. Brak wieloośrodkowych, kontrolowanych badań w tym zakresie powoduje, że nie ma powszechnie akceptowanego standardu postępowania w takiej sytuacji. Rozsądnym wyborem wydaje się więc indywidualizacja terapii, zastosowanie leczenia skojarzonego:

- IKA plus ARA;
- dołączenie eplerenonu lub

►► Łączne stosowanie IKA i ARA może niekiedy przynieść skutki niekorzystne pod postacią hipotonii i ostrej niewydolności nerek i nie powinno być traktowane jak terapia z wyboru u wszystkich chorych z PChN◄◄

— dołączenie aliskirenu i kontynuowanie takiego leczenia w przypadku korzystnego efektu terapeutycznego.

Brak redukcji białkomoczu po 4 tygodniach leczenia powinien skutkować zmianą typu terapii skojarzonej. Alternatywą jest próba zwiększenia dawki ARA powyżej zalecanej maksymalnej dawki leku w leczeniu nadciśnienia (ryc. 1).

BLOKADA UKŁADU RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON W NIWYDOLNOŚCI NEREK

Stosowanie leków hamujących układ RAA w niewydolności nerek było przez wiele lat przedmiotem obaw i kontrowersji. Do dziś niektórzy klinicyści niechętnie stosują IKA lub ARA w III–IV stadium PChN z obawy przed pogorszeniem funkcji nerek i hiperkaliemią. Co więcej, obawy te przekładają się na zakazane przyzwyczajenie odstawiania tych leków u osób z kreatyniną w surowicy powyżej 3 lub 4 mg/dl. Świadomość nefroprotektorycznych właściwości IKA i ARA oraz znajomość wyników analizy *post-hoc* badania *Ramipril Efficacy in Nephropathy* (REIN) zmuszają do weryfikacji dotychczasowej praktyki [24]. W badaniu REIN wykazano ponad wszelką wątpliwość, że nefroprotektoryczne właściwości IKA, ramiprilu, przejawiające się zwolnieniem tempa ubytku filtracji kłębuszkowej, obserwowane są również w grupie chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek, obejmującą pacjentów z filtracją kłębuszkową poniżej 30 ml/min. Co ważne, częstość objawów niepożądanych, w tym hiperkaliemii nie odbiegała od obserwowanej w grupach z lepszą funkcją nerek. Reasumując, zaleca się jak najszybsze włączenie IKA lub ARA wszystkim pacjentom z PChN z białkomoczem, u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do ich stosowania, również chorym z niewydolnością nerek i kontynuowanie takiego leczenia aż do momentu rozpoczęcia dializoterapii, a nawet w jej trakcie.

Należy oczywiście zachować w trakcie takiego leczenia wzmogoną ostrożność poprzez monitorowanie stężenia poziomu kreatyniny oraz potasu w surowicy. Należy pamiętać również o dostosowaniu dawki leków wydalanych drogą nerek do aktualnej wielkości filtracji kłębuszkowej. Spośród IKA tylko trandolapril i fozynopril nie wymagają zmniejszenia dawkowania. W przypadku leczenia ARA redukcja dawki konieczna jest tylko w przypadku kandesartanu (tab. 3).

BLOKADA UKŁADU RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON U DIALIZOWANYCH

W ostatnich latach zwraca się szczególną uwagę na konieczność zachowania przez możliwie jak najdłuższy czas resztkowej funkcji nerek w trakcie dializoterapii. Obserwuje się, że wpływa to korzystnie na adekwatność dializy, czas przeżycia dializowanych pacjentów oraz na ich jakość życia. Wykazano, że zarówno IKA, jak i ARA zwalniają tempo utraty resztkowej funkcji nerek u pacjentów leczonych dializą otrzewnową [25, 26]. Wydaje się więc, że IKA lub ARA powinny być stosowane również w V stadium PChN u osób przewlekle dializowanych. Obowiązuje odpowiednie dostosowanie dawkowania oraz monitorowanie poziomu kaliemii. Farmakologiczna blokada układu RAA prowadzi bowiem do zwiększenia stężeń potasu w surowicy również u chorych z oligurią, a także pozostających przewlekle w anurii. Ograniczenie działań angiotensyny II i aldosteronu prowadzi bowiem do zmniejszenia wydalania potasu również drogą przewodu pokarmowego.

BLOKADA UKŁADU RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

Nie udało się do tej pory udowodnić korzystnego wpływu leków hamujących układ RAA na długoterminową funkcję nerki przeszczepionej. Można jednak przypuszczać, że wykazują one w tej populacji pacjentów właściwości nefroprotektoryczne zbliżone do tych, które obserwujemy wśród osób z chorobami nerek własnych. Stwierdzono między innymi, że stosowanie IKA lub ARA może przyspieszać powrót funkcji graftu u osób z ostrą martwicą cewek nerkowych. W gdańskim ośrodku nefrologicznym wykazano niedawno, że stosowanie losartanu znamienne zmniejsza albuminurię oraz uszkodzenie cewek nerkowych graftu. Zaobserwowano również zmniejszenie wydalania z moczem cytokin prozapalnych oraz pośrednich wskaźników włóknienia graftu [27, 28]. Warto w tym miejscu wspomnieć także o immunomodulującym wpływie ARA na limfocyty T (hamowanie produkcji interferonu γ), co może wywierać korzystny wpływ na hamowanie odpowiedzi immunologicznej biorcy graftu. Inni badacze wykazali zmniejszenie albuminurii u pacjentów przyjmujących lek z grupy IKA, quinapril.

Retrospektywna ocena wpływu farmakologicznej blokady układu RAA na progresję

►► Zaleca się jak najszybsze włączenie IKA lub ARA wszystkim pacjentom z PChN z białkomoczem, u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do ich stosowania, również chorym z niewydolnością nerek, i kontynuowanie takiego leczenia aż do momentu rozpoczęcia dializoterapii, a nawet w jej trakcie ◀◀

►► IKA lub ARA powinny być stosowane również w V stadium PChN u osób przewlekle dializowanych ◀◀

przewlekłej nefropatii graftu przynosi jednak rozbieżne wyniki. Analiza przeprowadzona przez badaczy wiedeńskich wskazuje na wydłużenie przeżycia graftu u pacjentów przyjmujących przewlekle IKA lub ARA [29]. W wieloośrodkowym retrospektywnym badaniu Opelza nie potwierdzono jednak tych wyników [30]. By uzyskać jednoznaczną rekomendację dla profilaktycznego stosowania IKA lub ARA u pacjentów po przeszczepieniu nerki, wymagane jest więc przeprowadzenie prospektywnych kontrolowanych badań klinicznych. Nie ma jednak przeciwwskazań do zastosowania leków hamujących układ RAA u wybranych pacjentów po przeszczepieniu nerki ze stabilną funkcją graftu, po wykluczeniu zwężenia tętnicy graftu.

OBJAWY NIEPOŻĄDANE. MONITOROWANIE LECZENIA

Ze względu na mechanizm działania i wpływ na hemodynamikę wewnątrzkiłębuszkową IKA, ARA oraz inhibitory reniny mogą powodować w pierwszych tygodniach stosowania niewielkiego stopnia wzrost parametrów wydolności nerek. Szacuje się, że przejściowy wzrost kreatyniny w surowicy wynikający z obniżenia ciśnienia wewnątrzkiłębuszkowego obserwowany jest u około 4–17% pacjentów rozpoczynających leczenie IKA lub ARA. Mając na uwadze długoterminowe, korzystne wyniki stosowania tej terapii, nie powinno to skłaniać do rutynowego jej odstawienia w takiej sytuacji. Według najnowszych zaleceń NKF K/DOQI *Guidelines* obniżenie filtracji kiłębuszkowej o 15%, a nawet do 30% (jeśli ulega stabilizacji) po rozpoczęciu terapii nie stanowi wskazań do przerwania leczenia. Zmniejszenie filtracji kiłębuszkowej o więcej niż 30% powinno skutkować zmniejszeniem dawki leku i monitorowaniem funkcji nerek w odstępach 5–7 dniowych. W sytuacji, gdy nie osiągnięto poprawy wyników lub też w każdym przypadku gdy zmniejszenie filtracji kiłębuszkowej przekracza 50% wartości wyjściowej, należy przerwać leczenie [31]. Gwałtowne pogorszenie funkcji nerek po rozpoczęciu lecze-

nia lekami hamującymi układ RAA powinno skłaniać do wykluczenia stanów, które predysponują do wystąpienia tego typu komplikacji, to jest odwodnienia, zwężenia tętnic nerkowych, hipotensji, zespołu małego rzutu w niewydolności krążenia lub równoczesnego przyjmowania przez pacjenta przeciwwzpalnych leków niesteroidowych.

Wszystkie cztery grupy leków hamujących układ RAA powodują podwyższenie poziomu potasu w surowicy. Dotyczy to również osób przewlekle dializowanych pozostających w anurii. Powikłanie to ujawnić się może zwłaszcza u tych pacjentów, u których zastosowano terapię skojarzoną złożoną z dwóch lub trzech leków. Zalecane jest więc dołączenie do terapii leku moczopędnego. Począwszy od III stadium PChN, powinien to być diuretyk pętłowy. W trakcie leczenia należy monitorować stężenie potasu w surowicy, a pacjenci powinni być poinformowani o konieczności ograniczenia potasu przyjmowanego w diecie i bezwzględnym zakazie jego suplementacji.

Antagoniści receptorów AT-1 dla angiotensyny II oraz inhibitory reniny są znacznie lepiej tolerowane niż IKA. Objawy niepożądane w trakcie ich stosowania zdarzają się sporadycznie. W przypadku stosowania IKA pojawić się może suchy kaszel (następstwo wzrostu poziomu bradykininy) oraz — u niewielkiego odsetka chorych — obrzęk naczynioruchowy.

Zastosowanie spironolaktonu, z uwagi na interakcje z receptorami steroidowymi, może prowadzić do wystąpienia licznych objawów niepożądanych, takich jak ginekomastia lub bolesność piersi, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia libido i potencji. Eplerenon, wysoce selektywny bloker receptorów dla aldosteronu, pozbawiony jest praktycznie działania antyandrogennego i progestagennego i pacjenci tolerują go zdecydowanie lepiej. Zastosowanie farmakologicznej blokady układu RAA wymaga okresowej kontroli morfologii krwi, gdyż zmniejszenie produkcji lub działania angiotensyny II może skutkować zmniejszeniem aktywności erytropoetyny.

»Wszystkie cztery grupy leków hamujących układ RAA powodują podwyższenie stężenia potasu w surowicy. Dotyczy to również osób przewlekle dializowanych pozostających w anurii«

1. Tylicki L., Larczynski W., Rutkowski B. Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron w leczeniu przewlekłych chorób nerek: podstawy patofizjologiczne. *Nefrol. Dial. Pol.* 2004; 8: 102–106.
2. Tylicki L., Larczynski W., Rutkowski B. Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron w leczeniu przewlekłych chorób nerek: aktualne zalecenia terapeutyczne. *Nefrol. Dial. Pol.* 2004; 8: 107–111.
3. Tylicki L., Larczynski W., Rutkowski B. Renal protective effects of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade: from evidence-based approach to perspectives. *Kidney Blood Press Res.* 2005; 28: 230–242.
4. Tylicki L., Rutkowski P., Renke M. i wsp. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 486–493.
5. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B., Lewis E.J., Hollenberg N.K. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2433–2446.
6. Sarnak M.J., Greene T., Wang X., Beck G., Kusek J.W., Collins A.J., Levey A.S. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 342–351.
7. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. i wsp. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 244–252.
8. Butter H., Hemmeler M., Navis G., De Jong P., De Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1682–1685.
9. Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2006.
10. Bakris G., Burgess E., Weir M., Davidai G., Koval S. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2008; 74: 364–369.
11. Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005.
12. Tylicki L., Rutkowski P., Renke M., Rutkowski B. Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. *Am. J. Nephrol.* 2002; 22: 356–362.
13. Tylicki L., Renke M., Rutkowski P., Rutkowski B., Lysiak-Szydłowska W. Randomized, controlled study of the effects of losartan versus enalapril in small doses on proteinuria and tubular injury in primary glomerulonephritis. *Med. Sci. Monit.* 2005; 11: P131–P137.
14. Minutolo R., Gabbai F.B., Borrelli S. i wsp. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50: 908–917.
15. Rossing K., Schjoedt K.J., Jensen B.R., Boomsma F., Parving H.H. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int.* 2005; 68: 1190–1198.
16. Aranda P., Segura J., Ruilope L.M. i wsp. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 1074–1079.
17. Fogo A.B. The potential for regression of renal scarring. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003; 12: 223–225.
18. Rutkowski P., Tylicki L., Renke M., Korejwo G., Zdrojewski Z., Rutkowski B. Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 260–268.
19. Catapano F., Chiodini P., De Nicola L., Minutolo R., Zamboli P., Gallo C., Conte G. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 475–485.
20. Nakao N., Yoshimura A., Morita H., Takada M., Kayano T., Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
21. Kunz R., Wolbers M., Glass T., Mann J.F. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371: 1575–1576.
22. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. i wsp. 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: 547–553.
23. Rutkowski B. A teraz pora na aldosteron (komentarz). *Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 17: 57–58.
24. Ruggenenti P., Perna A., Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. *Ramipril Efficacy in Nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2832–2837.
25. Suzuki H., Kanno Y., Sugahara S., Okada H., Nakamoto H. Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 1056–1064.
26. Li P.K., Chow K.M., Wong T.Y., Leung C.B., Szeto C.C. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 105–112.
27. Tylicki L., Biedunkiewicz B., Chamienia A. i wsp. Renal allograft protection with angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 243–248.
28. Tylicki L., Biedunkiewicz B., Chamienia A., Wojnarowski K., Zdrojewski Z., Rutkowski B. Randomized placebo-controlled study on the effects of losartan and carvedilol on albuminuria in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 52–56.
29. Heinze G., Mitterbauer C., Regele H. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 889–899.
30. Opelz G., Zeier M., Laux G., Morath C., Dohler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 3257–3262.
31. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 5 (supl. 1): S1–S290.