

Wpływ potrójnej blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron na wydalanie białka z moczem u chorych z przewlekłą nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa

The effect of the triple renin-angiotensin-aldosterone system blockade on urinary protein excretion in patients with non-diabetic chronic nephropathy

Summary

Background Many patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers show a slow but a steady return of plasma aldosterone levels to baseline values, i.e. “aldosterone escape” an effect which could interfere with both their anti-hypertensive and target organ protective efficacy. To avoid this effect aldosterone antagonist could be added and such combined therapy has already been found to be effective and safe in patients with diabetic nephropathy. There is however a paucity of data on the effectiveness and safety of a triple blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system.

Material and methods 10 patients with non-diabetic chronic nephropathy with sub-nephrotic range of proteinuria treated with an converting enzyme inhibitor received in addition losartan (50 mg daily) for 6 weeks and for another 6 weeks both losartan and spironolactone (25 mg daily). Blood pressure, urine protein and creatinine, plasma sodium, potassium, creatinine, renin and aldosterone concentrations were measured at all stages of the study.

Results There was a trend for the blood pressure and proteinuria to decrease after the addition of both losartan and spironolactone and there was a significant decrease of these both parameters when the triple therapy was compared to an converting enzyme inhibitor alone. The decrease of blood pressure and proteinuria after losartan was tightly correlated but the same relation was not observed after spironolactone was added.

Conclusions Treatment with triple blockade of RAAS in patients with persistent, non-nephrotic proteinuria decreases protein excretion significantly. This renoprotective effect seems to be depended on a reduction of blood pressure.

key words: renin-angiotensin-aldosterone system, converting enzyme inhibitors, aldosterone antagonists, angiotensin-receptor blockers, proteinuria, chronic nephropathy

Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 6, pages 501–510.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
e-mail: nefro@wp.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Stosowanie leków hamujących aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) już ponad 10 lat temu stało się standardem w leczeniu przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) [1]. Zarówno w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), jak i antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II, nazywanych potocznie sartanami, korzyści wynika-

jące z ich podawania wykraczają poza redukcję nadciśnienia tętniczego [1–3]. Efekt podawania tych leków wynika najprawdopodobniej przede wszystkim ze zdolności do hamowania działania angiotensyny II w nerkach, która zarówno przez swoje działanie hemodynamiczne (skurcz tętniczki odprowadzającej i wzrost ciśnienia wewnątrz pętli naczyniowej kłębuszka), jak i niehemodynamiczne (m.in. nasilenie stanu zapalnego i przyspieszenie procesów włóknienia) odgrywa ważną rolę w postępie CKD. Uwzględniając różny mechanizm działania tych leków w obrębie układu RAA, wysunięto hipotezę, że łączne ich zastosowanie może spowodować efekt addycyjny i przynieść większe korzyści w leczeniu CKD niż stosowanie każdego z leków osobno. W prowadzonych od kilku lat badaniach klinicznych potwierdzono tę koncepcję — zarówno u chorych z nefropatią cukrzycową, jak i niecukrzycową [4].

W ostatnich latach publikowanych jest coraz więcej wyników badań poświęconych patofizjologicznej roli końcowego hormonu układu RAA, czyli aldosteronu, w chorobach układu sercowo-naczyniowego i nerek. Zwraca się uwagę, że ten hormon steroidowy nie tylko pełni kluczową rolę w kontrolowaniu objętości wodnej przestrzeni śródnaczyniowej i systemowego ciśnienia tętniczego, ale także wywiera miejscowe działanie tkankowe, nasilając stres oksydacyjny i przyspieszając włóknienie [5–8]. Obserwacje chorych leczonych inhibitorami ACE wykazały, że po rozpoczęciu terapii stężenia aldosteronu początkowo obniżają się, lecz z czasem jej trwania powracają do wartości wyjściowych lub nawet je przewyższają. Zjawisko to nazwano „ucieczką aldosteronu” i uznano, że może ono częściowo odpowiadać za ograniczenie korzystnych skutków narządowych działania leków blokujących układ RAA [9]. Zatem w takiej sytuacji podanie leku, który jest antagonistą aldosteronu (spironolakton, eplerenon), mogłoby przywrócić skuteczność blokady układu RAA na wcześniejszych poziomach. Od czasu opublikowania wyników badania *Randomized Aldactone® (spironolactone) Evaluation Study for Congestive Heart Failure (RALES)* [10], w którym udowodniono korzystny wpływ blokady receptora aldosteronowego u chorych z niewydolnością serca leczonych inhibitorami ACE, przeprowadzono wiele badań, zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych, nad skutecznością podwójnej blokady układu RAA, tj. stosowania inhibitora ACE lub sartanu w połączeniu z antagonistą receptora mineralokortykoidowego (MR) nie tylko w chorobach serca, ale także w CKD [4]. Czas obserwacji chorych w większości z tych badań był krótki, ale ich wyniki wykazały istotne zmniejszenie białkomoczu po zastosowaniu antagonistów MR. Powstaje więc

pytanie, czy, stosując blokadę układu RAA na wszystkich możliwych obecnie poziomach, można uzyskać jeszcze większy efekt nefroprotekcyny i czy takie postępowanie zapewni nie tylko skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego, ale będzie też bezpieczne.

Celem badania była ocena wpływu potrójnej blokady układu RAA (inhibitor ACE w skojarzeniu z antagonistą receptora dla angiotensyny i antagonistą aldosteronu) na wielkość białkomoczu i ciśnienie tętnicze u chorych z przewlekłym białkomoczem nienerczycowym (tj. $< 3,5$ g/dobę/ $1,73$ m² powierzchni ciała) występującym w przebiegu nefropatii o etiologii innej niż cukrzycowa.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 10 chorych (5 kobiet i 5 mężczyzn, w wieku 28–54 lat, średnio $41 \pm 9,5$ roku).

Kwalifikując pacjentów do badania, zastosowano następujące kryteria włączające:

- obecność pierwotnych lub wtórnych glomerulopatii z białkomoczem nienerczycowym (zakres $0,5$ – $3,5$ g/dobę/ $1,73$ m² powierzchni ciała);

- utrzymywanie się białkomoczu w podanym zakresie przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy;

- nadciśnienie tętnicze rozpoznane według kryteriów zgodnych z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z 2003 roku, tj. wartości ciśnienia skurczowego/rozkurczowego powyżej $140/90$ mm Hg, w co najmniej 3 odrębnych pomiarach;

- długotrwałe stosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego leku z grupy inhibitorów ACE w monoterapii lub w skojarzeniu, przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy, przy zadowalającym wyrównaniu nadciśnienia;

- wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 18 kg/m²;

- stężenie potasu w surowicy w czasie kwalifikacji do badań poniżej 5 mmol/l;

- pisemna, świadoma zgoda pacjenta na udział w badaniu.

Kryteria wyłączające:

- leczenie immunosupresyjne w okresie badania i 6 miesięcy przed jego rozpoczęciem, z wyjątkiem prednizonu w dawce nie większej niż 10 mg/dobę, przy czym dawka tego leku musiała pozostać niezmienną przez przynajmniej 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;

- wielkość przesączania kłębuszkowego (wyliczona na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy) poniżej 60 ml/min/ $1,73$ m²;

- stężenie potasu w surowicy powyżej $5,5$ mmol/l, stwierdzone przynajmniej 2-krotnie kiedykolwiek w przeszłości;

— cechy niewydolności wątroby, choroba nowotworowa, ostre lub przewlekłe stany zapalne, choroba psychiczna;

— niewydolność serca (> II stopnia w skali niewydolności serca wg *New York Heart Association* [NYHA]);

— przebyte zawału serca, zabiegowe leczenie choroby wieńcowej lub wystąpienie udaru mózgu w okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie;

— stosowanie w czasie badania lub w okresie 3 miesięcy przed jego rozpoczęciem leku diuretycznego oszczędzającego potas (spironolakton, amilorid, triamteren) i/lub antagonisty receptora dla angiotensyny lub wcześniej stwierdzona nietolerancja któregoś z tych leków;

— niedostateczna współpraca z chorym, niestosowanie się do zaleceń lekarza.

Przebieg badania

Po wstępnej kwalifikacji na podstawie kryteriów włączenia i wyłączenia badanych przeszkolono w zakresie sposobu przyjmowania leków, unikania nadmiernych wysiłków fizycznych oraz przestrzegania zaleceń dietetycznych.

Po przeszkoleniu u wszystkich badanych określono następujące parametry w warunkach podstawowych (na czczo, po spoczynku nocnym):

— ciśnienie tętnicze (w pozycji siedzącej, 3-krotnie, w odstępach 5-minutowych) oraz częstość tętna;

— masę ciała, wzrost i BMI;

— wydalanie białka i kreatyniny z moczem (pierwsza poranna porcja moczu);

— stężenia sodu, potasu i kreatyniny w surowicy;

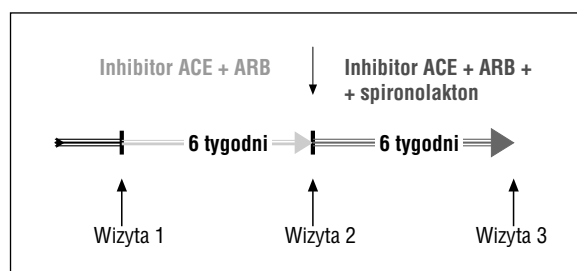
— stężenie (immunoreaktywnej) reniny w osoczu;

— stężenie aldosteronu w osoczu.

Do stosowanego leczenia hipotensyjnego dołączono losartan w dawce 50 mg na dobę. Po 6 tygodniach terapii ponownie wykonano badania jak w czasie pierwszej wizyty i do tego leczenia dodano spironolakton w dawce 25 mg na dobę. Po kolejnych 6 tygodniach wykonano ponownie wyżej wspomniane badania i zakończono obserwację. Schemat badania przedstawiono na rycinie 1.

Dawki inhibitorów ACE i stosowanych przed badaniem innych leków hipotensyjnych pozostały niezmienione przez cały okres badania. Dane dotyczące grupy badanej umieszczono w tabeli I.

Stężenia białka i kreatyniny w moczu, kreatyniny oraz sodu i potasu w surowicy oznaczono rutynowymi metodami laboratoryjnymi. Stężenia reniny i aldosteronu w osoczu oznaczono metodą radioimmunologiczną. Wielkość białkomoczu osza-



Rycina 1. Schemat badania. ACE — konwertaza angiotensyny. ARB — antagonist receptoru angiotensyny

Figure 1. Study design. ACE — angiotensin-converting enzyme. ARB — angiotensin-receptor blocker

Tabela I. Charakterystyka grupy badanej

Table I. Characteristics of the study group

Lp.	Płeć (K/M)	Wiek (lata)	Rozpoznanie choroby nerek	Inhibitor ACE	Dawka dobowa [mg]	Liczba leków hipotensyjnych	Statyny/fibraty
1.	K	30	Nefropatia toczniowa (IV klasa wg WHO)	Enalapril	10	2	N/N
2.	K	45	Mezangialno-rozplamowe GN	Benazepril	10	5	T/N
3.	M	28	Mezangialno-rozplamowe GN	Enalapril	10	1	N/N
4.	M	35	Nefropatia IgA	Lisinopril	10	2	N/T
5.	K	43	Ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych	Enalapril	10	1	N/T
6.	K	50	Mezangialno-rozplamowe GN	Enalapril	40	4	T/N
7.	M	30	Ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych	Enalapril	20	2	N/N
8.	M	50	Mezangialno-rozplamowe GN	Enalapril	20	3	T/N
9.	K	54	Mezangialno-rozplamowe GN	Enalapril	30	3	T/T
10.	M	45	Brak danych	Chinapril	20	4	N/T

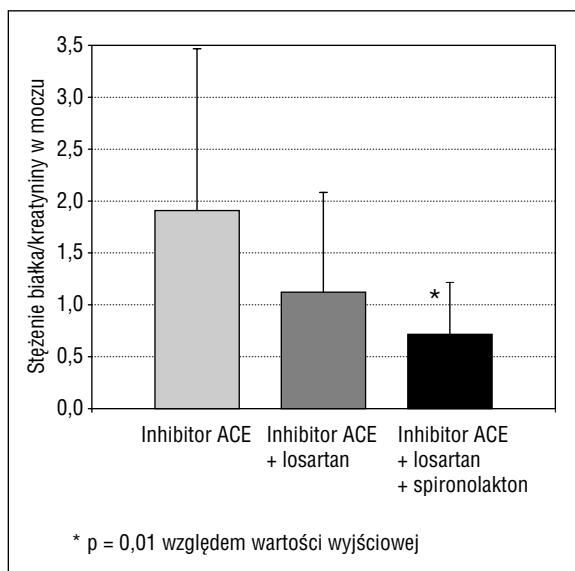
GN (glomerulonephritis) — kłębuszkowe zapalenie nerek; WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia

cowano na podstawie wskaźnika białkowo-kreatyninowego wyliczanego na podstawie wielkości wydalania białka i kreatyniny w pierwszej porannej porcji moczu. Przesączanie kłębuszkowe oceniano na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, korzystając ze wzoru Coofta-Gaulta [11]. Średnie ciśnienie tętnicze wyliczono na podstawie pomiarów wykonywanych aparatem automatycznym, metodą oscylometryczną.

W analizie statystycznej do porównań wewnątrzgrupowych wykorzystano dwustronny test *t* dla zmiennych połączonych, a dla zmiennych niespełniających warunków rozkładu normalnego — test Wilcoxon. W badaniach korelacyjnych zastosowano metody liniowe Pearsona i nieparametryczne Spearmana. Dane przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej ± odchylenie standardowe. Za znamienne uznano wartość *p* poniżej 0,05.

Wyniki

Po 6-tygodniowym leczeniu skojarzonym inhibitorem ACE i losartanem w dawce 50 mg w badanej grupie chorych zaobserwowano 42-procentową redukcję białkomoczu (przed badaniem $1,9 \pm 1,6$ g/g kreatyniny, a po 6 tygodniach $1,1 \pm 1,0$ g/g; $\Delta = -0,8$ g/g). Mimo widocznej tendencji do obniżenia białkomoczu w badanej grupie zmiana ta nie była istotna statystycznie (*p* = 0,14). W kolejnym etapie badania po 6 tygodniach od dołączenia 25 mg spironolaktonu białkomocz obniżył się o 36% w stosunku do wartości uzyskanych po leczeniu losartanem (do $0,7 \pm 0,5$ g/g; $\Delta = -0,4$ g/g). Zmiana ta również nie była istotna statystycznie (*p* = 0,16). W trakcie całej obserwacji, porównując leczenie samym inhibitorem ACE i leczenie trzema preparatami blokującymi układ RAA,



Rycina 2. Wskaźnik białkowo-kreatyninowy w moczu w czasie badania. ACE — konwertaza angiotensyny

Figure 2. Urine protein/creatinine ratio during the study. ACE — angiotensin-converting enzyme

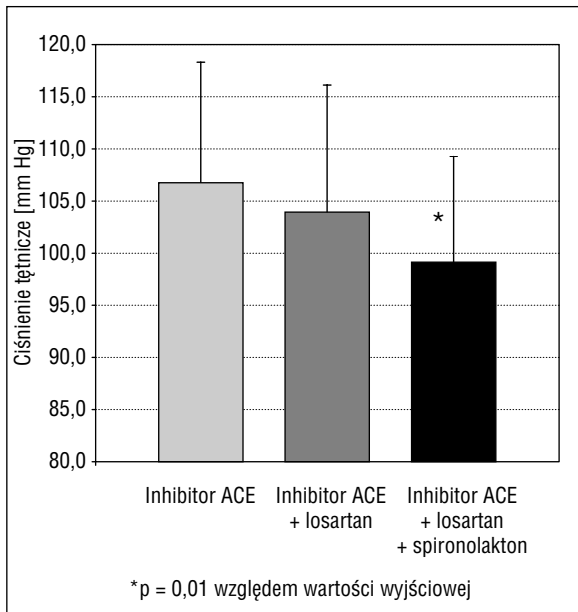
stwierdzono zmniejszenie białkomoczu o 63% ($\Delta = -1,2$ g/g) i zmiana ta była istotna statystycznie; (*p* = 0,01) (ryc. 2). Jak przedstawiono w tabeli II, po 6-tygodniowej terapii losartanem stwierdzono obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno średniego, skurczowego, jak i rozkurczowego) — zmiany te były nieznamienne statystycznie (odpowiednio *p* = 0,32; *p* = 0,45; *p* = 0,28). Po dołączeniu spironolaktonu na okres 6 tygodni uzyskano dalszy spadek ciśnienia tętniczego (nieistotny statystycznie w stosunku do wartości po zastosowaniu losartanu; odpowiednio dla ciśnienia średniego, skurczowego i rozkurczowego;

Tabela II. Wyniki badań biochemicznych, klirens kreatyniny, wskaźnik białkowo-kreatyninowy i ciśnienie tętnicze w badanej grupie. ACE — konwertaza angiotensyny

Table II. Biochemical results, creatinine clearance, proteinuria/creatinine ratio and arterial blood pressure in the study group. ACE — angiotensin-converting enzyme

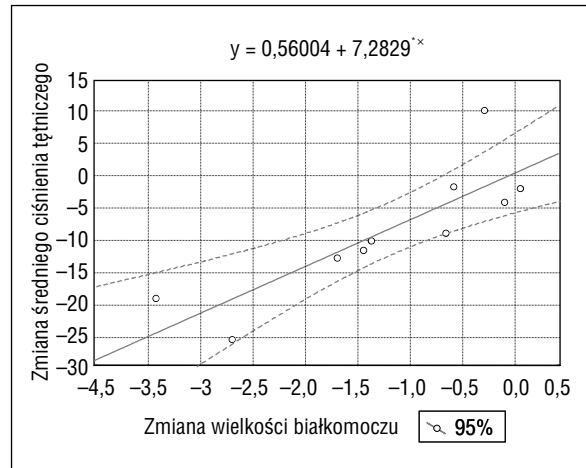
	Inhibitor ACE	Inhibitor ACE + losartan	Inhibitor ACE + losartan + spironolakton
Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]	1,08 ± 0,30	1,10 ± 0,37	1,17 ± 0,38
Klirens kreatyniny [ml/min]	106,3 ± 25,7	102,0 ± 27,6	101,3 ± 27,4
Stężenie sodu w surowicy [mmol/l]	139,0 ± 3,2	139,0 ± 2,3	137,6 ± 2,3
Stężenie reniny w osoczu [pg/ml]	16,3 ± 5,3	525,15 ± 388,75*	426,6 ± 438,7*
Stężenie aldosteronu w osoczu [pg/ml]	94,3 ± 19,5	121,11 ± 62,15	125,2 ± 60,2
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	142,8 ± 14,4	139,2 ± 17,5	132,3 ± 11,9*
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	88,8 ± 11,0	85,6 ± 12,2	81,9 ± 12,0*

**p* < 0,05 w stosunku do wartości wyjściowej



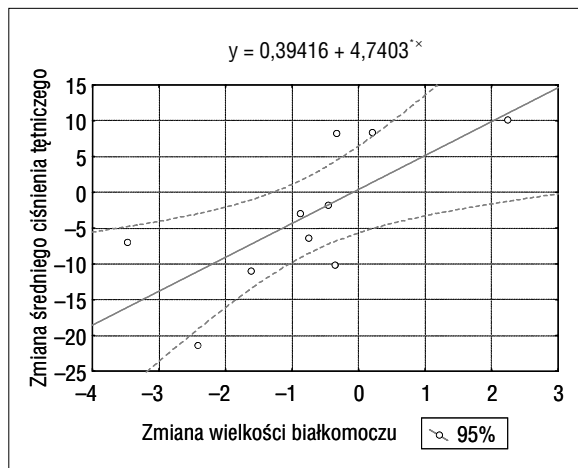
Rycina 3. Średnie ciśnienie tętnicze w czasie badania. ACE — konwertaza angiotensyny

Figure 3. Mean blood pressure during the study. ACE — angiotensin-converting enzyme



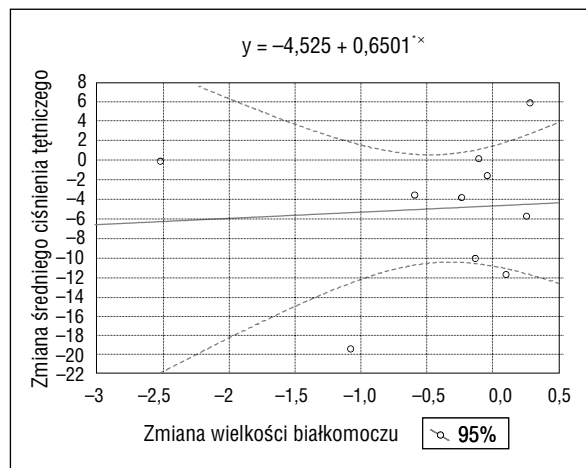
Rycina 4b. Korelacja między zmianami średniego ciśnienia tętniczego i wskaźnika białkowo-kreatyninowego między potrójną blokadą a leczeniem samym inhibitorem konwertazy angiotensyny ($r = 0,84$; $p = 0,002$)

Figure 4b. Correlation between the blood pressure and urine protein/creatinine ratio changes between triple therapy versus angiotensin-converting enzyme therapy alone ($r = 0.84$, $p = 0.002$)



Rycina 4a. Korelacja między zmianami średniego ciśnienia tętniczego i wskaźnika białkowo-kreatyninowego po 6-tygodniowym leczeniu losartanem ($r = 0,72$; $p = 0,02$)

Figure 4a. Correlation between the blood pressure and urine protein/creatinine ratio changes after 6 weeks of losartan treatment ($r = 0.72$, $p = 0.02$)



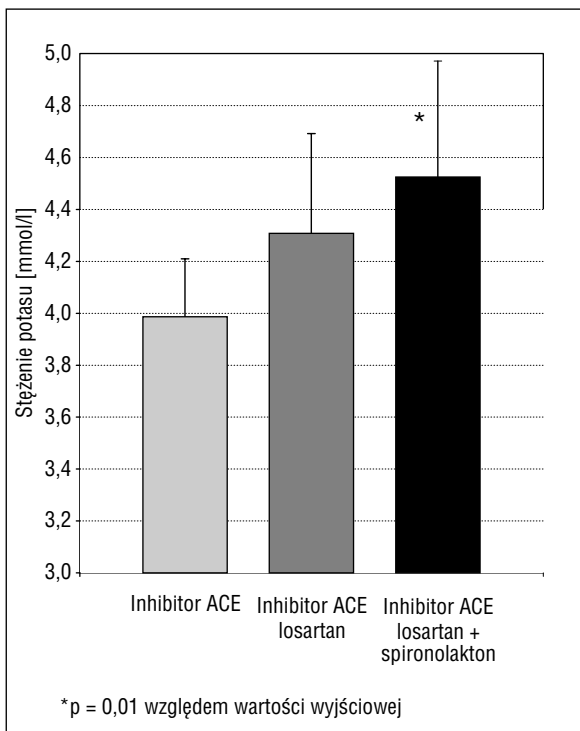
Rycina 4c. Korelacja między zmianami średniego ciśnienia tętniczego i wskaźnika białkowo-kreatyninowego po 6-tygodniowym leczeniu spironolaktonem ($r = 0,08$; $p = 0,8$)

Figure 4c. Correlation between the blood pressure and urine protein/creatinine ratio changes after 6 weeks of spironolactone treatment ($r = 0.08$, $p = 0.8$)

$p = 0,07$, $p = 0,06$, $p = 0,11$). Natomiast obniżenie ciśnienia w trakcie całego badania ($\Delta = -8,1$ mm Hg) było istotne statystycznie ($p = 0,03$) (ryc. 3). Analizując korelację między zmianami białkomoczu i zmianami średniego ciśnienia tętniczego, wykazano istotne zależności między zmniejszeniem białkomoczu a zmianą średniego ciśnienia tętniczego jedynie po dołączeniu losartanu ($r = 0,84$; $p = 0,02$; ryc. 4a) oraz między zmniejs-

zeniem białkomoczu a ciśnieniem tętniczym w trakcie całego badania ($r = 0,72$; $p = 0,002$; ryc. 4b). Nie wykazano natomiast podobnej istotnej zależności między zmianą białkomoczu a spadkiem ciśnienia tętniczego po dołączeniu spironolaktonu ($r = 0,07$; $p = 0,84$; ryc. 4c).

Stężenie potasu w surowicy wzrastało w trakcie badania z $4,0 \pm 0,2$ mmol/l przed rozpoczęciem leczenia losartanem do $4,3 \pm 0,4$ mmol/l po 6 tygo-



Rycina 5. Stężenie potasu w surowicy czasie badania. ACE — enzym konwertujący angiotensynę

Figure 5. Serum potassium concentration during the study. ACE — angiotensin-converting enzyme

dniach „podwójnej” blokady ($\Delta = 0,3$ mmol/l; zmiana nieistotna; $p = 0,07$) do $4,5 \pm 0,5$ mmol/l po 6 tygodniach „potrójnej” blokady RAA ($\Delta = 0,5$ mmol/l) i wzrost ten był istotny statystycznie w stosunku do wartości początkowej ($p = 0,01$), ale zarazem nieistotny w stosunku do stężenia potasu po 6 tygodniach leczenia inhibitorem ACE i losartanem ($p = 0,08$; ryc. 5). W trakcie całego badania nie zaobserwowano żadnego przypadku hiperkaliemii (definiowanej jako stężenie potasu $> 5,5$ mmol/l).

Wielkość przesączania kłębuszkowego, szacowana na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, nie zmieniła się istotnie w czasie badania; wynosiła 106 ± 26 ml/min, 102 ± 28 ml/min, 101 ± 27 ml/min, odpowiednio w trakcie wizyt 1., 2. i 3. (tab. II).

Stężenia aldosteronu w osoczu nie zmieniły się istotnie w czasie obserwacji. Podczas leczenia inhibitorem ACE wynosiły one $94,3 \pm 19,5$ pg/ml, inhibitorem ACE i losartanem — $121,11 \pm 62,1$ pg/ml, a po dołączeniu do tych leków spironolaktonu — $125,2 \pm 60,2$ pg/ml. W przeciwieństwie do tego stwierdzono istotny wzrost stężenia reniny po leczeniu skojarzonym inhibitorem ACE i losartanem ($p = 0,003$) oraz terapii 3 lekami blokującymi układ RAA w porównaniu z leczeniem jedynie inhibitorem ACE ($p = 0,02$; tab. II).

Dyskusja

Analiza wyników badania *Reduction in Endpoints in Patients with non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) wykazała, że wielkość białkomoczu jest najważniejszym czynnikiem ryzyka progresji CKD [12]. Zmniejszenie białkomoczu jest obecnie podstawowym kryterium oceny działania nerkoochronnego leku w tym schorzeniu [13]. Wieloletnie obserwacje wykazały, że lekami najskuteczniej zmniejszającymi białkomocz, niezależnie od ich działania hipotensyjnego, są preparaty blokujące układ RAA, tj. inhibitory ACE i leki blokujące receptor angiotensyny (ARB, *angiotensin-receptor blocker*) [3, 14]. Od kilku lat łączne stosowanie tych leków jest przedmiotem wielu badań klinicznych.

W 2000 roku opublikowano wyniki 12-tygodniowego, randomizowanego badania oceniającego efekty łącznego stosowania leku z grupy antagonistów receptora dla angiotensyny — kandesartanu i inhibitora ACE — lizinoprilu u chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią (MA, *microalbuminuria*). Stwierdzono podobną skuteczność hipotensyjną oraz nerkoochronną (ocenianą jako redukcja wydalania albumin z moczem) kandesartanu i lizinoprilu. Jednak łączne podawanie tych leków powodowało istotnie większy efekt hipotensyjny niż każdy z nich zastosowany osobno. Co jednak ciekawe, albuminuria zmniejszała się istotnie po terapii skojarzonej w porównaniu z leczeniem samym kandesartanem, natomiast takiej istotności nie stwierdzono w przypadku leczenia lizinoprilem [15]. Badanie to stanowiło zaczątek dyskusji na temat korzyści z łącznego stosowania leków z tych dwóch klas i siły ich działania nerkoochronnego.

Z kolei, w badaniu COOPERATE wykazano, że u chorych z tak zwanymi niecukrzycowymi nefropatiami skojarzone leczenie losartanem i trandolaprilem prowadziło do skuteczniejszego zmniejszenia białkomoczu i zwolnienia postępu CKD niż każdy z tych leków stosowany osobno [16]. Wykazano też, że efekt hipotensyjny i nerkoochronny, osiągnięty w wyniku zastosowania podwójnej blokady układu RAA, jest większy niż w przypadku zwiększania dawek inhibitorów ACE lub ARB stosowanych osobno [17]. Analiza wyników pracy Russo i wsp. [18] wykazała, że zmniejszenie białkomoczu w wyniku stosowanego leczenia jest niezależne od obserwowanego efektu hipotensyjnego. Podobne wyniki uzyskali Rutkowski i wsp. [19]. W niniejszej pracy obserwowano ponad 40-procentowe, ale nieistotne statystycznie, zmniejszenie białkomoczu i obniżenie ciśnienia tętniczego średnio o 3,5 mm Hg po zastosowaniu losartanu

w ustalonej dawce 50 mg/dobę. Analiza korelacji wykazała istotny związek między obniżeniem białkomoczu a efektem hipotensyjnym, co z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na zależność działania ochronnego tego leku od obniżenia ciśnienia tętniczego.

Ograniczona w czasie skuteczność stosowania leków blokujących działanie angiotensyny II i obserwowany w toku leczenia powrót stężeń aldosteronu w osoczu do wartości wyjściowych zwróciły uwagę zarówno badaczy, jak i klinicystów na aldosteron, którego działanie można skutecznie blokować za pomocą znanego od dawna leku — spironolaktonu oraz niedawno wprowadzonego do leczenia nadciśnienia tętniczego, działającego bardziej wybiórczo na receptor dla aldosteronu, eplerenonu [9]. Pośrednim dowodem na udział aldosteronu w patogenezie zmian narządowych jest wysoka skuteczność leków blokujących receptor mineralokortykoidowy przy łącznym stosowaniu z inhibitorami ACE [10, 20]. Badania te dotyczyły jednak przede wszystkim chorych z niewydolnością serca, natomiast badań przeprowadzonych wśród chorych na CKD jest wciąż niewiele. Wyniki badań doświadczalnych sugerują istotny udział aldosteronu w rozwoju włóknienia mięśnia sercowego i mikroangiopatii narządowej, w tym również w obrębie miąższu nerek [21]. W badaniu przeprowadzonym w 1999 roku Rocha i wsp. [22] wykazali, że u szczurów na diecie wysokosodowej otrzymujących aldosteron rozwinał się białkomocz i postępujące zwłóknienie nerek, a efekt ten był niezależny od układowego ciśnienia tętniczego. Blasi i wsp. [23] udowodnili nasilenie stanu zapalnego u szczurów otrzymujących aldosteron, który był częściowo łagodzony przez blokadę MR. Z kolei w 2003 roku Griffin i wsp. [24] opublikowali wyniki badań dowodzących, że uszkodzenie nerek u szczurów otrzymujących aldosteron zależy przede wszystkim od wysokości ciśnienia tętniczego. Badacze zastosowali w tej pracy radiotelemetryczny pomiar ciśnienia tętniczego, dający możliwość znacznie częstszych pomiarów ciśnienia niż metoda tradycyjna, i sugerują, że wykazywana przez innych badaczy niezależność zmian patologicznych w nerkach od ciśnienia tętniczego wynika z niedostatecznej dokładności (częstości) pomiarów [25]. Z tych wszystkich względów wydaje się, że w badaniach klinicznych niezbędne będzie przede wszystkim wykazanie, że skojarzona blokada układu RAA wywiera swoje potencjalne działanie nerkoochronne w sposób swoisty, czyli niezależny od zmian ciśnienia tętniczego. Był to również jeden z celów pracy autorów tego artykułu.

Począwszy od pierwszej obserwacji klinicznej dotyczącej zastosowania blokady MR u chorych z białkomoczem leczonych długotrwale inhibitorami ACE, wydanej w postaci listu do redakcji przez Chrysostomou i Beckera w 2001 roku w każdym kolejnym publikowanym badaniu wykazano nerkoochronny wpływ tego leczenia [26].

Wyniki tych badań różnią się przede wszystkim pod względem oceny udziału efektu hipotensyjnego w uzyskanym działaniu nerkoochronnym leczenia. W metaanalizie przeprowadzonej w 1995 roku Weidmann i wsp. [27] u chorych z nefropatią cukrzycową wykazali, że przy odpowiednio dużym spadku ciśnienia tętniczego ochronne działanie na nerki wynikające ze stosowania różnych leków hipotensyjnych jest podobne. Z kolei wspomniane już metaanalizy Jafara i wsp. [3, 14] z lat 2001 i 2003 dowiodły, że leczenie hipotensyjne inhibitorami ACE charakteryzuje się większym efektem nerkoochronnym. Już pierwsza wspomniana praca budziła kontrowersje. Autorzy ocenili uzyskaną redukcję białkomoczu jako niezależną od spadku ciśnienia tętniczego [26], jednak komentujący tę pracę Epstein [28] zwrócił uwagę na duże obniżenie średniego ciśnienia tętniczego w badanej grupie chorych. Nowicki i wsp. [29] ocenili skuteczność bardzo małych dawek spironolaktonu (12,5 mg) podawanych chorym z ciężkim nadciśnieniem tętniczym i MA. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano redukcję MA zależną od zmniejszenia średniego dobowego ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do tego w 2003 roku Sato i wsp. [30] wykazali zmniejszenie MA u chorych z nefropatią cukrzycową i udowodnioną „ucieczką aldosteronu” po zastosowaniu spironolaktonu, mimo że nie uzyskali u badanych obniżenia ciśnienia tętniczego. W kolejnych badaniach, przeprowadzonych w ośrodku leczenia cukrzycy *Steno* u chorych z nefropatią cukrzycową w przebiegu cukrzycy typu 1 [31] i typu 2 [32], potwierdzono skuteczność spironolaktonu stosowanego łącznie z innym lekiem blokującym układ RAA (inhibitor ACE lub ARB) w zmniejszaniu MA. W obu tych badaniach oceniano także dobowy profil ciśnienia tętniczego; wykazano obniżenie średniego dobowego ciśnienia tętniczego, a zmniejszenie ciśnienia nie korelowało z redukcją MA. We wcześniejszym, przeprowadzonym przez autorów, badaniu oceniającym wpływ 25 mg spironolaktonu na białkomocz i profil ciśnienia tętniczego u chorych z przewlekłym białkomoczem w przebiegu glomerulopatii niecukrzycowych wykazano 40-procentowe zmniejszenie białkomoczu bez istotnej zmiany całodobowego ciśnienia tętniczego [33]. Należy też podkreślić, że było to badanie porównawcze, w którym efekt spironolaktonu porównano z efektem

hydrochlorotiazydu. W pracy autorów dowiedziono 63-procentowej redukcji białkomoczu w badanej grupie w trakcie całej obserwacji (potrójna blokada względem samego inhibitora ACE), przy czym po dołączeniu losartanu uzyskano 42-procentowe zmniejszenie białkomoczu, a po włączeniu spironolaktonu — dalszy 21-procentowy spadek w stosunku do wartości wyjściowej. W trakcie dołączania kolejnych leków obniżało się także ciśnienie tętnicze. Analiza korelacji zmian białkomoczu i ciśnienia tętniczego wykazała silną korelację między redukcją białkomoczu a spadkiem ciśnienia tętniczego w trakcie całego badania (ryc. 4a), nie stwierdzono natomiast korelacji między zmianą wymienionych parametrów po włączeniu spironolaktonu (ryc. 4c). Wyniki te mogą sugerować udział czynników niehemodynamicznych w działaniu antagonistów MR.

W 2006 roku Chrysostomou i wsp. [34] opublikowali wyniki, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, badania porównującego efekt zastosowania spironolaktonu i irbesartanu u chorych z przewlekłym białkomoczem, leczonych długotrwale inhibitorami ACE. Czas obserwacji wynosił 12 miesięcy. Wykazano istotnie większe obniżenie białkomoczu w wyniku zastosowania ramiprilu łącznie ze spironolaktonem (–42%) niż ramiprilu z irbesartanem (–16% — zmiana nieistotna) w stosunku do stosowania samego ramiprilu. Dołączenie irbesartanu do terapii ramiprilem i spironolaktonem skutkowało jedynie 6-procentowym spadkiem proteinurii i było nieistotnie statystycznie. Wyniki tego badania sugerują, że lekiem istotnie zmniejszającym białkomocz w badanej grupie był spironolakton. W trakcie badania nie stwierdzono istotnych zmian ciśnienia tętniczego między poszczególnymi grupami. W grupie 10 osób otrzymujących „potrójną blokadę” zanotowano 2 przypadki hiperkaliemii (jeden po 3, drugi po 6 miesiącach leczenia) przekraczającej 6 mmol/l. Nie wymagały one przerwania leczenia i nastąpiła dobra reakcja na zmniejszenie dawki ramiprilu. Wyniki tego badania nie były więc całkowicie zgodne z uzyskanymi przez autorów niniejszego artykułu, ale mogło to być spowodowane innym schematem badania, innymi rodzajami i dawkami zastosowanych leków, dłuższym okresem leczenia, a także innymi wyjściowymi przyczynami białkomoczu u obserwowanych chorych. Liczebność badanych grup w wymienionym badaniu i pracy autorów była taka sama.

Oznaczone w niniejszej pracy stężenia aldosteronu w osoczu przed rozpoczęciem badania (śr. 94,3 pg/ml) były wyższe niż stężenia u osób, u których nie stwierdzono „ucieczki aldosteronu” w innych bada-

niach, i porównywalne ze stężeniami u chorych, u których to zjawisko wystąpiło. Sato i wsp. [30] w grupie chorych „bez ucieczki” stwierdzali stężenia wynoszące średnio 53,7 pg/ml, zaś w grupie z „ucieczką” — 112,0 pg/ml, a z kolei Schjoedt i wsp. [35] — odpowiednio 70 i 88 pg/ml. Wyniki te mogą wskazywać, że wśród badanych przez autorów chorych najprawdopodobniej u znacznego odsetka występowało zjawisko „ucieczki” aldosteronu, chociaż oczywiście badania tego nie zaplanowano w sposób, który pozwoliłby to jednoznacznie wykazać. Istotny wzrost stężenia reniny po zastosowaniu losartanu i spironolaktonu w porównaniu z wartościami wyjściowymi (tab. II), stwierdzany u wszystkich pacjentów, świadczy najprawdopodobniej o skutecznej blokadzie układu RAA i jednocześnie o stosowaniu przez pacjentów zaleconych leków.

We wszystkich cytowanych badaniach spironolakton stosowany łącznie z inhibitorami ACE i/lub ARB został określony jako lek bezpieczny; obserwowano jedynie pojedyncze przypadki hiperkaliemii. Nie stwierdzono innych niekorzystnych efektów leczenia spironolaktonem. Może to jednak wynikać z krótkiego okresu terapii, gdyż wiadomo, że lek ten u znacznego odsetka mężczyzn powoduje ginekomastię, co jest przyczyną jego odstąpienia. Tak bezpieczny profil leczenia może też wynikać ze stosowania małych dawek (12,5–25 mg) i wykluczania z badań chorych ze znacznie zmniejszonym przesączaniem kłębuszkowym, u których ryzyko hiperkaliemii musi być najpewniej większe. W badaniu autorów, chociaż obserwowano niewielki wzrost stężenia potasu, nie stwierdzono jednak żadnego przypadku wystąpienia hiperkaliemii.

Ograniczeniem niniejszego badania jest z całą pewnością niewielka liczebność obserwowanej grupy. Aby to ograniczenie zmniejszyć, zastosowano ściśle kryteria włączenia i wyłączenia, starając się uzyskać jak najbardziej jednorodną badaną populację. Należy przypuszczać, że zwiększenie liczebności grupy mogłoby spowodować, że obserwowane trendy zmian niektórych określanych parametrów mogłyby okazać się statystycznie znamienne. Z tych wszystkich względów doniesienie autorów należy traktować jako wstępne.

Podsumowując, w badaniu tym wykazano, że u chorych z przewlekłym białkomoczem, długotrwale leczonych inhibitorami ACE, dołączenie losartanu obniża białkomocz, ale najpewniej efekt ten zależy od równoległego spadku ciśnienia tętniczego. Dodanie do tego leczenia spironolaktonu powoduje dalszy, choć nieistotny statystycznie, spadek białkomoczu i ciśnienia tętniczego.

Streszczenie

Wstęp U wielu chorych długotrwale leczonych wyżej wymienionymi lekami stwierdza się stopniowy powrót stężeń aldosteronu w osoczu do wartości przed terapią. Efekt ten zwany „ucieczką aldosteronu”, może odpowiadać za ograniczenie korzystnych skutków narządowych blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron. Zastosowanie leków blokujących receptor aldosteronowy może pozwolić na uniknięcie tego efektu. Korzystne skutki takiego leczenia wykazano u chorych z nefropatią cukrzycową. Natomiast dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania potrójnej blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron są bardzo nieliczne.

Materiał i metody Do badania włączono 10 chorych z nadciśnieniem tętniczym, niecukrzycową nefropatią i przewlekłym, nienerczycowym białkomoczem, długotrwale leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny. Chorzy ci otrzymali dodatkowo losartan (50 mg/d.) przez 6 tygodni, a przez następne 6 tygodni — łącznie losartan i spironolakton (25 mg). Oceniano wydalanie białka i kreatyniny z moczem, stężenia sodu, potasu, kreatyniny, aldosteronu i reniny w osoczu oraz wysokość ciśnienia tętniczego na wszystkich etapach badania.

Wyniki Zarówno po dołączeniu losartanu, jak i spironolaktonu obserwowano zmniejszenie ciśnienia tętniczego i białkomoczu, ale zmiany te nie były statystycznie istotne. Znamienność statystyczną różnic tych parametrów wykazano jedynie między ciśnieniem tętniczym i wielkością białkomoczu po zastosowaniu potrójnej blokady a wartościami wyjściowymi. Wykazano też wysoce istotną zależność między zmianą ciśnienia tętniczego a białkomoczem w trakcie całego badania. Podobnie istotną zależność wykazano dla zmian ciśnienia tętniczego i białkomoczu po stosowaniu losartanu, natomiast nie stwierdzono takiej zależności po leczeniu spironolaktonem.

Wnioski Dołączenie do inhibitora konwertazy angiotensyny losartanu i spironolaktonu u chorych z przewlekłym, nienerczycowym białkomoczem znacznie obniża ciśnienie tętnicze i białkomocz. Efekt nefroprotekcijny wydaje się jednak zależny od obniżenia ciśnienia tętniczego.

Słowa kluczowe: układ renina–angiotensyna–aldosteron, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści aldosteronu, antagoniści receptora dla angiotensyny, białkomocz, przewlekła nefropatia

Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 6, strony 501–510.

Piśmiennictwo

1. Taal M.W., Brenner B.M. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000; 57: 1803–1817.

2. Anonymous. Randomized 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: 1857–1863.

3. Jafar T., Stark P., Schmid C. i wsp. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 244–252.

4. Wolf G., Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int.* 2005; 67: 799–812.

5. Epstein M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. *J. R. Soc. Med.* 2001; 2001: 378–383.

6. Goodfriend T. Aldosterone — a hormone of cardiovascular adaptation and maladaptation. *J. Clin. Hypertens.* 2006; 8: 133–139.

7. Ponda M., Hostetter T. Aldosterone antagonism in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 668–677.

8. Hostetter T., Ibrahim H. Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2395–2401.

9. Pitt B. “Escape” of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor: implications for therapy. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1995; 9: 145–149.

10. Pitt B., Zannad F., Remme W. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.

11. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.

12. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. i wsp. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004; 65: 2309–2320.

13. Rossing P., Hommel E., Smidt U.M., Parving H.H. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 511–516.

14. Jafar T., Schmid C., Landa M. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 73–87.

15. Mogensen C., Neldam S., Tikkanen I. i wsp. 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.

16. Nakao N., Yoshimura A., Morita H., Takada M., Kayano T., Ideura T. Combination treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled study. *Lancet* 2003; 361: 117–124.

17. Kincaid-Smith P., Fairley K., Packham D. Dual blockade of the renin-angiotensin system compared with 50% increase in the dose of angiotensin-converting enzyme inhibitor: effects on proteinuria and blood pressure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 2272–2274.

18. Russo D., Pisani A., Balletta M.M. i wsp. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 851–856.

19. 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.
20. Pitt B., Remme W., Zannad F. i wsp. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, on patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
21. Rocha R., Stier C. Jr, Kifor I. i wsp. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871–3878.
22. Rocha R., Chander P., Zuckerman A., Stier C. Jr. Role of aldosterone in renal vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 33: 232–237.
23. Blasi E.R., Rocha R., Rudolph A.E., Blomme E.A., Polly M.L., McMahon E.G. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int.* 2003; 63: 1791–1800.
24. Griffin K., Abu-Amarah I., Picken M., Bidani A. Renoprotection by ACE inhibition or aldosterone blockade is blood pressure-dependent. *Hypertension* 2003; 41: 201–206.
25. Kurtz T. False claims of blood pressure-independent protection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system? *Hypertension* 2003; 41: 193–196.
26. Chrysostomou A., Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 925–926.
27. Weidmann P., Schneider M., Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10 (supl. 9): 39–49.
28. Epstein F. Spironolactone and ACE inhibition in chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 456–457.
29. Nowicki M., Muskała P., Bald E., Chwatko G. Nephroprotective effect of combined converting enzyme and aldosterone blockade in hypertensive patients with target organ damage is blood pressure-dependent. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 21A, Abstract 096.
30. Sato A., Hayashi K., Naruse M., Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64–68.
31. Schjoedt K.J., Rossing K., Raghoeim J.T. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68: 2829–2836.
32. Rossing K., Schjoedt K.J., Smidt U., Boomsma F., Parving H.H. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 2106–2112.
33. Smoleń E., Nowicki M. Contrasting effects of spironolactone and hydrochlorothiazide in patients with persistent glomerular proteinuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (supl. 4): iv 386.
34. Chrysostomou A., Pedagogos E., MacGregor L., Becker G. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 256–362.
35. Schjoedt K.J., Andersen S., Rossing P., Tarnow L., Parving H.H. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004; 47: 1936–1939.