

# Korzyści wynikające ze stosowania antagonistów receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II u chorych z nadciśnieniem tętniczym towarzyszącym przewlekłym nefropatiom

## Advantages concerning therapy with angiotensin II receptor 1 blockers in patients with arterial hypertension and chronic nephropathy

### Summary

Angiotensin II receptor 1 blockers named sartans, among other antihypertensive drugs, poses a special nephroprotective properties. Both sartans and inhibitors of angiotensin converting enzyme improves glomerular hemodynamics and present a variety of beneficial nonhemodynamic effects that decreasing proteinuria and slowing glomerular fibrosis.

In several prospective, randomized trials, it was shown that sartans slow the progression of diabetic nephropathy. It can be also presumed that sartans exert similar effects in patients with nondiabetic chronic nephropathy. However clinical trials with limited number of patients with chronic nephropathy were disable to prove, whether obtained nephroprotection effect is followed by the improvement of patients survival.

**key words:** diabetic nephropathy, chronic nephropathy, proteinuria, GFR decline, angiotensin II receptor blocker

*Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 6, pages 541–550.*

### Wstęp

Skuteczność leczenia przyczynowego wielu przewlekłych nefropatii nadal jest ograniczona. Ponadto glomerulopatie często wykrywa się późno, przez co proces włóknienia kłębuszków nerkowych i śródmiąższu nerkowego jest już nieodwracalny. Dlatego dużym sukcesem terapeutycznym jest zwolnienie tempa progresji niewydolności nerek, co pozwala na wydłużenie okresu pozostałego do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Opóźnienie rozpoczęcia tego leczenia może przynieść korzyści medyczno-ekonomiczne, zwłaszcza wobec starzenia się społeczeństwa i wzrastającej o około 8% rocznie ponad milionowej obecnie grupy chorych leczonych nerkozastępczo na całym świecie.

W badaniach doświadczalnych i klinicznych wykazano, że progresja niewydolności nerek w znacznym stopniu jest niezależna od pierwotnej przyczyny, która doprowadziła do uszkodzenia nerek. Nadciśnienie tętnicze, zwiększone ciśnienie śródkłębuszkowe, uszkodzenia i nadmierna przepuszczalność błony filtracyjnej oraz powstający w następstwie tego białkomocz przyczyniają się do dalszego uszkodzenia i włóknienia cewek oraz kłębuszków nerkowych.

Zmniejszenie aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) przez stosowanie od lat 80. ubiegłego wieku inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) uznano za podstawowy sposób niespecyficznego leczenia nerkoochronnego, wykraczający poza samo obniżenie wartości ciśnie-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Więcek  
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii  
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach  
ul. Francuska 20–24, 40–027 Katowice  
tel.: (032) 255–26–95  
faks: (032) 255–37–26  
e-mail: awiecek@spskm.katowice.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428–5851

nia tętniczego. Obecnie leki z tej grupy powszechnie stosuje się w leczeniu chorych z przewlekłymi glomerulopatiami (w tym nefropatią cukrzycową) przebiegającymi z białkomoczem i/lub nadciśnieniem tętniczym. Podobne, ale nie identyczne działanie hamujące aktywność układu RAA wykazują blokery receptora angiotensyny II typu I — AT<sub>1</sub> (tzw. sartany). Leki te nie hamują powstawania angiotensyny II (co powodują inhibitory ACE), lecz bezpośrednio blokują receptory AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II.

Wykazano, że pobudzenie receptora AT<sub>1</sub> wywołuje skurcz oraz przerost i proliferację mięśni gładkich naczyń, nasilenie reabsorpcji sodu w kanalikach bliższych nefronu i pobudzenie sprzężenia cewko-kłębuszkowego. Różnice w efektach działania między sartanami a inhibitorami ACE mogą być również spowodowane wybiórczym blokowaniem przez sartany receptora AT<sub>1</sub> i pozostawieniem wolnego receptora AT<sub>2</sub>, którego pobudzenie przez angiotensynę II powoduje apoptozę i hamowanie proliferacji miocytów naczyń krwionośnych. Ponadto różnice w działaniu tych dwóch grup leków mogłyby być następstwem zmniejszenia tylko przez inhibitory ACE rozkładu bradykininy (degradowanej przez konwertazę angiotensyny II, tzw. kininazę II), działającej naczyniorozszerzająco i antyproliferacyjnie. Znaczenie bradykininy dla nerkoochronnego działania inhibitorów ACE u ludzi wymaga jednak potwierdzenia. W badaniach doświadczalnych jednoczesne podawanie cilazaprilu (inhibitora ACE) i antagonisty receptora B<sub>2</sub> dla bradykininy (Hoe 140) nie zmniejszało nerkoochronnego działania inhibitora ACE, wyrażonego zmniejszeniem syntezy kolagenu I i III, transformującego czynnika wzrostu typu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor*), nasilenia białkomoczu, włóknienia kłębuszków i tkanki śródmiąższowej w nerkach [1]. Natomiast zmniejszenie degradacji bradykininy może się przyczynić do pojawienia się przewlekłego kaszlu u niektórych chorych leczonych inhibitorami ACE [2]. Ponieważ sartany nie wpływają na biodegradację bradykininy, nie stwierdza się również po stosowaniu tych leków obrzęku angioneurotycznego — rzadkiego powikłania związanego z ich przyjmowaniem.

Działanie nerkoochronne inhibitorów ACE i sartanów, podobnie jak innych leków przeciwnadciśnieniowych, wiąże się z obniżeniem systemowego ciśnienia tętniczego, a tym samym ze zmniejszeniem ładunku ciśnienia tętniczego docierającego do kłębuszków nerkowych. Obniżenie systemowego ciśnienia tętniczego, niezależnie od rodzaju stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego, istotnie przyczynia się do zwolnienia tempa progresji przewlekłych nefropatii. Dotychczas nie ustalono jednak, jak znaczą-

cy jest udział obniżenia ciśnienia tętniczego w działaniu nerkoochronnym sartanów (w przypadku inhibitorów ACE udział ten wynosi ok. 85%).

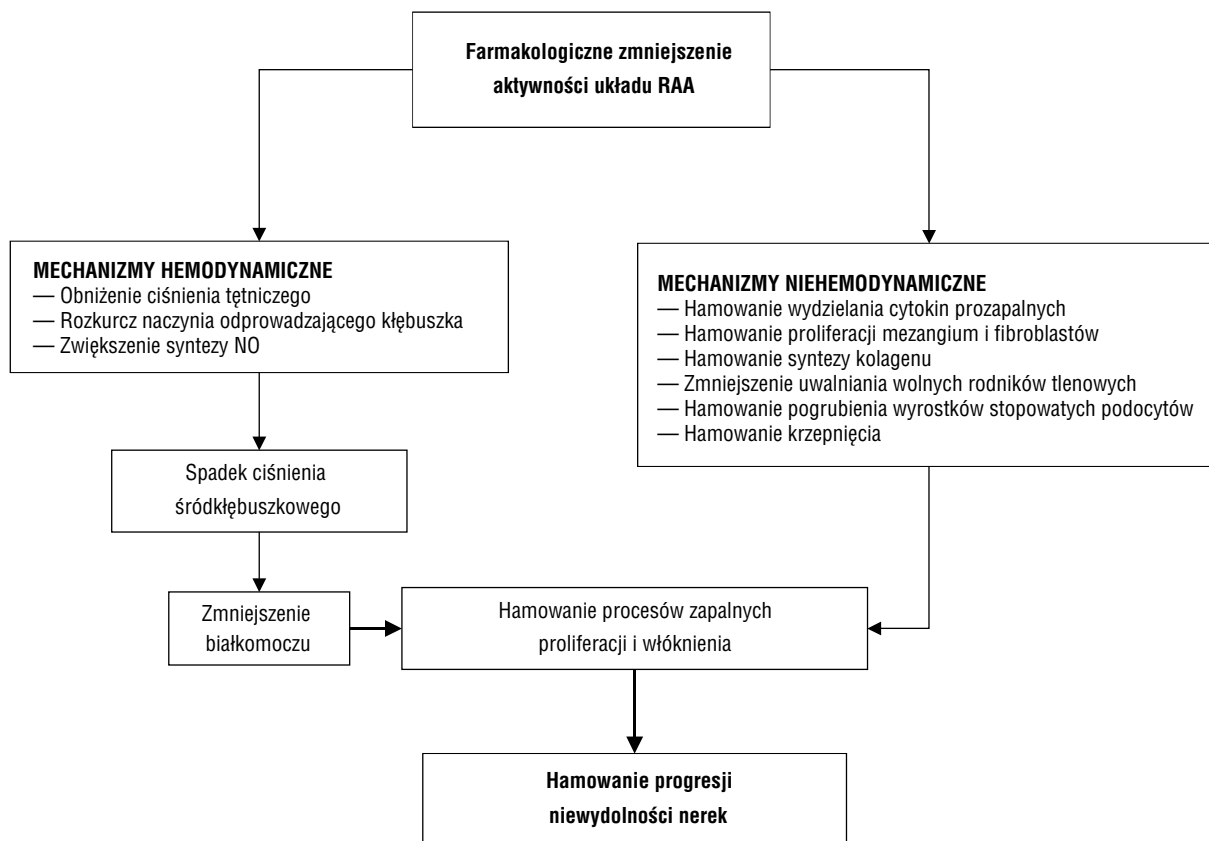
Zarówno inhibitory ACE, jak i sartany zmniejszają ciśnienie śródkłębuszkowe przez zmniejszenie zależnego od pobudzenia receptora AT<sub>1</sub> skurczu naczyń odprowadzającego krew od kłębuszka nerkowego. W następstwie takiego działania zmniejsza się ciśnienie filtracyjne w obrębie kapilar kłębuszka oraz hiperfiltracja, typowe przy zmniejszeniu liczby czynnych nefronów. Działanie nerkoochronne leków blokujących układ renina-angiotensyna II nie jest spowodowane jedynie ich wpływem na wielkość przepływu krwi przez kłębuszek nerkowy. Wiąże się ono również z tak zwanymi niehemodynamicznymi efektami działania tych leków, między innymi: hamowaniem proliferacji komórek mezangialnych, gromadzenia macierzy (kolagenu, fibronektyny i proteoglikanów) i rozwoju podocytopatii, objawiającej się pogrubieniem wyrostków stopowatych oraz zmniejszenia syntezy nefryny [3]. Takie działanie częściowo wiąże się ze zmniejszeniem ekspresji TGF- $\beta$  [3].

W następstwie hemodynamicznego i niehemodynamicznego działania sartanów dochodzi między innymi do zmniejszenia białkomoczu, który u chorych z glomerulopatiami jest nie tylko wskaźnikiem stopnia uszkodzenia kłębuszków nerkowych, ale również jest czynnikiem nefrotoksycznym, bezpośrednio przyczyniającym się do nasilenia progresji przewlekłej nefropatii (ryc. 1). Albuminuria powoduje między innymi odróżnicowanie komórek nabłonka kanalików nerkowych oraz aktywację fibroblastów i makrofażów w tkance śródmiąższowej nerek [4].

Należy pamiętać, że farmakologiczne zablokowanie aktywności układu RAA za pomocą aktualnie stosowanych dawek zwalnia procesy włóknienia w obrębie nerek w około 50%. Natomiast całkowite zahamowanie procesu włóknienia (sklerotyzacji) kłębuszków nerkowych wymaga zablokowania również innych mechanizmów i wciąż pozostaje poza zasięgiem współczesnej farmakoterapii.

### Zastosowanie sartanów w nefropatii cukrzycowej

Duże badania kliniczne z zastosowaniem sartanów przeprowadzono głównie u chorych z nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2. W badaniu *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) 1715 chorych z nefropatią cukrzycową (białkomocz > 0,9 g/d.) podzielono losowo na trzy grupy: grupę otrzymującą irbesartan (75–300 mg/d.), grupę leczoną amlodipiną (2,5–10 mg) i grupę otrzymującą placebo [5].



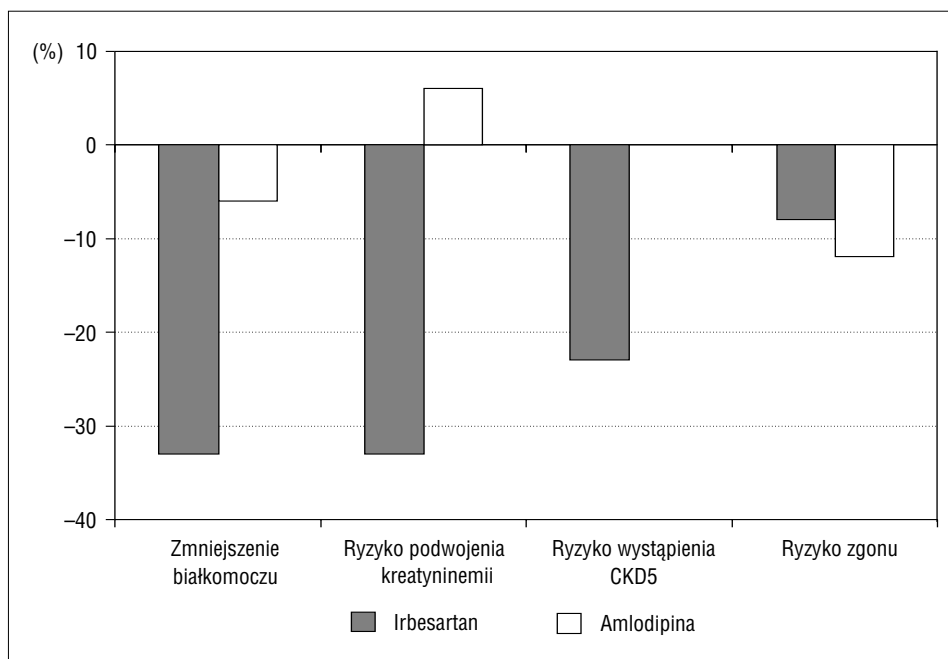
**Rycina 1.** Hemodynamiczne i niehemodynamiczne mechanizmy działania inhibitorów ACE i sartanów w przewlekłych nefropatiach  
**Figure 1.** Haemodynamic and non-haemodynamic mechanisms of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic nephropathies

Podczas obserwacji trwającej średnio 2,6 roku stwierdzono, że w grupie leczonej irbesartanem ryzyko podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy zmniejszyło się o 33% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i o 37% w porównaniu z grupą leczoną amlodipiną. W grupie leczonej irbesartanem zmniejszyło się również ryzyko rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego o 23% w porównaniu z chorymi leczonymi amlodipiną lub placebo. Ponadto u chorych otrzymujących irbesartan stwierdzono zmniejszenie białkomoczu o 33% (ryc. 2). Należy podkreślić, że korzyści wynikające ze stosowania irbesartanu były niezależne od obniżenia wartości ciśnienia tętniczego.

W kolejnym dużym badaniu *Reduction of Endpoints in Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus with Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) grupę 1513 osób z nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2 (albuminuria > 300 mg/g kreatyniny w moczu) i upośledzeniem czynności wydalniczej nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wynoszące 1,3–3,0 mg%) podzielono losowo na dwie grupy: grupę otrzymującą losartan (50–100 mg) i grupę leczoną innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (z wyłączeniem sartanów i inhibitorów ACE) [6]. Podczas obserwacji trwającej średnio 3,4 roku wykazano, że stosowa-

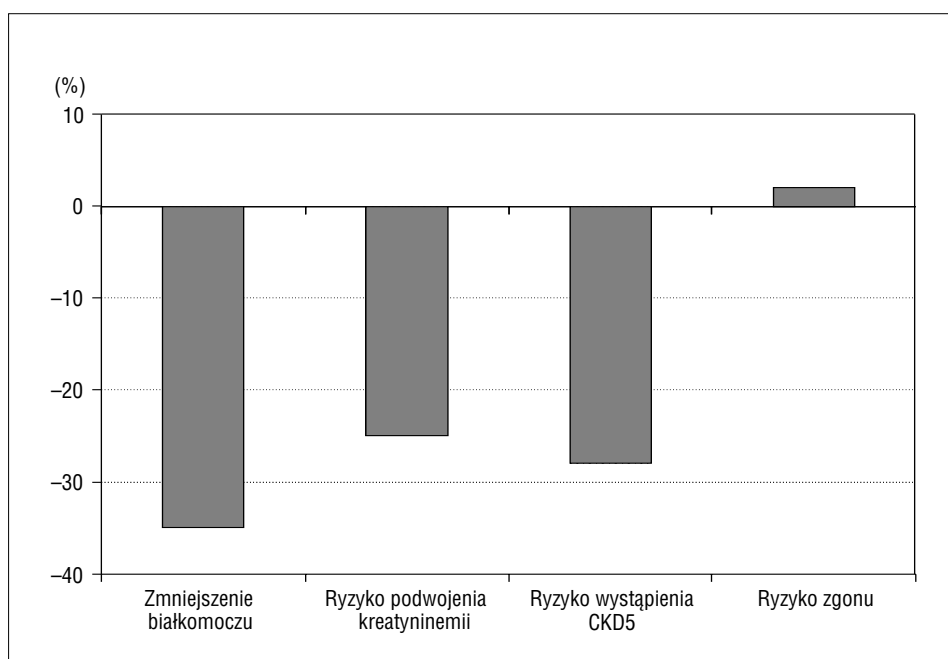
nie losartanu zmniejsza ryzyko podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy o 25% i zmniejsza ryzyko rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego o 28% (ryc. 3). U chorych leczonych losartanem obserwowano ponadto zmniejszenie białkomoczu o 35%.

Nerkoochronne, niezależne od wpływu na ciśnienie tętnicze działanie sartanów wykazano również u chorych w drugim stadium nefropatii cukrzycowej według Mogensena. U chorych ze stałą albuminurią wynoszącą 20–200  $\mu\text{g}/\text{min}$  (mikroalbuminuria) i nadciśnieniem tętniczym, u których stosowano 300 mg irbesartanu przez 2 lata, zmniejszono ryzyko wystąpienia jawnej nefropatii cukrzycowej (albuminuria > 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  i przyrost albuminurii o > 30%) aż o 70% (ryc. 4) [7]. Dzięki stosowaniu tego leczenia zmniejszyło się również wydalanie albumin z moczem o około 40% [7]. Podobne zmniejszenie albuminurii uzyskano również w badaniu *Microalbuminuria Reduction with VALsartan* (MARVAL), w którym przez 24 tygodnie stosowano 80 mg walsartanu (ryc. 5) [8]. Zmniejszenie albuminurii obserwowano zarówno u chorych z nadciśnieniem tętniczym, jak i u chorych z prawidłowymi wartościami ciśnienia [8]. W badaniu tym wykazano, że u 29,9% chorych leczonych walsartanem wydalanie albumin



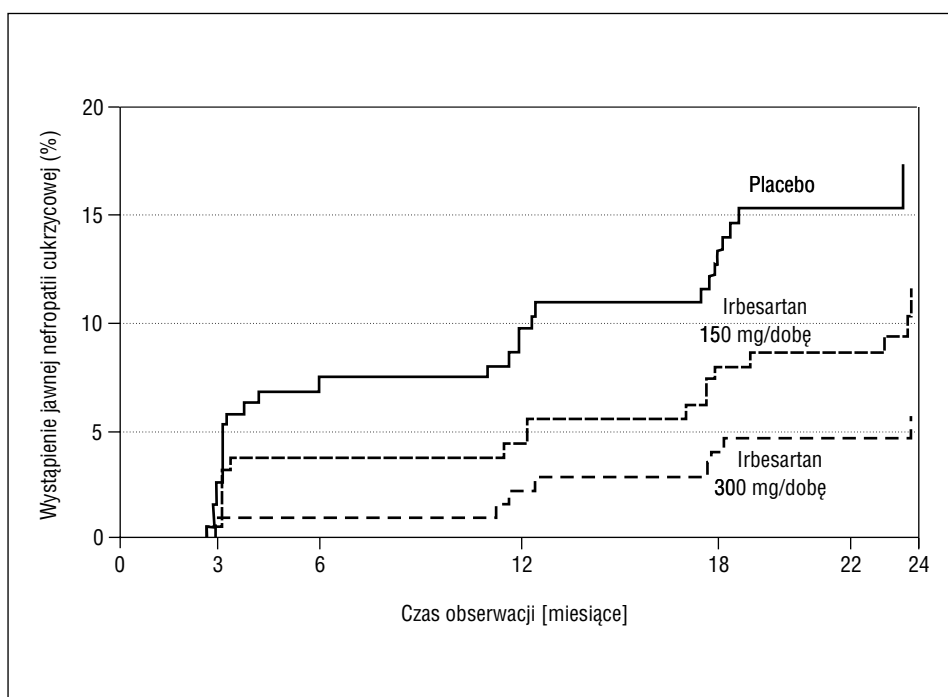
**Rycina 2.** Zmniejszenie białkomoczu, ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, wystąpienia terminalnej niewydolności nerek (CKD5, *chronic kidney disease stage 5*) i ryzyka zgonu u chorych z nefropatią cukrzycową leczonych irbesartanem i amlodipiną w badaniu IDNT [5]

**Figure 2.** Reduction of proteinuria, risk of serum creatinine doubling, occurrence of stage 5 chronic kidney disease and risk of death in patients with diabetic nephropathy treated with irbesartan and amlodipine in the IDNT Study [5]



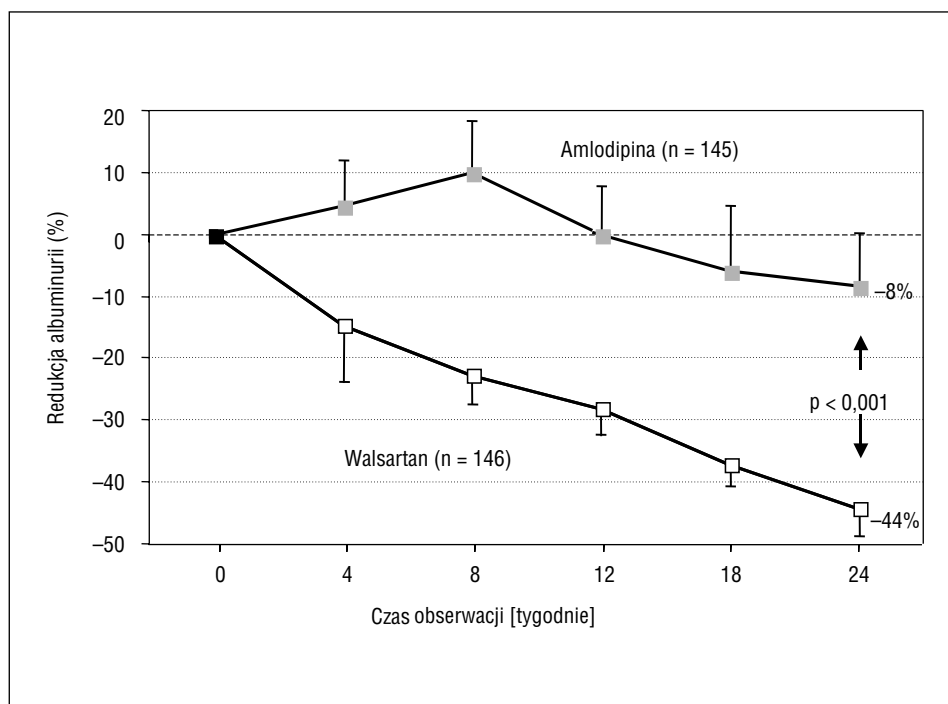
**Rycina 3.** Zmniejszenie białkomoczu, ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, osiągnięcia terminalnej niewydolności nerek (CKD5) i ryzyka zgonu u chorych z nefropatią cukrzycową i upośledzoną czynnością wydalniczą nerek leczonych losartanem w badaniu RENAAL [6]

**Figure 3.** Reduction of proteinuria, risk of serum creatinine doubling, occurrence of stage 5 chronic kidney disease and risk of death in patients with diabetic nephropathy and impaired kidney function treated with losartan in the RENAAL Study [6]



**Rycina 4.** Zmniejszenie ryzyka wystąpienia jawnej nefropatii u chorych ze stałą albuminurią wynoszącą 20–200  $\mu\text{g}/\text{min}$  i cukrzycą typu 2 leczonych irbesartanem na podstawie badania *Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA2)* [7]

**Figure 4.** Risk reduction for overt nephropathy in patients with continuous albuminuria ranging 20–200  $\mu\text{g}/\text{min}$  and type 2 diabetes, treated with irbesartan [7]



**Rycina 5.** Zmniejszenie albuminurii u chorych z nefropatią cukrzycową leczonych walsartanem w porównaniu z chorymi leczonymi amlodipiną na podstawie badania MARVAL [8]

**Figure 5.** Reduction of albuminuria in patients with diabetic nephropaths treated with valsartan and amlodipine in MARVAL study [8]

**Tabela I.** Zestawienie badań klinicznych oceniających zmniejszenie białkomoczu podczas stosowania sartanów u chorych z przewlekłymi chorobami nerek z wyłączeniem nefropatii cukrzycowej [10-17]**Table I.** Clinical studies evaluating proteinuria reduction during treatment with angiotensin blockers in chronic kidney disease (diabetic nephropathy excluded) [10-17]

Lek	Liczba chorych	Kryteria włączenia		Czas obserwacji	Redukcja białkomoczu	
		Białkomocz	Czynność wydalnicza			
Losartan	15	> 0,3 g/d.	GFR 20–80 ml/min	4 tygodnie	27,7%	Holdaas i wsp.
Losartan	50	> 1,5 g/d.	Kreatynina ≤ 2,5 mg%	20 tygodni	50,4%	Praga i wsp.
Losartan	8	–	GFR > 30 ml/min	12 miesięcy	30,8%	Dilek i wsp.
Losartan	24	–	Kreatynina < 2 mg%	4 miesiące	28,2%	Rutkowski i wsp.
Losartan	86	> 0,3 g/d.	GFR 20–70 ml/min	36 miesięcy	42,1%	Nakao i wsp.
Losartan	117	≥ 0,5 g/d.	Kreatynina < 3 mg%	12 miesięcy	35,8%	lino i wsp.
Kandesartan	280	> 0,5 g/d.	Kreatynina < 2 mg%	12 tygodni	34,6%	Kurokawa i wsp.

z moczem powróciło do wartości prawidłowych. Zbyt mała grupa chorych oraz krótki czas obserwacji uniemożliwiły jednak ocenę następstw zmniejszenia albuminurii — nowego i niezwykle istotnego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego u tych chorych.

### Zastosowanie sartanów w glomerulopatiach niezwiązanych z cukrzycą

W 1994 roku Gansevoort i wsp. po raz pierwszy wykazali korzystny wpływ sartanów na wielkość białkomoczu u pacjentów z chorobami nerek niezwiązanymi z cukrzycą [9]. Największe zmniejszenie białkomoczu zaobserwowano u tych chorych po 6 tygodniach leczenia losartanem.

W badaniach wykonanych w ciągu kolejnej dekady wykazano 20,7–50,4-procentowe zmniejszenie białkomoczu u chorych z nefropatiami innymi niż cukrzycowa (tab. I). Zmniejszenie białkomoczu uzyskano w glomerulopatiach zarówno pierwotnych (kłębuszkowe zapalenia nerek), jak i wtórnych (amyloidoza nerek) [10–17]. Największą korzyść z takiego leczenia stwierdzono u chorych z białkomoczem przekraczającym 2–3 g/d.

### Wpływ sartanów na ryzyko rozwoju cukrzycy u chorych z przewlekłymi nefropatiami

Trudno określić ryzyko rozwoju cukrzycy u chorych z przewlekłymi nefropatiami, ponieważ dotychczas nie przeprowadzono dużych badań klinicznych u tych chorych. Ryzyko rozwoju cukrzycy *de novo* jest szczególnie duże u otyłych chorych leczonych za pomocą glikokortykosteroidów [18].

W badaniach klinicznych dotyczących chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że stosowanie sartanów istotnie zmniejsza ryzyko zachorowalności na cukrzycę. W badaniu *Valsartan Antihypertensive Longterm Use Evaluation (VALUE)* stwierdzono, że u chorych leczonych walsartanem ryzyko rozwoju cukrzycy zmniejszało o 23% w porównaniu z chorymi leczonymi amlodipiną [19]. W badaniu *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)* w grupie leczonej losartanem stwierdzono 25-procentowe zmniejszenie nowych zachorowań na cukrzycę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi atenolol [20]. Przeciwcukrzycowe działanie sartanów jest spowodowane przede wszystkim poprawą insulinowrażliwości [21].

Przenosząc wyniki badań uzyskanych u osób z nadciśnieniem tętniczym na chorych z przewlekłymi nefropatiami niezwiązanymi z cukrzycą, należałoby również oczekiwać u tych pacjentów zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych związanych z cukrzycą.

### Skuteczność sartanów i inhibitorów ACE w leczeniu przewlekłych nefropatii

Większość opublikowanych badań wykonanych na modelach zwierzęcych dowodzi, że sartany i inhibitory ACE wywierają zbliżone działanie nefroprotektoryjne. Obydwie grupy leków w podobnym stopniu zmniejszają białkomocz lub zapobiegają jego pojawieniu się.

Badanie porównawcze *Diabetic Exposed to Telmisartan and Enalapril (DETAIL)* przeprowadzono u chorych z nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2. W ciągu 5-letniej obserwacji, obejmującej 250 chorych, z których 130 otrzymywało enalapril (20 mg

dziennie) i 120 — telmisartan (80 mg), obserwowano podobne zmniejszenie filtracji kłębuszkowej (–17,5 ml/min u chorych otrzymujących telmisartan i –15,0 ml/min u osób otrzymujących enalapril) [22]. Nie stwierdzono również istotnych różnic w zmniejszeniu białkomoczu w obydwu grupach chorych.

W badaniu COOPERATE porównywano skuteczność inhibitorów ACE i sartanów u chorych z glomerulopatiami niezwiązanymi z cukrzycą [14]. W badaniu tym po 36 miesiącach leczenia stwierdzono podobne zmniejszenie białkomoczu u chorych otrzymujących losartan i trandolapril (odpowiednio 42,1% i 44,3%). Ponadto w takim samym odsetku chorych leczonych losartanem lub trandolapilem uzyskano tak zwany pierwotny punkt końcowy, którym było podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (23%). W badaniu Rutkowskiego i wsp. wykazano, że u chorych z przewlekłymi nefropatiami losartan charakteryzował się nieco większą skutecznością (nieznamienne) niż benazepril w zmniejszaniu białkomoczu (odpowiednio 28,2% vs. 20,2%) [17].

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań można przypuszczać, że skuteczność nefroprotekcjna obydwu grup leków blokujących układ RAA jest podobna. Do tej chwili nie opublikowano badań, w których wykazano by zdecydowanie większą skuteczność jednej z grup leków.

### Łączne stosowanie sartanów i inhibitorów ACE

Stosowanie skojarzonego leczenia sartanami i inhibitorami ACE jest prawdopodobnie bardziej korzystne w celu skutecznego zmniejszenia białkomoczu oraz hamowania progresji przewlekłych chorób nerek. W badaniu *Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM)* łączne stosowanie kandesartanu i lizinoprilu u chorych z nefropatią cukrzycową bardziej zmniejszało białkomocz niż stosowanie każdego z tych leków oddzielnie (ryc. 6) [23]. Podobnie w badaniu COOPERATE stwierdzono, że łączne stosowanie trandolaprilu i losartanu w grupie chorych z przewlekłymi nefropatiami (głównie niespowodowanymi przez cukrzycę) w ponad 50% zmniejsza ryzyko podwojenia kreatyninemia i konieczności leczenia nerkozastępczego w porównaniu z monoterapią każdym z tych leków oddzielnie [14]. Również skojarzone leczenie wydaje się bardziej skuteczne w redukcji białkomoczu niż monoterapia. Należy jednak podkreślić, że w większości tych badań nie

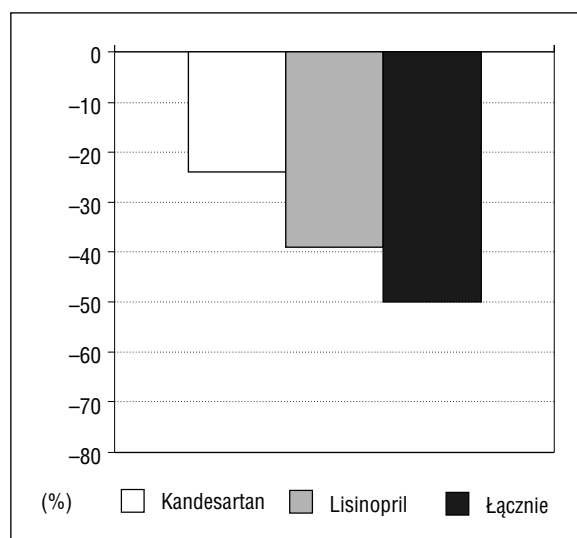
stosowano maksymalnych dawek inhibitorów ACE. Jedynie w badaniu Agarwala i wsp. zastosowano maksymalną dawkę lizinoprilu, a następnie dołączono sartan (losartan) [24]. W badaniu tym nie wykazano jednak zmniejszenia białkomoczu po zastosowaniu obydwu tych leków jednocześnie.

U chorych z upośledzeniem czynności wydalniczej nerek terapię skojarzoną inhibitorem ACE i sartanami należy stosować bardzo ostrożnie, ze względu na ryzyko wywołania groźnej dla życia hiperkaliemii.

### Sartany i diuretyki

Tiazydowe, tiazydopodobne lub pętłowe leki moczopędne nasilają działanie przeciwnadciśnieniowe sartanów oraz inhibitorów ACE. Leki te zmniejszają ryzyko hiperwolemii oraz hiperkaliemii, które często występują w przewlekłych chorobach nerek. Z drugiej strony, sartany zmniejszają aktywację układu RAA wywołaną stosowaniem diuretyków. Ponadto diuretyki nasilają działanie sartanów, które przyczyniają się do zmniejszenia wydalania białka z moczem. Łączne stosowanie ramiprilu, walsartanu i furosemidu charakteryzowało się ponad 40-procentową skutecznością w zmniejszaniu białkomoczu w porównaniu ze stosowaniem samego ramiprilu [25].

Stosując diuretyki, należy pamiętać o odpowiednim doborze rodzaju i dawki leku w zależności od stopnia niewydolności nerek. Nie zaleca się stosowania diuretyków innych niż pętłowe, jeśli stężenie kre-



**Rycina 6.** Zmniejszenie białkomoczu u chorych z nefropatią cukrzycową leczonych kandesartanem lub lizinopilem lub łącznie kandesartanem i lizinopilem na podstawie badania CALM [23]

**Figure 6.** Proteinuria reduction in patients with diabetic nephropathy treated with candesartan or lisinopril or candesartan and lisinopril combined; based on CALM Study [23]

atyniny w surowicy przekracza 3 mg%. Ponadto należy unikać nadmiernego odwodnienia pacjentów z niewydolnością nerek, które może się przyczynić do zmniejszenia przesączania kłębuszkowego i pogorszenia czynności wydalniczej nerek.

### **Wskazania i przeciwwskazania dotyczące stosowania sartanów w przewlekłych nefropatiach**

Największą korzyść ze stosowania sartanów (podobnie jak inhibitorów ACE) stwierdzono u chorych z nefropatiami przebiegającymi z nadciśnieniem tętniczym oraz białkomoczem powyżej 2–3 g/d., u których po rozpoczęciu leczenia zaobserwowano zmniejszenie białkomoczu.

U chorych z niewydolnością nerek i nadciśnieniem tętniczym należy również uwzględnić przeciwwskazania do stosowania sartanów. Leków tych nie należy stosować, podobnie jak inhibitorów ACE, w przypadku istotnego hemodynamicznie zwężenia tętnicy jedynej czynnej nerki lub obustronnego zwężenia tętnic nerkowych. Tym samym stosowanie sartanów u starszych chorych z uogólnionymi zmianami miażdżycowymi, zwłaszcza bez towarzyszącego białkomoczu, wymaga rozważenia innych opcji terapeutycznych. Przypuszcza się, że stosowanie sartanów u chorych z zaawansowaną niewydolnością krążenia (NYHA III–IV), towarzyszącą niewydolności nerek, może znacznie pogorszyć czynność wydalniczą nerek. Podobnie u tych chorych z zespołem sercowo-nerkowym należy oczekiwać znacznego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy po rozpoczęciu leczenia sartanami. Dlatego stosowanie tych leków u chorych, zwłaszcza odwodnionych (np. stosujących duże dawki leków moczopędnych), przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub z niewydolnością krążenia i przesączaniem kłębuszkowym poniżej 40 ml/min, w ciągu kilku tygodni może spowodować nieodwracalną konieczność leczenia nerkozastępczego. Dotychczas znaczna niewydolność krążenia stanowiła kryterium wykluczające pacjentów z udziału w badaniach klinicznych oceniających progresję niewydolności nerek. Dlatego obecnie nie można zalecać rutynowego stosowania sartanów u chorych ze współistniejącą zdekompenowaną niewydolnością krążenia i obniżonym przesączaniem kłębuszkowym, mimo korzystnych efektów działania tej grupy leków w przypadku występowania każdego z powyższych stanów chorobowych osobno.

Obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania sartanów u chorych ze znacznie obniżoną filtracją kłę-

buszkową ze względu na brak badań potwierdzających ich działanie nerkoochronne, zwłaszcza jeśli białkomocz nie przekracza 2–3 g/d. i nie występują przeciwwskazania do podawania inhibitorów ACE lub działania niepożądane przy ich stosowaniu.

Dializoterapia, bez względu na rodzaj (dializa otrzewnowa, hemodializa), nie stanowi przeciwwskazania do leczenia sartanami. Natomiast u chorych po przeszczepieniu nerki przeciwwskazania nie różnią się od powyżej wymienionych u chorych z przewlekłymi chorobami nerek.

### **Optymalne wartości ciśnienia w przypadku stosowania sartanów u chorych z przewlekłymi nefropatiami**

Dotychczas nie uzyskano przekonujących dowodów na to, że dzięki stosowaniu sartanów należy uzyskać inne wartości ciśnienia tętniczego od ustalonych na podstawie metaanalizy przeprowadzonej przez Jaafara i wsp. [26]. Przyjmuje się, że optymalne wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) u chorych z przewlekłymi nefropatiami przebiegającymi z białkomoczem powyżej 2 g/d. mieszczą się w przedziale 110–129 mm Hg. Ten przedział SBP wiąże się z najniższym ryzykiem progresji niewydolności nerek. Niższa wartość SBP (< 110 mm Hg) wiąże się natomiast ze wzrostem ryzyka tempa progresji niewydolności nerek. Prawdopodobnie jest to spowodowane tym, że obniżenie SBP poniżej 110 mm Hg prowadzi do hipoperfuzji kłębuszków nerkowych, a w konsekwencji do spadku przesączania kłębuszkowego.

Podobne wnioski płyną również z badania IDNT, obejmującego chorych z jawną nefropatią cukrzycową leczonych irbesartanem. Najniższe ryzyko podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy obserwowano w grupie chorych z SBP poniżej 132 mm Hg [5]. W badaniu tym nie określono dolnej granicy dla SBP.

### **Najczęstsze działania niepożądane sartanów u chorych z przewlekłymi nefropatiami**

#### **Hiperkaliemia**

Hiperkaliemia jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia i może być działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem zarówno sartanów, jak i inhibitorów ACE. U chorych z przewlekłymi cho-



**Tabela II.** Wybrane właściwości farmakokinetyczne zarejestrowanych w Polsce sartanów  
**Table II.** Selected pharmacokinetic properties of angiotensin receptor blockers available in Poland

	Wiązanie z białkami osocza [%]	T <sub>1/2</sub> [h] formy aktywnej	Główna droga eliminacji: nerkowa (N) wątrobowa (W)	Redukcja dawki w niewydolności nerek	Usuwanie podczas zabiegu hemodializy
Eprosartan	98	5–9	W	Nie wymaga	Nie usuwa
Irbesartan	90	11–15	W/N	Nie wymaga	Nie usuwa
Kandesartan	99	9	W/N	Nie wymaga	Nie usuwa
Losartan	99	6–9	W/N	Nie wymaga	Nie usuwa
Telmisartan	90	24	W	Nie wymaga	Nie usuwa
Walsartan	94–97	9	W	Nie wymaga	Nie usuwa

robami nerek przebiegającymi ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową rozpoczęcie terapii lekami z tych grup często powoduje wzrost stężenia potasu w osoczu o 0,3–0,5 mmol/l. Według niektórych badaczy wzrost kaliemii podczas stosowania sartanów jest nawet nieco mniejszy niż podczas stosowania inhibitorów ACE [27].

W badaniu RENAAL częstość hiperkaliemii związana ze stosowaniem sartanów u pacjentów z nefropatią cukrzycową wynosiła 1,1%, a w badaniu INDY — 1,9% [5, 6]. Ryzyko to wydaje się nieco wyższe u chorych z przewlekłymi nefropatiami niezwiązanymi z cukrzycą — w badaniu COOPERATE wynosiło ono 4,7%, a w badaniu *Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients* (JLIGHT) — 5,2% [12, 14]. Ryzyko hiperkaliemii wzrasta w wypadku łącznego stosowania sartanów i inhibitorów ACE (w badaniu COOPERATE u 8,0% pacjentów) lub jednoczesnego stosowania sartanów oraz spironolaktonu (lek moczopędny oszczędzający potas). Stosowanie spironolaktonu u osób z przewlekłymi chorobami nerek nadal nie jest leczeniem standardowym. Wyniki badań sugerujących nerkochronne, hamujące włóknienie działanie spironolaktonu należy potwierdzić w dużych badaniach klinicznych, z uwzględnieniem korzyści i ryzyka wystąpienia groźnej dla życia hiperkaliemii.

### Ostra niewydolność nerek

Nie przeprowadzono badań epidemiologicznych oceniających ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek u osób z przewlekłymi chorobami nerek leczonych sartanami. W dużych badaniach klinicznych IDNT i RENAAL [5, 6], obejmujących chorych z nefropatią cukrzycową, stwierdzono, że ryzyko nagłego pogorszenia czynności wydalniczej nerek wynosiło odpowiednio 0,2 i 1,5%. Znacznie wyższe ryzyko wystą-

pienia ostrej niewydolności nerek u chorych w badaniu RENAAL wiązało się z włączeniem do tego badania chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek.

Ponadto ryzyko to wydaje się większe u chorych z uogólnioną miażdżycą, niewydolnością krążenia oraz hipowolemią, podobnie jak w przypadku stosowania inhibitorów ACE.

### Farmakokinetyka sartanów u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek

Leki należące do tej grupy wiążą się silnie z albuminami i w większości są wydalane z żółcią. Jedynie losartan i irbesartan oraz ich metabolity są również w znacznym stopniu (ok. 30%) wydalane przez nerki. Dlatego w przypadku zaawansowanej niewydolności nerek bez współistniejących chorób wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki sartanu (tab. II). U tych chorych zaleca się jednak rozpoczęcie leczenia od mniejszej dawki.

Zabieg hemodializy tylko w niewielkim stopniu usuwa sartany z organizmu.

### Podsumowanie

Sartany stanowią alternatywną dla inhibitorów ACE grupę leków u chorych z przewlekłymi nefropatiami przebiegającymi ze znacznym białkomoczem i/lub bez nadciśnienia tętniczego.

Korzystne działanie tych leków, zmniejszające hiperfiltrację kłębuszkową, może jednak prowadzić do dekomensacji u chorych z zaawansowaną niewydolnością krążenia (zespół sercowo-nerkowy). Leki te należy stosować ostrożnie u chorych z rozległymi zmianami miażdżycowymi, zwłaszcza obejmującymi tętnice nerkowe.

## Streszczenie

Antagoniści receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II, czyli sartany, to grupa leków przeciwnaciśnieniowych o ustalonym już działaniu nerkoochronnym. Leki te, podobnie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), wpływają korzystnie na przepływ krwi przez kłębuszek nerkowy oraz wykazują wiele działań niehemodynamicznych, przyczyniających się do zmniejszenia białkomoczu i hamowania procesu włóknienia kłębuszków nerkowych.

Wykazano, że sartany zwalniają progresję nefropatii cukrzycowej. Istnieje wiele przesłanek sugerujących, że podobne działanie wywierają również w innych przewlekłych chorobach nerek. Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne obejmowały zbyt małe grupy chorych z przewlekłymi nefropatiami, aby ocenić, czy takie działanie nerkoochronne przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia tych chorych.

**słowa kluczowe: nefropatia cukrzycowa, przewlekła nefropatia, białkomocz, progresja niewydolności nerek, antagonist receptoru dla angiotensyny II**  
*Naciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 6, strony 541–550.*

## Piśmiennictwo

1. Nakamura T., Obata J., Kimura H. i wsp. Blocking angiotensin II ameliorates proteinuria and glomerular lesions in progressive mesangioproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1999; 55: 877–889.
2. Dicipinigitis P.V. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (supl. 1): 169S–173S.
3. Shankland S.J. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2006; 69: 2131–2147.
4. D'Amico G., Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int.* 2003; 63: 809–825.
5. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. 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.
6. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. i wsp. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
7. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. i wsp. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870–878.
8. Viberti G., Wheeldon N.M. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678.
9. Gansevoort R.T., de Zeeuw D., de Jong P.E. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int.* 1994; 45: 861–867.
10. Dilek K., Usta M., Ersoy A. i wsp. Long-term effects of losartan on proteinuria and renal function in patients with renal amyloidosis. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2002; 36: 443–446.
11. Holdaas H., Hartmann A., Berg K.J. i wsp. Renal effects of

losartan and amlodipine in hypertensive patients with non-diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 3096–3102.

12. Iino Y., Hayashi M., Kawamura T. i wsp. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension — a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study. *Hypertens Res.* 2004; 27: 21–30.

13. Kurokawa K., Abe K., Saruta T. i wsp. Antiproteinuric effect of candesartan cilexetil in patients with chronic glomerulonephritis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002; 3: 167–175.

14. Nakao N., Yoshimura A., Morita H. i wsp. 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.

15. Praga M., Andrade C.F., Luno J. i wsp. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1806–1813.

16. Plum J., Bunten B., Nemeth R. i wsp. Effects of the angiotensin II antagonist valsartan on blood pressure, proteinuria, and renal hemodynamics in patients with chronic renal failure and hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 2223–2234.

17. Rutkowski P., Tylicki L., Renke M. i wsp. Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 260–268.

18. Uzu T., Harada T., Sakaguchi M. i wsp. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: Prevalence and Risk Factors in Primary Renal Diseases. *Nephron. Clin. Pract.* 2006; 105: c54–c57.

19. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. i wsp. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–2051.

20. Kjeldsen S.E., Dahlöf B., Devereux R.B. i wsp. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491–1498.

21. Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37: 1053–1059.

22. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. i wsp. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1952–1961.

23. Mogensen C.E., 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.

24. Agarwal R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int.* 2001; 59: 2282–2289.

25. Esnault V.L., Ekhlās A., Delcroix C., Moutel M.G., Nguyen J.M. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 474–481.

26. 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.

27. Ruilope L.M., Aldigier J.C., Ponticelli C., Oddou-Stock P., Botteri F., Mann J.F. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J. Hypertens.* 2000; 18: 89–95.