

OVLIVNĚNÍ PROGRESE CHRONICKÝCH NEFROPATÍ INHIBITORY ANGIOTENZIN KONVERTUJÍCÍHO ENZYMU A ANTAGONISTY ANGIOTENZINU

prof. MUDr Vladimír Tesař, DrSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a/nebo antagonisté angiotenzinu zpomalují u diabetické nefropatie i nediabetických onemocnění progresi renálního poškození a chronické renální insuficience. U pacientů s diabetem by měly být podávány i u normotenzních pacientů nejpozději ve stadiu mikroalbuminurie, u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin jsou indikovány i u normotenzních pacientů s proteinurií vyšší než 0,5 g/24 hodin.

Klíčová slova: inhibitory ACE, antagonisté angiotenzinu, diabetická nefropatie, progresse renální insuficience.

CAN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE BE INFLUENCED BY THE TREATMENT WITH ANGIOTENZIN ANTAGONISTS?

Inhibitors of angiotensin converting enzyme and/or angiotensin antagonists slow down the progression of renal damage and chronic renal failure both in diabetic nephropathy and non-diabetic renal disease. Patients with diabetes should be treated by ACE inhibitors and/or angiotensin antagonists no later than in the stage of microalbuminuria (including normotensive subjects), patients in non-diabetic renal disease treatment is indicated in all patients with proteinuria > 0.5 g/24 hrs.

Key words: ACE inhibitors, angiotensin antagonists, diabetic nephropathy, progression of renal failure.

Úvod

Chronická onemocnění ledvin mají při dostatečně rozsáhlém poškození renálního parenchymu (glomerulární filtrace nižší než 1,0 ml/s) bez ohledu na primární příčinu poškození ledvin i po odeznění jejího působení (např. vyhasnutí aktivity glomerulonefritidy nebo při velmi dobré kompenzaci diabetu) obvykle tendenci k různě rychlé progresi do terminálního selhání ledvin. Tento progresivní charakter chronických nefropatií se vysvětluje mj. zvýšeným tlakem v glomerulech zbylých nepoškozených (reziduálních) nefronů. Antihypertenzní léčba snižuje spolu se systémovým krevním tlakem i tlak v glomerulech. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (a antagonisté angiotenzinu) na rozdíl od jiných antihypertenziv ale preferenčně vzhledem k svým účinkům na renální cirkulaci (dilatají preferenčně glomerulární eferentní arterioly) snižují tlak v glomerulech výrazněji než systémový krevní tlak (16).

Vliv arteriální hypertenze a její léčby na progresi chronické renální insuficience

Hypertenze je u pacientů s chronickými nefropatiemi velmi častá již ve fázi normální renální funkce a její prevalence dále výrazně stoupá s progresí chronické renální insuficience. Hypertenze je u chronických nefropatií nejvýznamnějším rizikovým faktorem progresse chronické renální insuficience a současně dále zvyšuje již zvýšené kar-

diovaskulární riziko pacientů s chronickou renální insuficiencí.

U pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu zpomaluje antihypertenzní léčba progresi chronické renální insuficience, rychlost progresse chronické renální insuficience koreluje s dosaženým středním arteriálním tlakem. U pacientů s diabetem klesá kardiovaskulární mortalita dále i při poklesu krevního tlaku v rámci „normálních“ hodnot, minimálně k hodnotám 130/80 mm Hg (5). U pacientů s chronickou renální insuficiencí nediabetické etiologie a proteinurií větší než 1 g/24 hodin je progresse renální insuficience pomalejší, u nemocných s arteriálním krevním tlakem nižším než 125/75 mm Hg ve srovnání s nemocnými, jejichž cílový krevní tlak byl 140/90 mm Hg (13). Doporučení pro léčbu hypertenze (4) proto doporučují jako cílový krevní tlak pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin 130/85 mm Hg, u pacientů s proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin dokonce 125/75 mm Hg.

Inhibitory ACE a antagonisté angiotenzinu snižují při srovnatelné kontrole krevního tlaku riziko progresse chronické renální insuficience (jsou renoprotektivní) výrazněji než jiná antihypertenziva.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu u diabetické nefropatie

Poškození ledvin se u pacientů s diabetem projevuje klinicky nejdříve mikroalbuminurií

(incipientní diabetická nefropatie s albuminurií 30–300 mg/24 hodin), s dalším vývojem poškození ledvin dochází k vývoji manifestní diabetické nefropatie (s albuminurií vyšší než 300 mg/24 hodin a kvantitativní proteinurií vyšší než 500 mg/24 hodin) a poté k progresi chronické renální insuficience do terminálního selhání ledvin.

Z hlediska fází onemocnění je třeba u diabetiků 1. a 2. typu rozlišit primární prevenci diabetické nefropatie (prevenci vývoje mikroalbuminurie u normoalbuminurických diabetiků), sekundární prevenci (vývoj proteinurie u mikroalbuminurických diabetiků) a zpomalení progresse chronické renální insuficience u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií.

Dosavadní studie neprokázaly u normotenzních diabetiků 1. typu možnost snížit inhibitory ACE riziko vývoje mikroalbuminurie (17). Informace o vlivu inhibitorů ACE u normotenzních normoalbuminurických diabetiků 2. typu jsou nedostatečné vzhledem k tomu, že většina diabetiků 2. typu je hypertenzních.

Inhibitory ACE redukují mikroalbuminurii a snižují riziko progresse do klinické proteinurie u normotenzních mikroalbuminurických pacientů s diabetem 1. typu (17) i u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu (14).

U pacientů s diabetem 1. typu a manifestní proteinurií snížila léčba inhibitorem ACE (captopilem) ve srovnání s jinými antihypertenzivy proteinurii a riziko progresse chronické renální insuficience cca o 50% (8). U pacientů

s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu nejsou doklady o renoprotektivním účinku inhibitorů ACE zcela dostatečné.

Antagonisté angiotenzinu u diabetické nefropatie

Antagonisté angiotenzinu snižují u hypertenzních mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu albuminurii výrazněji než jiná antihypertenziva (12). K vývoji manifestní diabetické nefropatie došlo v průběhu sledování při srovnatelné kontrole krevního tlaku u 14,9% nemocných léčených placebem, u 9,7% nemocných léčených nižší dávkou (150 mg) antagonisty angiotenzinu irbesartanu a jen u 5,2% nemocných léčených vyšší dávkou (300 mg) irbesartanu.

Antagonisté angiotenzinu tedy u hypertenzních mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu mechanismem nezávislým na jejich účinku antihypertenzním v závislosti na dávce výrazně (až o 65%) snižují riziko vývoje manifestní diabetické nefropatie.

U hypertenzních pacientů s manifestní diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu snižují antagonisté angiotenzinu (losartan, resp. irbesartan) ve srovnání s jinými antihypertenzivy (včetně antagonistů kalcia) při srovnatelné kontrole krevního tlaku riziko progresu chronické renální insuficience (zdvojnásobení sérového kreatininu) o 25%, resp. 33% (2, 8).

U pacientů s manifestní diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu jsou tedy lékem volby antagonisté angiotenzinu.

Lze antiproteinurický (renoprotektivní účinek) inhibitorů ACE potencovat u diabetické nefropatie dalšími antihypertenzivy?

Optimální kontrola krevního tlaku u pacientů s diabetickou nefropatií vyžaduje obvykle léčbu kombinací několika antihypertenziv (diuretik, betablokátorů, antagonistů kalcia, centrálních sympatolytik). Inhibitory ACE a/nebo antagonisté angiotenzinu jsou nepochybně u pacientů s incipientní a manifestní diabetickou nefropatií léky první volby. Méně jasné ale je, která další antihypertenziva by měla být přidána do kombinační léčby hypertenze tak, aby byl dále potencován její antiproteinurický a renoprotektivní účinek.

Antihypertenzní a antiproteinurický účinek inhibitorů ACE lze potencovat omezením sodíku v dietě na cca 50 mmol/24 hodin a malou dávkou thiazidových diuretik. Renoprotektivní účinek inhibitorů ACE mohou u diabetiků potencovat také některé léky ze skupiny antagonistů kalcia (zejména verapamil) (1).

Jsou inhibitory ACE a antagonisté angiotenzinu u pacientů s diabetickou nefropatií také kardioprotektivní?

Pacienti s diabetem 2. typu a mikroalbuminurii a pacienti s diabetem 1. a 2. typu a mikroalbuminurii a klinickou proteinurií mají ve srovnání s kontrolními osobami a také diabetiky bez mikroalbuminurie zvýšenou kardiovaskulární mortalitu. Mortalita na kardiovaskulární příhody je u diabetiků hlavní příčinou zkráceného dožití. Antihypertenzní léčba snižuje u diabetiků kardiovaskulární mortalitu (19). Zatímco pro specifický renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu jsou u pacientů s incipientní či manifestní diabetickou nefropatií přesvědčivé doklady (2, 7, 8, 14), specifický kardioprotektivní účinek inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu nebyl dosud u pacientů s diabetem a diabetickou nefropatií přesvědčivě prokázán.

Pacienti s diabetem léčení inhibitory ACE měli sice v některých studiích ve srovnání s diabetiky léčenými jinými antihypertenzivy (např. HOPE) (20), včetně antagonistů kalcia (např. ABCD-HT) (3) nižší výskyt závažných kardiovaskulárních příhod, jiné studie ale u diabetiků rozdíl v kardiovaskulární mortalitě a morbiditě mezi pacienty léčenými inhibitory ACE a jinými antihypertenzivy (19) ani antagonisty kalcia (ABCD-NT) (15) neprokázaly.

Ani pro kardioprotektivitu antagonistů angiotenzinu u diabetiků nemáme zatím jednoznačné doklady. Antagonista angiotenzinu (losartan) sice snížil u diabetiků s hypertrofií levé komory ve srovnání s betablokátozem výskyt závažných kardiovaskulárních příhod (LIFE) (3) o 31%, u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu ale nebyl rozdíl ve výskytu kardiovaskulárních příhod mezi pacienty léčenými antagonisty angiotenzinu (losartanem, resp. irbesartanem) ve srovnání s běžnými antihypertenzivy (28), ani antagonisty kalcia (8) statisticky významný.

Interpretace dat týkajících se vlivu inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu na kardiovaskulární prognózu pacientů s diabetem a diabetickou nefropatií je obtížná. Vzhledem k tomu, že patogeneze různých kardiovaskulárních komplikací (cévní mozkové příhody, infarkt myokardu, srdeční selhání) se zřejmě významně liší, bude zřejmě v budoucích studiích vhodnější sledovat vliv léčby na tyto parametry samostatně.

Inhibitory ACE a antagonisté angiotenzinu u nediabetického onemocnění ledvin

Nediabetická onemocnění ledvin představují nehomogenní skupinu onemocnění, která mají různé mechanismy progresu chronické renální insuficience a různý sklon k progresi chronického renálního onemocnění.

U pacientů s chronickou renální insuficiencí na podkladě nediabetického onemocnění ledvin

a proteinurií alespoň 1 g/24 hodin snížila léčba inhibitorem ACE (benazeprilem, resp. ramiprilem) ve srovnání s běžnými antihypertenzivy riziko progresu chronické renální insuficience (zdvojnásobení sérového kreatininu) o 53%, resp. 50% (10, 18), a to i při srovnatelné kontrole krevního tlaku (18). Efekt je nejvýraznější u pacientů s velkou proteinurií (nad 3 g/24 hodin a zejména u pacientů s proteinurií nad 7 g/24 hodin), ale z léčby profitují všichni pacienti s proteinurií vyšší než 0,5 g/24 hodin (6).

Vliv kombinace inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu na progresi nediabetického chronického onemocnění ledvin

I když dlouhodobá (více než 3–4letá) léčba inhibitorem ACE může vést u některých pacientů s chronickou renální insuficiencí na podkladě nediabetického onemocnění ledvin k úplné stabilizaci renální funkce (Ruggenenti et al., 1999), je zřejmé, že značná část nemocných léčených inhibitory ACE přece jen progresuje do terminálního selhání ledvin. Blokáda vzniku angiotenzinu II je při léčbě inhibitory ACE nekompletní, angiotenzin II vzniká i alternativními cestami (chymáza, tonin), je např. známo, že plazmatické hladiny angiotenzinu II se při léčbě inhibitory ACE po přechodném poklesu vracejí po několika měsících k normě. Léčba kombinací inhibitoru ACE a antagonisty angiotenzinu by tak mohla zajistit kompletnější blokádu systému renin-angiotenzin-aldosteron s výraznějším renoprotektivním účinkem.

Kombinace inhibitoru ACE (trandolaprilu) a antagonisty angiotenzinu (losartanu) skutečně dále snížila u pacientů s chronickou renální insuficiencí na podkladě nediabetického onemocnění ledvin ve srovnání s monoterapií oběma léky při srovnatelné kontrole krevního tlaku riziko progresu chronické renální insuficience (zdvojnásobení sérového kreatininu) cca o 60% (11).

Závěry

Léky interferující se systémem renin-angiotenzin-aldosteron zpomalují u pacientů s chronickým onemocněním ledvin diabetické i nediabetické etiologie progresi chronické renální insuficience více než jiná antihypertenziva (jsou renoprotektivní) a mohou být u těchto pacientů i kardioprotektivní. U pacientů s diabetem (i normotenzních) by měli být tyto léky podávány nejpozději od stadia mikroalbuminurie, u diabetiků 1. typu máme více dokladů pro renoprotektivní účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, u diabetiků 2. typu pro renoprotektivní účinek antagonistů angiotenzinu. U pacientů s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin jsou lékem volby inhibitory angiotenzin

konvertujícího enzymu a měli by být podávány u všech pacientů s proteinurií >1 g/24 hodin, progresi chronické renální insuficience lze dále zpomalit kombinací inhibitorů angiotenzinu a antagonistů angiotenzinu.

Literatura

1. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other anti-hypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int.*, 1996; 50: 1641–1650.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 861–869.
3. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 645–652.
4. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21: 1011–1053.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998; 351: 1755–1762.
6. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann. Intern. Med.*, 2001; 135: 73–87.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 1456–1462.
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 851–860.
9. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002; 359: 1004–1010.
10. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 939–945.
11. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 117–124.
12. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 870–878.
13. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann. Intern. Med.*, 1995; 123: 754–762.
14. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann. Intern. Med.*, 1993; 118: 577–581.
15. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.*, 2002; 61: 1086–1097.
16. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.*, 2000; 57: 1803–1817.
17. The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*, 1997; 349: 1787–1792.
18. The GISEN Group: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*, 1997; 349: 1857–1863.
19. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br. Med. J.*, 1998; 317: 703–713.
20. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 145–153.