

# Dvojitá blokáda systému renín-angiotenzín-aldosteron pri kardio renálnej ochrane

A. Dukát, F. Šimko, M. Wawruch, P. Minárik

## Súhrn

Renín-angiotenzín-aldosteronový systém (RAAS) hrá ústrednú úlohu v patogenéze ako hypertenzie, tak aj kardiovaskulárneho a renálneho poškodenia. Blokáda tohoto humorálneho regulačného systému či pomocou inhibítorov konvertujúceho enzýmu (ACEI), alebo blokátorov receptora pre angiotenzín II (ARB) dokázala benefit pri kardio renálnej orgánovej ochrane. V súčasnosti existuje možnosť ovplyvnenia RAAS najmenej na troch miestach. Dvojitá blokáda s ACEI, ARB, alebo inhibítorom renínu má v tomto kontexte potenciálne aditívne účinky.

## Kľúčové slová

kardio renálna protekcia – inhibícia RAAS – kombinovaná liečba

## Summary

**Double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardio renal protection.** Renin-angiotensin-aldosterone system plays an important role in the pathogenesis of hypertension and in cardiovascular and renal damage. Blockade of this regulatory system either with ACE-inhibitors, or ARBs has been shown to be beneficial for cardio renal organ protection. It has been established that RAAS can be inhibited at a minimum of three different levels. Dual blockade with ACE-inhibitors, ARBs, or renin inhibition may have potential additional benefits.

## Keywords

cardio renal protection – RAAS inhibition – combined therapy

## 1. ČASŤ: INHIBÍCIA KOMBINOVANOU LIEČBOU ACE-INHIBÍTORMI A ARB

Doposiaľ sa ACE-inhibítory a ARB považujú nie za kompetitívne, ale alternatívne liečivá, ktoré odlišným mechanizmom inhibujú RAAS. Obe skupiny liečiv majú totiž dokázaný nielen anti hypertenzívny, ale aj organoprotektívny účinok.

Duálna inhibícia RAAS má niekoľko potenciálnych patofyziologických výhod i nevýhod [1–3]. Dnes je známe, že pri terapii ACE-inhibítormi dochádza ku tvorbe angiotenzínu II alternatívnymi ACE independentnými cestami [4–6]. Takáto tvorba angiotenzínu II sa ukázala byť významnou, ak je prítomné poškodenie cieľových orgánov [7]. Okrem toho nie všetky ACE inhibítory dostatočne blokujú lokálny – tkaninový RAAS.

Limitáciou sa ukázal byť aj menší vplyv ACE-inhibítorov na tvorbu lokálneho angiotenzínu II [4]. Pri liečbe ARB nedochádza ku tvorbe angiotenzínu II non-ACE cestami a selektívna blokáda AT1 receptora inhibuje vplyvy angiotenzínu II ako systémového, tak i lokálneho [1].

Avšak táto blokáda vedie ku neurohormonálnemu spätnoväzobnému vzostupu hladín angiotenzínu II, ktoré sa potom viaže na iné AT receptory (napr. AT2, 3 a 4), ktoré nie sú selektívne blokované cez ARB. Úlohy AT3 a AT4 receptorov zatiaľ vôbec nepoznáme. Hoci sa vo všeobecnosti v literatúre traduje, že stimulácia AT2 receptora má viacmenej antagonistický účinok, ako dráždenie AT1 receptora, vplyvy stimulácie na dostupné AT2 receptory sú kontroverzné. Poukazujú na to sledovania

s prvým selektívnym perorálne podávaným AT2 agonistom a vyžadujú ďalšie sledovanie.

Účinnosť ARB sa môže pri dlhodobej liečbe znižovať, pretože zvýšené hladiny angiotenzínu II môžu kompetitívne ARB vytesniť z AT1 receptorov. Ďalej pri liečbe ARB chýba vplyv zvýšenia bradykinínu, ktorý má pozitívny efekt na klinickú toleranciu týchto liečiv. Avšak fakt, že prítomnosť kašľa je aj u niektorých pacientov liečených ARB, ukazuje, že stále vieme málo v našich znalostiach o patofyziológii RAAS. Nevieme tiež, či tieto stavy môžu nejako znižovať ich popisovaný klinický benefit [1,5]. Následkom uvedeného môže byť, že inhibícia RAAS na dvoch odlišných miestach môže viesť ku aktivácii alebo inhibícii rôznych spätnoväzobných mechanizmov [6]. Tieto zmeny môžu zvýšiť

benefit liečby, ale aj hrozbu nežiaducich účinkov. Použitie kombinovanej inhibície RAAS môže zmierniť limitácie a zvýšiť benefit zefektívnym inhibíciou RAAS, stimuláciou AT2 receptorov a potlačením tvorby bradykinínu.

## DVOJITÁ INHIBÍCIA RAAS V KLINICKEJ PRAXI

### Hypertenzia

V nedávnej dobe sa uskutočnil rad štúdií, ktoré sledovali vplyv uvedenej kombinácie ACEI a ARB. Zväčša však nemali ako primárny cieľ krvný tlak a dostatočnú veľkosť, a teda ani potrebnú štatistickú silu [8]. Ďalšími limitáciami uvedených štúdií boli aj rozdiely v metodológii, dávkovania testovaných inhibítorov, ako aj vo výbere patologických alterácií, ktoré sa sledovali. Podstatnou limitáciou bola aj skutočnosť, že väčšina štúdií sledovala iba submaximálne dávky liečiv, staršie a kratšie účinkujúce ACE inhibítory v netradičnom dávkovaní jedenkrát denne. Ak sa použil ACE inhibítory v plnej terapeutickú dávku, nebol nájdený aditívny efekt na krvný tlak pri pridaní ARB [9]. V malej metaanalýze (iba 434 pacientov) bolo uvedené, že pokles systolického tlaku pri uvedenej kombinovanej liečbe bol 4 mmHg a pokles diastolického krvného tlaku 3 mmHg v porovnaní s monoterapiou [8]. Hoci údaje o modifikácii krvného tlaku, nebolo ohľadom štúdie ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial) spočiatku v literatúre pertraktované, nedávne údaje nasvedčujú skutočnosti, že v štúdií prišlo k terapeutickú alterácii prítomnej hypertenzie [10].

Hodnoty krvných tlakov u vyše 8 000 pacientov, ktorí dostávali kombináciu ramipril (10 mg raz denne) a telmisartan (80 mg raz denne), poklesli o 2,4/1,4 mmHg a 1,5/0,8 mmHg viac než pri liečbe korešpondujúcimi monoterapiami [10]. Aj posledné odporúčania ESH/ESC nedoporučujú uvedenú kombináciu do prvej línie pri liečbe pacientov s hypertenziou [11].

### Kardiovaskulárne ochorenia

S výnimkou spomenutej štúdie ONTARGET takmer všetky štúdie s kombinovanou liečbou ACEI + ARB zahrnuli pacientov s rôznymi stupňami chronického srdcového zlyhávania [2,12]. Vo väčšine štúdií sa nepreukázal v primárnych ukazovateľoch aditívny benefit alebo bol tento pozitívny efekt len nesignifikantný. Väčšina pozitívnych výsledkov bola iba v malých štúdiách (pri add-on liečbe) v benefite pridružených parametrov (zlepšenie symptómov, remodelácia ľavej komory, neurohumorálne zmeny alebo hospitalizácie).

Štúdia Val-HeFT (The Valsartan Heart Failure Trial) nebola pôvodne navrhovaná ako kombinovaná liečba [13]. Porovnala valsartan s placebom ako addonku existujúcej liečbe u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním. Viac ako 90 % pacientov bralo ACE inhibítory. Nebol nájdený rozdiel v mortalite u týchto sledovaných pacientov. Iba združený ukazovateľ (morbidity a mortalita) bol v skupine pacientov liečených valsartanom ovplyvnený významne, rozdiel sa však objavil v znížení prípadov hospitalizácií pre srdcové zlyhanie. V analýze jednotlivých podskupín bol valsartan lepší v skupine pacientov, ktorí nedostávali ACE inhibítory, kým dokonca negatívne výsledky boli v tej podskupine, ak sa podával aj spolu s ACE inhibítory a betablokátorom. U týchto pacientov sa dokonca pozoroval trend k zvýšeniu morbidity i mortality. Renálne parametre boli ľahko zhoršené vo valsartanovom ramene [13].

CHARM- (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) -Added štúdia randomizovala pacientov, ktorí dostávali ACE inhibítory v optimálnej dávke, na dve skupiny: ktorí dostávali placebo, alebo candesartan (32 mg raz denne) [14]. Štúdia ukázala na 15% nižšie riziko v skupine liečenej candesartanom v porovnaní s placebom v primárnom združenom ciele (kardiovaskulárna mortalita a hospitalizácia pre srdcové zlyhanie). Na rozdiel od štúdie Val-HeFT sa zistilo, že kombinovaná liečba mala

priaznivý vplyv na obe komponenty tohoto združeného cieľa, hoci iba na hranici štatistickej významnosti. Navyše sa v ramene CHARM-Added zistil ďalší pokles obličkových funkcií [14].

Štúdia VALIANT (The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) bola oproti predchádzajúcim štúdiám odlišne dizajnovaná [15], keď sledovala duálnu inhibičnú liečbu u pacientov s akútnym infarktomyokardu a srdcovým zlyháváním. Bol použitý iba jeden ACE inhibítory kaptopril na začiatku liečby. Mala tri ramená: kaptoprilové, valsartanové alebo kaptopril s valsartanom. Po titrovaní liečby približne polovica pacientov dosiahla cieľových dávok uvedených liečiv. Nenašli sa rozdiely medzi sledovanými skupinami pacientov u primárneho cieľa (všetky úmrtia), ani v sekundárnych cieľoch (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, reinfarkt a hospitalizácia pre srdcové zlyhanie). V skupine s kombinovanou liečbou bolo viac vedľajších nežiaducich účinkov liečby a prerušení liečby. Podobne aj zhoršenie obličkových funkcií bolo prítomné častejšie v ramene s kombinovanou liečbou [15].

V niekoľkých analýzách, ktoré zhrnuli uvedené tri štúdie, sa uvádza, že pri kombinovanej liečbe je viac vedľajších nežiaducich účinkov, zvlášť hypotenzie, hyperkaliémie a zhoršení funkcie obličiek [16,17].

Napriek tomu, že ich výskyt nebol vysoký, sú takmer dvojnásobne vyššie v skupine s kombinovanou liečbou, v porovnaní s kontrolnou skupinou [15].

O štúdiu ONTARGET sa predpokladalo, že prinesie definitívnu odpoveď na otázku o vplyve kombinovanej liečby u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom s vylúčením tých, ktorí mali manifestné srdcové zlyhanie. Bola to najväčšia a najdlhšie trvajúca štúdia. V kombinovanej liečbe sledovala maximálne doporučované dávky, pričom tieto sa dosiahli u väčšiny liečených pacientov. Na konci experimentu boli výsledky vo všetkých troch ramenách rovnaké, čo sa týka primárneho združeného cieľa (kardiovaskulár-

ne úmrtie, infarkt myokardu, mozgovcivna príhoda, alebo hospitalizácia pre srdcové zlyhanie). Dosiahnuté výsledky boli konzistentné vo všetkých sledovaných podskupinách liečených pacientov. Nenašli sa rozdiely ani v sekundárnych cieľoch. V skupine s kombinovanou liečbou bol však vyšší výskyt prerušenia liečby, hypotenzií, synkop, zníženia renálnych funkcií a hyperkaliémií [14].

Výsledky o obličkových funkciách v štúdiu ONTARGET boli publikované iba nedávno, ako sekundárne predšpecifikované údaje [18]. Incidencia kombinovaného endpointu – dialýza, zdvojenie sérového kreatinínu a úmrtie boli rovnaké v skupinách pacientov liečených ramiprilom alebo telmisartanom, ale štatisticky významne vyššie pri kombinovanej liečbe uvedenými dvoma liečivami, kde bola vyššia aj potreba akútnej dialyzačnej liečby. Signifikantný benefit kombinovanej liečby sa nepreukázal ani u pacientov s najvyšším renálnym rizikom, ako napríklad u pacientov s diabetickou nefropatiou. Hoci výskyt koncového štádia renálnej insuficiencie bol rovnaký, kombinovaná liečba vykazovala protekciu pred vznikom albuminúrie. Znížila progresiu mikroalbuminúrie do makroalbuminúrie a znížila riziko vývoja novej mikro- a makroalbuminúrie [18]. Zvýšené riziko renálnych príhod môže súvisieť so špecifikami liečených pacientov (starší, s vysokým kardiovaskulárnym rizikom a poklesom renálnych funkcií, a zvýšeným predpokladom už prítomného renovaskulárneho postihnutia) a so zvýšeným výskytom hypotenzie a hyperkaliémie v skupine pacientov liečených kombinovanou liečbou [18].

### Obličkové ochorenia

Na prevenciu obličkového ochorenia u pacientov sa vo väčšine prípadov v liečbe používa kombinovaná liečba s dvoma liečivami [19]. Väčšina doposiaľ realizovaných štúdií sledovala menší počet pacientov kratšiu dobu a sledovala tzv. intermediárne ukazovatele (napr. proteinúriu) vo vzťahu ku

obličkám. Iba niekoľko z nich sledovalo ukazovatele ako progresiu obličkového postihnutia, úmrtia alebo potrebu dialýzy [3].

V štúdiu CALM (Candesartan and Lisinopril in Microalbuminuria) po 24-týždňovej liečbe bol pri kombinovanej liečbe vyšší pokles hodnoty krvného tlaku (okolo 8 mmHg v systole). Albuminúria pri kombinovanej liečbe poklesla o ďalších 50 %, ale hodnoty kreatinínu v sére a kaliémie boli mierne vyššie [20]. Ďalšia štúdia CALM II, publikovaná o päť rokov neskôr po spomenutej prvej štúdiu, ktorá použila vysoké dávky ACE inhibítora (40 mg lisinoprilu raz denne), nedokázala rozdiely v ovplyvnení krvného tlaku a v albuminúrii pri kombinovanej liečbe [21].

Štúdia COOPERATE (Combination Treatment of Angiotensin II Receptor Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor in Nondiabetic Renal Disease) bola jedinou, ktorá sledovala renálne ciele (čas do zdvojnásobenia sérového kreatinínu alebo koncové štádium obličkového zlyhania) u nediabetických obličkových ochorení [22]. Cieľom bolo teda vyhodnotiť efektívnosť liečby kombináciou ACE inhibítora (trandolapril) a ARB (losartan) oproti monoterapii uvedenými dvoma liečivami u 263 pacientov s nediabetickou nefropatiou. Monoterapiou bolo možné dosiahnuť horeuvedený primárny cieľ u 23 %, kým kombinovanou liečbou to bolo 11 %. Výsledky ukázali, že pokles rizika bol pri kombinovanej liečbe približne o 60 % nižší a bol nezávislý na zmene krvného tlaku. Redukcia proteinúrie bola pri monoterapii o 44 %, kým pri kombinovanej liečbe až o 75 %. Štúdia však mala viacero metodologických limitácií, a preto je potrebné výsledky brať s určitou rezervou [23,24].

Kombinovaná liečba a nefroprotektícia bola analyzovaná v niekoľkých metaanalýzach. Tieto ukázali, že kombinovaná liečba vedie ku ďalšiemu 30 – 39% poklesu proteinúrie v porovnaní s monoterapiou ACE inhibítorm, alebo ARB [8]. Ďalej ukázali, že tento pokles je možné dosiahnuť ako u diabetickej, tak

i u nediabetickej nefropatii kombinovanou liečbou [25]. Duálna liečba vedie ku miernemu, ale významnému vzostupu kaliémie a nesignifikantnému poklesu glomerulárnej filtrácie [26]. Kombinovaná liečba nielen aditívne redukuje proteinúriu (medzi 30 – 40 %), ale je tu aj častejšie prítomné prerušenie liečby [27]. Zo všetkých metaanalýz vyplynulo, že stále nemáme dostatok dát o bezpečnosti a účinnosti kombinovanej liečby v tejto špecifickej skupine pacientov [28]. Pre klinickú prax je možné povedať, že kandidátmi na kombinovanú liečbu môžu byť (pri rešpektovaní zásad liečby a presného monitorovania) pacienti s významnou proteinúriou (nad 1 g/24 hod), s vysokým rizikom progresie nefropatie (napr. chronická glomerulonefritída, diabetická nefropatia) a pacienti s chronickou renálnou insuficienciou, už liečení ACE inhibítormi alebo ARB s pretrvávajúcimi vyššími hodnotami krvného tlaku. Ak sa rozhodneme v praxi použiť kombinovanú liečbu, imperatívom by malo byť, že pacienti budú monitorovaní skutočne veľmi pozorne.

V metaanalýzach boli analyzované ešte tri dôležité štúdie – ONTARGET, IMPROVE a VALERIA. V štúdiu IMPROVE (Irbesartan in the Management of Proteinuric Patients at High Risk for Vascular Events) sa nedokázal ďalší benefit v poklese albuminúrie pri kombinovanej liečbe napriek tomu, že mali mierne lepšiu kontrolu krvného tlaku [29].

Podobne aj v štúdiu ONTARGET u pacientov s najvyšším rizikom (manifestná diabetická nefropatia) bol trend svedčiaci pre výhodu kombinovanej liečby štatisticky nevýznamný. Kým u pacientov s vysokým renálnym rizikom (makro- a mikroalbuminúria) kombinovaná liečba nepriniesla benefit, u nízko rizikových pacientov bol trend ku zhoršeniu [18].

Štúdia VALERIA (Valsartan in Combination with Lisinopril Versus the Respective High Dose Monotherapies in Hypertensive Patients with Microalbuminuria) však ukázala, že kombinovaná

liečba bola efektívnejšia pri znížení mikroalbuminúrie napriek tomu, že pacienti dostávali maximálne doporučené dávky lisinoprilu a valsartanu v monoterapiách a hodnoty krvných tlakov sa v skupinách nelíšili [30]. Rozdielne výsledky v týchto troch spomenutých veľkých štúdiách možno pripočítať na vrub metodologických rozdielov uvedených štúdií.

### Súčasný stav kombinovanej liečby z hľadiska účinnosti a bezpečnosti

Štúdie realizované v posledných troch desaťročiach ukázali, že blokáda RAAS vedie ku priaznivému ovplyvneniu ochorenia kardiovaskulárneho a renálneho systému [31]. Ukazuje sa, že ACE inhibítory a ARB majú porovnateľnú účinnosť (ONTARGET), pričom ARB majú lepšiu tolerabilitu (dokumentované vo väčšine prebehnutých štúdií). Použitie týchto dvoch liečiv v kombinácii má racionálne patofyziologické opodstatnenie, avšak vo väčšine klinických štúdií táto podpora už chýbala. Najväčším problémom štúdií boli rozdiely v metodológii, výbere pacientov a použitých dávkach jednotlivých liečiv. Z tohto dôvodu sa dá len ťažko detekovať miera benefitu a potenciálnej škodlivosti. Zdá sa však pomerne jednoznačne, že kombinovaná liečba vedie ku väčšiemu poklesu krvného tlaku [8,32]. Či to vedie ku väčšej organoprotekcii, zatiaľ nevieme. Nevýrazný benefit sa pozoroval v skupine pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. Je ho však možné pripočítať na vrub nie celkom kompletnej neurohumorálnej inhibícii (napríklad ak sa použili nižšie dávky ACE inhibítora, alebo ak pacienti nebrali betablokátor). Je potrebné upozorniť, že štúdie primárne navrhnuté na testovanie kombinácie liečby poukázali na vyšší výskyt vedľajších nežiaducich účinkov (VALIANT, ONTARGET). Údaje so zameraním na nefroprotekciiu pri kombinovanej terapii je potrebné hodnotiť veľmi opatrne. Väčšina štúdií boli štúdie krátkodobé s menším počtom pacientov. Neistý odkaz štúdie ONTARGET, totiž diskre-

pancia medzi väčším antiproteinurickým efektom kombinovanej liečby a zhoršenými ukazovateľmi funkcie obličiek, by mohla pomôcť vyriešiť štúdia VANEPHROND (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) [32].

Čo nás očakáva v budúcnosti? Racionálny dôvod na použitie kombinovanej liečby je dosiahnutie úplnejšej inhibície RAAS. Či sa tento racionálny patofyziologický predpoklad odrazí v dosiahnutí klinického benefitu, sa dá len ťažko predpokladať. Niektoré zo štúdií (nie však všetky) nám naznačovali, že použitie uvedených liečiv vo vyšších dávkach vedie ku ďalšej kardioenoprotekcii [33]. Po prelomovej štúdií RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [34] došlo ku zmene liečby v bežnej klinickej praxi a spôsobilo zvýšený výskyt hyperkaliémiou spôsobenej morbiditu a mortality [35]. Zatiaľ teda tiež nevieme, či liečba antagonistami aldosteronu priaznivo ovplyvní dlhodobú prognózu chronického obličkového ochorenia.

## 2. ČASŤ: INHIBÍCIA KOMBINOVANOU LIEČBOU RENÍNOVÝM INHIBÍTOROM A ARB

Inhibícia renínovej aktivity renínovým inhibítorm (RI) je prvým krokom v kaskáde možného ovplyvnenia RAAS a predstavuje dnes novú liečebnú možnosť [36]. Biochemické dôsledky renínovej inhibície sa odlišujú od liečby inhibítormi ACE aj ARB [37]. Pri klasickej doterajšej liečbe dochádza následkom pozitívnej spätnej väzby k reaktívnemu zvýšeniu renínovej aktivity. Z tohto dôvodu sa javí byť inhibícia samotného cirkulujúceho renínu zaujímavou možnosťou liečby, pretože môže zlepšiť kvalitu kontroly krvného tlaku a spolupodieľať sa aj na iných interakciách vazoaktívnych systémov. Inhibícia prerenínu aktivovaného po jeho väzbe na receptor na tkanivovej úrovni môže byť ďalším odlišným mechanizmom v inhibícii RAAS. Prvý priamy renínový inhibítorm aliskiren je schválený ako FDA,

tak i EMEA pre liečbu v klinickej praxi [38]. Hoci aliskiren neznižuje krvný tlak u normotonikov, znižuje však zvýšený krvný tlak. Zatiaľ nie je známe, či liečivo je z hľadiska orgánovej protekcie účinnejšie než iné liečivá používané na blokádu RAAS, nepoznáme ani účinnosť a bezpečnosť kombinovanej liečby s ostatnými terapeutikami blokujúcimi RAAS. Pri monoterapii ACE inhibítormi alebo ARB dochádza ku zvýšeniu plazmatickej renínovej aktivity [39,40]. Pri doterajšej monoterapii RI, ale aj pri kombinácii RI s ACEI alebo ARB táto aktivita klesá (hoci koncentrácia renínu pri meraniach je zvýšená). Je to dané metódou essay stanovenia, ktoré určí koncentráciu inhibovaného renínu, ale tiež prerenínu, ktorý je inaktívny [36]. Teda teoreticky by mohla byť kombinovaná liečba s RI výhodnejšia. V súčasnosti máme k dispozícii viacero menších a kratších sledovaní v kombinovanej liečbe RI a ARB. Pri sledovaní vplyvu kombinovanej liečby s aliskirenom (300 mg) a valsartanom (320 mg) aditívny efekt oproti monoterapii uvedenými liečivami predstavoval pokles po 8 týždňoch 4,2 – 4,5 mmHg systolického a 2,5 – 3,2 mmHg diastolického krvného tlaku [41]. Výsledky viacerých štúdií doložili aditívnu antihypertenzívnu účinnosť kombinácie aliskirenu (300 mg) a ACEI (ramipril 10 mg), pričom účinnosť kombinácie bola štatisticky významne vyššia ako účinnosť jednotlivých zložiek v monoterapii [42–44]. V štúdiách, kde sa aliskiren kombinoval s ACEI alebo ARB, bola znášanlivosť a profil nežiaducich udalostí podobný ako pri monoterapii jednotlivými liečivami [41–45].

O možných renoprotektívnych účinkoch RI je dostupných len málo údajov. V experimentálnych štúdiách na potkanoch (model diabetickej nefropatie) podanie aliskirenu viedlo ku poklesu albuminúrie a intersticiálnej fibrózy, ako aj poklesu tlaku, významnejšie ako pri podaní perindoprilu [46].

Skutočnou prelomovou štúdiou, ktorá sledovala kombinovanú liečbu RI a ARB, bola štúdia AVOID (Aliskiren

Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy) [47]. Pri niesla v medicíne dôkazov prvé údaje o nefroprotektívite, ktoré nám doposiaľ chýbali.

Hypertenzia a diabetes mellitus sú najčastejšie komorbidity u pacientov s nefropatiou. Následkom poškodenia glomerulových kapilár u týchto ochorení dochádza pomerne zavčasu ku mikroalbuminúrii, alebo dokonca k proteinúrii. Pri hypertenzii a diabetes mellitus je albuminúria súčasne indikátorom poškodenia systémovej cirkulácie a signalizuje u pacienta zvýšené kardiovaskulárne riziko. Citlivým ukazovateľom albuminúrie je stanovenie pomeru albumín/kreatinín v moči (UACR). Je predpovedným faktorom kardiovaskulárnych príhod a jeho pozitívna modifikácia poskytuje dôkaz o renálnej a kardiovaskulárnej ochrane. Liečivá, ktoré ovplyvňujú RAAS, poskytujú nefroprotektívny účinok nezávisle od antihypertenzívneho účinku. Z ARB sú len losartan a irbesartan u nás schválené na liečbu nefropatie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a hypertenzie. Oba spomaľujú progresiu diabetickej nefropatie a spomalia rozvoj terminálneho zlyhania obličiek. Štúdia AVOID skúmala, či duálne potlačenie aktivity renínového systému aliskirenom pridaným k súčasnej nefroprotektívnej liečbe (losartan 100 mg raz denne) poskytne ďalší renoprotektívny účinok [44]. Primárnym cieľom bolo sledovanie UACR oproti východiskovej hodnote po 24-týždňovej liečbe aliskirenom pridaným k losartanu 100 mg denne a optimálnej antihypertenzívnej liečbe v porovnaní s placebom. Dávka aliskirenu bola titrovaná zo 150 mg do 300 mg denne u 599 pacientov randomizovaných do dvoch ramien. Obidve ramená boli porovnateľné v sledovaných charakteristikách a zahrňovali veľmi dobre liečených pacientov (antihypertenzíva, antidiabetiká, hypolipidemiká, kyselina acetylsalicylová). Obe ramená sa v 3-mesačnej liečbe významne nelíšili v dosiahnutých hodnotách krvného tlaku. Už po mesačnej liečbe aliskirenom došlo ku

poklesu ukazovateľa UACR, ktorý na konci sledovaného obdobia predstavoval pokles o 20 %. Liečba bola bezpečná, nebol štatisticky vyšší výskyt hyperkaliémie v skupine liečenej kombinovanou liečbou a bola dobre tolerovaná – podobne ako pri placebovej skupine [44]. Štúdia dospela k závažnému zisteniu, že u pacientov s hypertenziou, diabetes mellitus 2. typu a proteinúriou, liečených losartanom 100 mg raz denne a optimálnou antihypertenzívnou liečbou aliskirenom 300 mg denne významne znížil UACR až o 20 % oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom. Významne väčší podiel pacientov mal pokles UACR viac ako 50 % oproti východiskovej hodnote pri liečbe aliskirenom [44]. Keďže sa nepozorovali klinicky významné rozdiely krvného tlaku oproti východiskovým hodnotám medzi skupinami, zdá sa, že účinok renínového inhibítora aliskirenu na UACR je nezávislý od zníženia krvného tlaku. Terapia liskirenom by mohla mať renoprotektívny a kardioprotektívny účinok nezávislý od zníženia krvného tlaku. AVOID je prvá štúdia s aliskirenom, ktorá hodnotila účinok na ochranu orgánov pri duálnej liečbe (RI + ARB) u pacientov s hypertenziou, diabetes mellitus 2. typu a proteinúriou. Ukázala, že pridanie aliskirenu znamenalo ďalšie zníženie proteinúrie (meranej UACR) až o 20 % v porovnaní so samotným ARB (losartan), nezávisle od krvného tlaku. Tzv. tvrdé kritériá, tj. mortalita sa sleduje v práve prebiehajúcej štúdii ALTITUDE (Aliskiren Trial In Type 2 Diabetes Using CardioRenal Disease Endpoints). Štúdia má 18 centier aj na Slovensku a jej plánovaná dĺžka je 4,5 roka so sledovaním okolo 8 600 pacientov. Randomizovala už väčšiu polovicu pacientov a bude ukončená, kým sa nevyskytne viac ako 1 600 závažných kardiovaskulárnych príhod.

Budúcnosť inhibície RAAS s uvedenými liečivami je stále ešte otvorená na sledovanie, aby sme vedeli definitívne odpovede pre každodennú klinickú prax. Otázka, či dvojitá alebo dokonca trojitá blokáda RAAS s použitím inhi-

bítora renínu prinesie efektívnu a bezpečnú kardiorenálnu orgánovú ochranu, ostáva zatiaľ otvorená.

## Literatúra

1. Unger T, Stoppelhaar M. Rationale for double renin-angiotensin-aldosterone-system blockade. *Am J Cardiol* 2007; 100(3A): 25J-31J.
2. Weber MA. New opportunities in cardiovascular patient management: a survey of clinical data on the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am J Cardiol* 2007; 100(3A): 45J-52J.
3. Arici M, Erdem Y. Dual blockade of the renin-angiotensin system for cardiorenal protection. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(2): 332-345.
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(3): 799-812.
5. van de Wal RM, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH et al. Addition of an angiotensin receptor blocker to full-dose ACE-inhibition: controversial or common sense? *Eur Heart J* 2005; 26(22): 2361-2367.
6. van de Wal RM, Plokker HW, Lok DJ et al. Determinants of increased angiotensin II levels in severe chronic heart failure patients despite ACE inhibition. *Int J Cardiol* 2006; 106(3): 367-372.
7. Huang XR, Chen WY, Truong LD et al. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(7): 1738-1747.
8. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005; 45(5): 880-886.
9. Morgan T, Anderson A, Bertram D et al. Effect of candesartan and lisinopril alone and in combination on blood pressure and microalbuminuria. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5(2): 64-71.
10. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15): 1547-1559.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105-1187.
12. Cohn JN, Goldman JM. Establishing a new option for target-organ protection: rationale for ARB plus ACE inhibitor combination therapy. *Am J Hypertens* 2008; 21(3): 248-256.
13. Cohn JN, Tognoni F. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23): 1667-1675.
14. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function

taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362(9386): 767–771.

15. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349(20): 1893–1906.

16. Jneid H, Moukarbel GV, Dawson B et al. Combining neuroendocrine inhibitors in heart failure: reflexions on safety and efficacy. *Am J Med* 2007; 120(12): 1090: e1–e8.

17. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting-enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail* 2008; 14(3): 181–188.

18. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9638): 547–553.

19. Toto R, Palmer BF. Rationale for combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment and end-organ protection in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2008; 28(3): 372–380.

20. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomized 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(7274): 1440–1444.

21. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 273–277.

22. Nakao N, Yoshimura A, Moria 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(9352): 117–124.

23. Bidani A. Controversy about COOPERATE ABPM trial data. *Am J Nephrol* 2006; 26(6): 629–632.

24. Kunz R, Wolbers M, Glass T et al. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371(9624): 1575–1576.

25. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(1): 8–20.

26. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148(1): 30–48.

27. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomeru-

lonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 475–485.

28. Parfrey PS. Inhibitors of the renin-angiotensin system: Proven benefits, unproven safety. *Ann Intern Med* 2008; 148(1): 76–77.

29. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007; 72(7): 879–885.

30. Menne J, Farsang C, Deák L et al. Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial. *J Hypertens* 2008; 26(9): 1860–1867.

31. Werner C, Baumhäkel M, Teo KK et al. RAS blockade with ARB and ACE inhibitors: current perspective on rationale and patient selection. *Clin Res Cardiol* 2008; 97(7): 418–431.

32. Forclaz A, Maillard M, Nussberger J et al. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding and ACE inhibitor? *Hypertension* 2003; 41(1): 31–36.

33. Berl T. Maximizing inhibition of the renin-angiotensin system with high doses of converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(8): 2443–2447.

34. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709–717.

35. Juurlin DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351(6): 543–551.

36. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368(9545): 1449–1456.

37. Gaddam KK, Oparil S. Renin inhibition: should it supplant ACE inhibitors and ARBS in high risk patients? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(5): 484–490.

38. Ingelfinger JR. Aliskiren and Dual Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. Editorial. *N Engl J Med* 2008; 358(23): 2503–2505.

39. Atlas SA. The renin-angiotensin-aldosterone system, pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13 (8 Suppl B): 9–20.

40. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008; 264(3): 224–236.

41. Oparil S, Yarows SA, Patel S et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370(9583): 221–229.

42. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8(4): 190–198.

43. Palatini P, Jung W, Shlyakhto E et al. Maintenance of blood pressure lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or

ramipril: results of a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2009. Epub ahead of print.

44. Duprez D, Davis P, Botha J. AGELESS Study. The effect of aliskiren vs ramipril alone or in combination with hydrochlorothiazide and amlodipine in patients 65 years of age with systolic hypertension. *Circulation* 2008; 118 (Suppl 18): S886–S887.

45. Pool JL, Schmieder RF, Azizi M et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007; 20(1): 11–20.

46. Kelly DJ, Zhang Y, Moe G et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2398–2404.

47. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358(23): 2433–2446.

## Pod'akovanie

Na tomto mieste sa chcem úprimne poďakovať PharmDr. Andrejke Solivajsovej, ktorej úsilie viedlo ku založeniu a pravidelnému vydávaniu časopisu, ktorý majú čitatelia práve v ruke a ktorý sa stal žiadaným a vyhľadávaným ako vhodná pomôcka ku každodennej klinickej praxi našich lekárov. Ona bola iniciátorkou, hnacím motorom a bola pri zrode tohto časopisu (už na prelome rokov 2005/2006). Osobne je mi veľmi ľúto, že sa už nemôže s nami podieľať na pokračovaní diela, ktoré založila a rozvíjala. Niektorí ľudia sú nenahraditeľní, takou je doktorka Solivajsová a už teraz nám a zaiste bude i spoločnosti Solvay citeľne chýbať! Akokoľvek však jej chcem v mene redakčnej rady veľmi pekne za všetko poďakovať a zaželať jej veľa síl a úspechov v jej novom pôsobení.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC<sup>1</sup>

prof. MUDr. Fedor Šimko, CSc.<sup>2</sup>

doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.<sup>3</sup>

MUDr. Peter Minárik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. Interná klinika LF UK  
a FNŠP Bratislava

<sup>2</sup>Ústav patologickej fyziológie LF UK

<sup>3</sup>Farmakologický ústav LF UK Bratislava  
andrej.dukat@faneba.sk