

Vysoká dávka antagonisty angiotensinu může být více renoprotektivní než standardní dávka

Aranda P, Segura J, Ruilope LM, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005;46:1074–1079.

Renoprotektivní účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu i blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II (antagonistů angiotensinu) byl přesvědčivě demonstrován v řadě velkých randomizovaných prospektivních klinických studií jak u pacientů s diabetickou nefropatií (Parving et al., 2001; Lewis et al., 2001), tak i u nediabetických onemocnění ledvin. Inhibitory ACE či antagonisté angiotensinu ale obvykle riziko progresu chronického onemocnění ledvin jen snižují (o 30–50 %), chronická renální insuficience tedy přes léčbu těmito léky u většiny pacientů dále (byť pomaleji, resp. u menší části pacientů) progreduje do terminálního selhání ledvin. Jedním z důvodů může být nekompletní blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron, která by mohla být zlepšena např. kombinací inhibitorů ACE s antagonisty angiotensinu (Nakao et al., 2003) nebo s antagonisty aldosteronu. Současné dávky antagonistů angiotensinu mohou být dle některých prací nedostatečné, blokují jen cca 40 % receptorů AT_1 (Forclaz et al., 2003). Zvýšení dávky antagonisty angiotensinu by tak mohlo mít podobný účinek jako kombinace antagonisty angiotensinu s inhibitorem ACE.

V komentované španělské studii bylo 78 hypertenzních nediabetických pacientů (71,8 % mužů) starších 18 let (průměrného věku $43,5 \pm 13,2$ let) s bioticky prokázanou chronickou proteinurickou nefropatií randomizováno ke standardní (80 mg jednou denně) nebo vysoké (80 mg 2× denně) dávce telmisartanu a sledováno po dobu $24,6 \pm 2,2$ měsíce. Před zahájením vlastní studie byli pacienti ponecháni čtyři týdny na své původní antihypertenzní medikaci s výjimkou inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu, v průběhu sledování bylo možno k doporučené dávce telmisartanu přidat jakoukoli další antihypertenzní medikaci s výjimkou inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu tak, aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku nižšího než 130/80 mm Hg. Pacientům bylo doporučeno omezení soli (na 4–6 g denně) a bílkovin (0,7–0,8 g/kg/den) v dietě.

Pacienti v obou skupinách se vstupně nelišili věkem, zastoupením pohlaví, BMI, výší krevního tlaku ($134,3 \pm 13$ vs. $138,1 \pm 13$ mm Hg), renální funkcí ani proteinurií a měli srovnatelnou kontrolu krevního tlaku i v průběhu sledování. Rovněž zastoupení glomerulopatií bylo v obou skupinách podobné (IgA nefropatie 42,5 % vs. 44 %, membránová nefropatie 27,5 % vs. 23,7 %, fokálně segmentální glomeruloskleróza 10 % vs. 10,5 % a nefroskleróza 20 % vs. 21,1 %). Z dalších antihypertenziv podávaných k dosažení cílového krevního tlaku užívalo 52,5 %, resp. 57,9 % pacientů diuretika, často se používaly také blokátory kalciových kanálů a alfa-blokátory. Pacienti v obou skupi-

nách se nelišili ani v zastoupení jednotlivých skupin antihypertenziv, ani v počtu užívaných antihypertenziv, ani v užívání statinů, allopurinolu a antiagregancií.

Ve skupině léčené 80 mg telmisartanu denně stoupla v průběhu sledování sérová koncentrace kreatininu významně ze 141 ± 52 na 239 ± 80 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$), zatímco u pacientů léčených 160 mg telmisartanu denně se koncentrace kreatininu v průběhu sledování významně nezměnila (141 ± 62 vs. 141 ± 71 $\mu\text{mol/l}$). Podobně u pacientů na standardní dávce telmisartanu klesla v průběhu sledování významně clearance kreatininu z $1,13 \pm 0,50$ na $0,83 \pm 0,57$ ml/s/1,73 m^2 ($p < 0,01$), u pacientů na vyšší dávce telmisartanu se clearance kreatininu v průběhu sledování významně nezměnila (67 ± 38 vs. 74 ± 38 ml/s/1,73 m^2).

Pokles proteinurie v průběhu sledování byl významný v obou skupinách, byl však statisticky významně vyšší u pacientů na vyšší dávce telmisartanu. Proteinurie nižší než 0,3 g/24 h dosáhlo na konci doby sledování jen 15 % pacientů léčených standardní dávkou telmisartanu ve srovnání se 40 % pacientů léčených vyšší dávkou telmisartanu. Sérové koncentrace lipidů ani kalémie se v obou skupinách v průběhu sledování významně nelišily. Nežádoucí účinky telmisartanu se vyskytovaly v obou skupinách léčených pacientů stejně často (15 % vs. 13,2 %). Vyšší dávka telmisartanu má tak dle autorů větší antiproteinurický i renoprotektivní účinek.

KOMENTÁŘ

prof. MUDr. Vladimír Tesař. DrSc.

Renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu je sice nepochybně klinicky velmi významný, ale relativně neuspokojivý, značná část pacientů přes tuto léčbu stále progreduje ke terminálnímu selhání ledvin. Důvodem může být nedostatečná inhibice účinků angiotensinu II. V nedávno publikované studii ukázal Forclaz, že při podávání telmisartanu v dávce 80 mg denně je blokováno jen cca 40 % receptorů AT_1 , zatímco při podávání 160 mg denně v jedné denní dávce je to 57 % a při podávání 160 mg denně rozdělené ve dvou denních dávkách je to již 64 %. Doporučovaná standardní dávka inhibitorů ACE či antagonistů angiotensinu tak může být nedostatečná.

U proteinurických pacientů s diabetem 2. typu nevedlo zvýšení dávky losartanu ze 100 mg na 150 mg denně (Andersen et al., 2002), ani candesartanu ze 16 mg denně na 32 mg denně (Rossing et al., 2003) k většímu antihypertenznímu a antiproteinurickému účinku. V nedávno publikované studii ale prokázali Schmieder et al. (2005) u pacientů s nediabetickými chronickými proteinurickými nefropatiemi, že zvýšením dávky candesartanu z běžně doporučených 16 mg denně na 64 mg denně (ale nikoli jen 32 mg denně) lze po třech měsících snížit proteinurii dále z $2,54$ na $1,41$ g/24 h, aniž by současně došlo k poklesu krevního tlaku. Výraznější antiproteinurický účinek zvýšené dávky tak může záviset na typu renálního onemocnění (diabetické vs. nediabetické onemocnění ledvin) a na podávané dávce antagonisty angiotensinu (k dosažení většího antiproteinurického účinku může být potřebné výraznější zvýšení dávky antagonisty angiotensinu než ve výše citovaných studiích). Forclaz

např. ukázal (2003), že 200 mg losartanu inhibovalo receptor AT_1 efektivněji než 150 mg losartanu.

Komentovaná studie poskytuje mnohem cennější údaje než kterékoli ze tří posledně zmíněných. Vyšší dávka telmisartanu byla v této studii podávána nejen několik měsíců, ale v průměru déle než dva roky a hlavním sledovaným parametrem nebyl antiproteinurický účinek, ale vliv na stabilizaci renální funkce. Příznivý renoprotektivní účinek byl navíc spojen se srovnatelnou tolerancí jako léčba nižší dávkou. Nevýhodou studie je poměrně malý počet sledovaných pacientů a relativně krátká doba sledování s tím, že oba tyto parametry nebyly předem definovány. Komentovaná studie naznačuje, že inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu mají větší renoprotektivní účinek než ten, který je t.č. využíván.

Velké randomizované studie by měly porovnat vysoké (event. velmi vysoké) dávky antagonistů angiotensinu (event. inhibitorů ACE) s jinými nadějnými postupy (kombinací inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu a/nebo kombinací těchto léků s antagonisty aldosteronu).

V běžné klinické praxi bychom mohli zkusit opatrně titrovat dávky antagonistů angiotensinu u pacientů, u nichž přetrvává proteinurie $> 2 \text{ g}/24 \text{ h}$ i přes léčbu standardní dávkou léku za současného pečlivého monitorování jejich možných nežádoucích účinků (hyperkalémie, zhoršení renální funkce u pacientů s nediagnostikovanou stenózou renální tepny). Taková léčba by nepochybně měla být realizována pouze ve specializovaných nefrologických poradnách.

Literatura

- Andersen S, Rossing P, Juhl TR, et al. Optimal dose of losartan for renoprotection in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1413–1418.
- Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, et al. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 2003;41:31–36.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rossing K, Christensen PK, Hansen BV, et al. Optimal dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetes patients with nephropathy: A double blind randomised crossover study. *Diabetes Care* 2003;26:150–155.
- Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, et al. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3038–3045.

Lze snížit riziko vývoje hypertenze léčbou prehypertenzních pacientů antagonisty angiotensinu?

Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685–1697.

Systolický krevní tlak v rozmezí 130–139 mm Hg a diastolický krevní tlak ≤ 89 mm Hg nebo diastolický krevní tlak v rozmezí 85–89 mm Hg a systolický krevní tlak ≤ 139 mm Hg je dle posledních amerických doporučení pro

diagnostiku a léčbu hypertenze (JNC VII, Chobanian et al., 2003) definován jako prehypertenze. Prehypertenze je spojena s rizikem vývoje prvního stadia hypertenze a s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

Cílem komentované studie TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) bylo zjistit, zda lze léčbou prehypertenze antagonistou angiotenzinu snížit riziko vývoje hypertenze.

Studie měla následující východiska: 1) prehypertenze je spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a pacienti by tak měli profitovat se snížením krevního tlaku, 2) aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron hraje důležitou roli v patogenezi vaskulární hypertrofie a jeho inhibice by tak mohla zabránit rozvoji těchto orgánových změn, 3) přestože by prehypertenze měla být dle současných doporučení léčena změnou životního stylu (snížením váhy, omezením soli v dietě, cvičením a dalšími úpravami diety), je zřejmé, že výskyt prehypertenze v populaci se postupně zvyšuje a širší implementace modifikace stylu života je obtížná a často nepřilíží efektivní.

Primárním cílem studie bylo ukázat, že dvouletá léčba candesartanem sníží incidenci hypertenze i dva roky po jeho vysazení. Sekundárním cílem bylo zhodnotit incidenci hypertenze na konci dvouleté léčby prehypertenze candesartanem nebo placebem. Jako vývoj hypertenze bylo hodnoceno zjištění průměrného systolického krevního tlaku > 140 mm Hg a průměrného diastolického krevního tlaku > 90 mm Hg při kterékoli kontrole v průběhu čtyřletého sledování. U pacientů, u nichž došlo k vývoji hypertenze, byla zahájena antihypertenzní léčba metoprololem nebo hydrochlorothiazidem.

Z původně sledovaných 1 904 pacientů bylo randomizováno 809 pacientů s opakovaně naměřeným systolickým tlakem 130–139 mm Hg a diastolickým krevním tlakem do 89 mm Hg nebo s opakovaně naměřeným diastolickým krevním tlakem 85–89 mm Hg a systolickým krevním tlakem 139 mm Hg a méně. Pacienti byli randomizováni k dvouleté léčbě antagonistou angiotensinu candesartanem (409 pacientů) nebo placebem (400 pacientů) a sledování celkem čtyři roky. Pro analýzu byla k dispozici data od 772 pacientů (391 léčených candesartanem a 381 léčených placebem), průměrný věk těchto pacientů byl 48,5 roku, 59,6 % z nich byli muži, průměrný BMI byl 30, více než 50 % pacientů mělo cholesterol vyšší než 5,2 mmol/l, 40 % pacientů mělo hypertriglyceridémii, průměrná sérová koncentrace kreatininu byl 76 $\mu\text{mol/l}$ bez rozdílu mezi pacienty randomizovanými k léčbě candesartanem a placebem. Průměrný vstupní krevní tlak byl v obou skupinách cca 134/85 mm Hg.

Během prvních dvou let sledování se hypertenze vyvinula u 154 pacientů (40,4 %) v placebové skupině a u 53 pacientů (13,6 %) léčených candesartanem (snížení relativního rizika o 66,3 %, $p < 0,001$). Po čtyřech letech sledování se hypertenze vyvinula u 240 pacientů (63 %) léčených placebem a u 208 pacientů (53,2 %) léčených dva roky candesartanem (snížení relativního rizika o 15,6 %, $p < 0,007$).

V prvních dvou letech studie měli pacienti léčení candesartanem o cca 10/5 mm Hg nižší krevní tlak, rozdíl v krev-