

# Blokering af renin-angiotensin-systemet

## ACE-hæmmer, angiotensin II-antagonist eller både-og?

Finn Michael Karlsen & Anne-Lise Kamper

### Resumé

Angiotensin II medierer en række skadelige virkninger via aktivering af type 1-receptoren. Den kliniske betydning af en type 2-receptor-aktivering er endnu ikke afklaret. ACE-hæmmere indgår som antihypertensiv medikamentel behandling på linje med  $\beta$ -blokkere, diuretika og calciumantagonister, men angiotensin II-receptor-antagonist (AIIA) synes at være mere effektiv end  $\beta$ -blokker til at forebygge kardiovaskulære komplikationer ved hypertension. Ved hjerteinsufficiens er ACE-hæmmers gavnlige virkning veldokumenteret, mens AIIA anbefales ved ACE-hæmmer-intolerans. Post-akut myokardieinfarkt (AMI)-patienter med nedsat systolisk venstre ventrikel-funktion og/eller klinisk hjerteinsufficiens anbefales ACE-hæmmer-behandling. Både ACE-hæmmere og AIIA har en gavnlige virkning ved diabetisk mikroalbuminuri og ved proteinuri. ACE-hæmningens nyrebeskyttende virkning er veldokumenteret ved type 1-diabetes med diabetisk nefropati samt ved ikkediabetisk nefropati. Ved type 2-diabetisk nefropati findes der ingen veldokumenterede undersøgelser med ACE-hæmmere, mens der er påvist gavnlige effekt af AIIA.

Kombinationsbehandling med ACE-hæmmer og AIIA er anvendt i tre større studier, hvor man har vist en beskedent fordel for udvalgte patienter med hjerteinsufficiens, en additiv reduktion i blodtryk og mikroalbuminuri ved type 2-diabetes og en additiv progressionshæmning ved ikkediabetisk kronisk nefropati.

Medikamentel blokering af renin-angiotensin-systemet (RAS) er velindiceret ved en række kardiovaskulære og renale sygdomme. I denne artikel præsenteres det teoretiske og kliniske grundlag for denne behandling med særlig vægt på sammenligning mellem ACE-hæmmer og AIIA samt kombinationsbehandling. Cerebrovaskulære studier omtales ikke.

### Angiotensin II-receptorer

Det biologisk aktive peptid angiotensin II (ANG II) dannes ved to enzymatiske reaktioner. RAS forekommer både som et cirkulerende (Fig. 1) og et lokalt vævssystem. ANG II medierer sin virkning via mindst to plasmamembranreceptorer, AT<sub>1</sub> og AT<sub>2</sub>, som begge er klonede og farmakologisk velkarakteriserede.

### AT<sub>1</sub>-receptoren

AT<sub>1</sub>-receptoren udtrykkes overalt i menneskets organisme,

herunder i hjerte, nyrer, endokrine organer og nervesystemet. Den medierer de velkendte fysiologiske effekter af ANG II: vasokonstriktion, cellehypertrofi/hyperplasi, antinatriurese og aldosteronsekretion samt en række negative fysiologiske virkninger beskrevet inden for de senere år. Det drejer sig om produktion af superoxider og induktion af inflammatoriske, trombotiske og ikke mindst fibrotiske processer i karvæg, hjerte og nyrer.

### AT<sub>2</sub>-receptoren

AT<sub>2</sub>-receptoren udtrykkes især i føtalt mesenkymalt væv. Efter fødslen falder ekspressionen kraftigt, men receptoren kan dog stadig detekteres i nogle få organer, herunder i det kardiovaskulære system. AT<sub>2</sub> er således den dominerende receptortype i menneskets normale myokardievæv, mens den kun udgør 5% af den samlede receptormængde i menneskets nyre.

Ved kardiovaskulær vævsskade og ved hjerteinsufficiens er der beskrevet en relativ opregulering af AT<sub>2</sub>-receptor-antal, hvilket kunne tyde på en patofysiologisk involvering af AT<sub>2</sub>-receptoren ved disse tilstande. Den dominerende opfattelse i litteraturen er, at AT<sub>2</sub>-receptoren modvirker en række skadelige AT<sub>1</sub>-medierede virkninger, idet den hæmmer cellevækst og fibrosedannelse samt fremkalder lokal celledød og vasodilatation. Der foreligger dog modstridende observationer [1-4], og betydningen af en eventuel AT<sub>2</sub>-agonisme (i forbindelse med AIIA-behandling) er således ikke endelig afklaret.

### Blokade af renin-angiotensin-systemet: teoretiske aspekter

Rationalet for kombinationsbehandling med ACE-hæmmer og AIIA er opnåelse af en mere komplet RAS-blokade med deraf følgende øget organprotektion.

De teoretiske overvejelser ved kombinationsbehandling kan sammenfattes således (Tabel 1):

1. Ved tillæg af ACE-hæmmer til AIIA blokeres den kompensatoriske stigning i ANG II, hvorved en evt. kompetitiv effekt på AT<sub>1</sub>-receptoren undgås. Dannelse af ANG II som følge af »ACE-escape« kan dog finde sted under kombinationsbehandling.
2. Den kompensatoriske stigning i ANG II ved AIIA-behandling kan medføre en inkomplet blokade af AT<sub>1</sub>, hvilket

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

imødegås ved kombinationsbehandling. Flere AIIA er dog i praksis nonkompetitive antagonist, hvorfor deres hæmning af  $AT_1$ -receptoren ikke kan overvindes.

3. Det har været fremført, at ACE-hæmmere i højere grad end AIIA hæmmer lokal dannelse af ANG II, og at vævs-ACE-hæmning kræver højere ACE-hæmmerdosering end vanligt. ACE-hæmmere med lipofile egenskaber (f.eks. ramipril og quinapril) kunne derfor tænkes at være fordelagtige i så henseende. Der foreligger dog intet holdepunkt for en klinisk forskel mellem ACE-hæmmere, eller for at kombinationsbehandling i højere grad end monoterapi er i stand til at hæmme lokal ANG II-syntese.
4. Ved kombinationsbehandling bevares bradykininakkumuleringen, men denne effekt kan opnås med ACE-hæmmermonoterapi.
5. Relativ  $AT_2$ -agonisme opnået ved  $AT_1$ -blokade betragtes sædvanligvis som en gevinst. Tillæg af ACE-hæmmer til AIIA forhindrer muligvis denne relative  $AT_2$ -stimulation. Da effekten af  $AT_2$ -stimulation eller -blokade er uafklaret, er kombinationsterapiens virkning på type 2-receptoren usikker.
6. Ved behandling med ACE-hæmmer kan en fortsat produktion af ANG II finde sted via alternative enzymer, i hjertet specielt chymase. En fuldstændig RAS-blokade kræver derfor tillæg af AIIA. I in vivo-forsøg har man imidlertid vist, at ACE i hjertet er det kvantitativt vigtigste enzym for dannelse af ANG II [5].

Kombineret RAS-blokade kan teoretisk forekomme at være attraktiv, men der er ingen sikre holdepunkter for opnåelse af mere komplet systemisk eller lokal RAS-hæmning end ved monoterapi.

### Blokade af renin-angiotensin-systemet: kliniske aspekter

#### Hypertension

ACE-hæmmere anbefales på lige fod med  $\beta$ -blokkere, diuretika og calciumantagonister til behandling af hypertension. I en række studier bekræftes det, at reduktion i kardiovaskulære komplikationer er relateret til graden af blodtryksnedsættelse. I det nylige LIFE-studie, hvor behandling med AIIA blev sammenlignet med  $\beta$ -blokker til hypertensionspatienter med venstre ventrikel-hypertrofi fandtes for første gang en forskel mellem præparater fra to klasser af antihypertensivae i forebyggelsen af kardiovaskulær sygdom. Således medførte losartan en signifikant relativ risikoreduktion på 13% i det primære kombinerede endepunkt, som omfattede kardiovaskulær død, akut myokardieinfarkt (AMI) og akut apopleksi. Blandt de sekundære endemål fandtes en signifikant reduceret risiko for apopleksi, hvorimod den totale mortalitet var uændret. Risikoreduktionen var mere markant hos diabetikere.

#### Hjerteinsufficiens

ACE-hæmmeres gunstige virkning ved hjerteinsufficiens er dokumenteret i store kliniske studier samt i en metaanalyse, hvor man har vist reduktion i hjerteinsufficiensrelateret morbiditet og mortalitet.

I ELITE-2-studiet fandtes ingen signifikant forskel i mortalitetsraterne ved sammenligning af AIIA og ACE-hæmmer, ligesom man i en nyere metaanalyse konkluderede, at AIIA ikke er ACE-hæmmerne overlegne ved behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens.

Kombinationsbehandling af kortere varighed har vist enten neutral [6] eller gunstig virkning [7, 8] på hæmodynami-

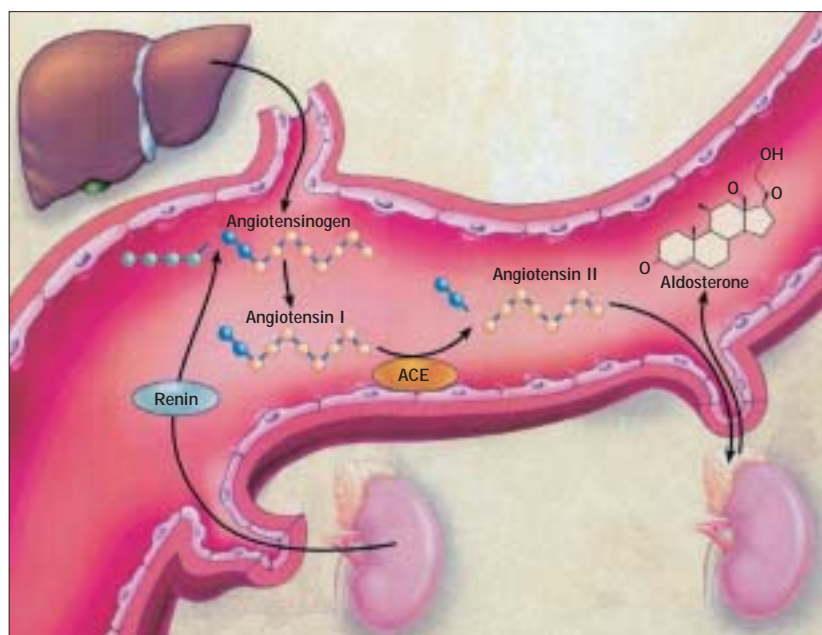


Fig. 1. Angiotensinogen er et cirkulerende  $\alpha_2$ -globulin, der syntetiseres i leveren. To proteolytiske enzymer, renin og ACE, fraspalter successivt aminosyrer fra angiotensinogen, hvorved det i to trin omdannes til det aktive hormon angiotensin II. Renin dannes i de jukstaglomerulære celler i nyren og ACE er bl.a. bundet til endotelcellemembranen. Angiotensin II stimulerer aldosteronsekretionen fra binyrebarkens zona glomerulosa. (Reproduceret med tilladelse fra New England Journal of Medicine 2001;345:1689-97. Copyright © 2001. Massachusetts Medical Society. All rights reserved).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tablet 1. Farmakologisk virkning af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptor-antagonister og kombinationsbehandling.

	ACE-hæmmere	Angiotensin II-receptor-antagonister	Kombinationsbehandling
AT <sub>1</sub> -stimulation . . . . .	↓	↓↓	↓↓
AT <sub>2</sub> -stimulation . . . . .	↓	↑	↓
Plasmareninaktivitet . . . . .	↑	↑	↑
Angiotensin II-niveau . . . . .	↓	↑	↓
Bradykininniveau . . . . .	↑	=	↑

↓: Hæmmer/nedsætter; ↑: Fremmer/øger; =: Ingen påvirkning.

ske og neurohumorale parametre. I Val-HeFT-studiet blev i alt 5.010 patienter i NYHA-klasse II-IV på standardterapi randomiseret til tillæg af valsartan eller placebo og fulgt i 1,9 år. Primære endepunkter var dels total mortalitet og dels et kombineret endepunkt i form af mortalitet eller indlæggelse for hjerteinsufficiens, hjertestop med genoplivning eller intravenøs administration af inotropika eller vasodilaterende stoffer. Valsartan havde ingen effekt på den totale mortalitet, men medførte en relativ risikoreduktion på 13% for det kombinerede endepunkt ( $p=0,009$ ), overvejende betinget af et fald i antallet af indlæggelser. Ved analyse af subgruppen af ikke- $\beta$ -blokerede patienter, som udgjorde ca. 65%, fandtes en signifikant gavnlig virkning af valsartan, hvad angår det kombinerede endepunkt, mens den totale mortalitet var uændret. Derimod medførte supplerende valsartanbehandling signifikant flere dødsfald i subgruppen af patienter, der fik både ACE-hæmmer og  $\beta$ -blokker. Resultaterne fra et andet større kombinationsstudie (CHARM) forventes i løbet af 2003.

ACE-hæmmere er således førstevalgspræparat ved behandling af hjerteinsufficiens, mens AIIA anbefales til patienter, der ikke tolererer ACE-hæmmere. Virkningen af kombinationsterapi synes på det foreliggende at være ret beskeden. Det må erindres, at tillæg af  $\beta$ -blokker til standardterapi inkl. ACE-hæmmer har medført relativ mortalitetsreduktion på 34-65%, samt at tillæg af spironolacton til standardterapi inkl. ACE-hæmmer ved svær hjerteinsufficiens har medført en 30% relativ risikoreduktion for død.

### AMI

Ved hjerteinsufficiens efter AMI har ACE-hæmmere medført reduktion i morbiditet og relativ mortalitet på 19-27% i forhold til placebo, og generelt anbefales post-AMI-patienter med reduceret systolisk funktion af venstre ventrikel (LVEF  $\leq 0,40$ ) og/eller klinisk hjerteinsufficiens at påbegynde ACE-hæmmer-terapi 1-6 døgn efter AMI og fortsætte livslangt hermed.

I OPTIMAAL-studiet, hvor der blev anvendt captopril og losartan (måldosis hhv. 50 mg  $\times$  3 og 50 mg  $\times$  1) til over 5.000 højrisiko-postinfarktpatienter i 2,7 år, blev det primære endepunkt, total mortalitet, nået af hhv. 18% og 16% af patienterne ( $p=0,069$ ). Ej heller i de øvrige præspecificerede endepunkter var der signifikant forskel mellem de to regimener, losartan-

gruppen havde dog signifikant flere kardiovaskulære dødsfald (relativ risiko 1,17). I det igangværende VALIANT-studie er der randomiseret til captopril, valsartan eller en kombination heraf.

ACE-hæmmer er således stadig førstevalgspræparat til højrisiko-AMI-patienter. Der foreligger endnu ikke kliniske data, der kan belyse effekten af kombinationsterapi til denne patientgruppe.

### Mikroalbuminuri

Diabetespatienter med mikroalbuminuri (døgnurinalbumin 30-300 mg) anbefales behandlet med ACE-hæmmer uafhængigt af blodtryksniveau for at forsinke udviklingen af diabetisk nefropati. I Micro-HOPE-studiet medførte behandling med ramipril en betydelig reduktion i udviklingen af nefropati hos diabetikere (overvejende type 2) over 55 år med høj risiko for kardiovaskulær sygdom uanset tilstedeværelse af mikroalbuminuri eller hypertension.

Behandling med irbesartan førte i IRMA II-studiet til en dosisafhængig reduktion i nefropatiudvikling og til en lille, men signifikant forskel i systolisk blodtryk i forhold til placebo. Tilsvarende positivt resultat af behandling med valsartan ved type 2-diabetes er set i MARVAL.

Sammenligning af ACE-hæmmer og AIIA i to etårige studier af hypertensive type 2-diabetikere med mikroalbuminuri viste identiske reduktioner i proteinuri, faldhastighed i glomerulær filtrationshastighed (GFR) og udviklingen af nefropati [9, 10].

I CALM-studiet fik knap 200 hypertensive type 2-diabetikere med mikroalbuminuri initialt 12 ugers monoterapi med 16 mg candesartan eller 20 mg lisinopril efterfulgt af 12 ugers mono- eller kombinationsterapi. Monoterapierne var lige effektive med hensyn til reduktion i blodtryk og proteinuri, men kombinationsbehandlingen medførte signifikant større fald i begge disse parametre.

Såvel ACE-hæmmer som AIIA har således gavnlig virkning ved incipient diabetisk nefropati. En observeret additiv antiproteinurisk virkning kan være blodtryksmedieret.

### Proteinuri

ACE-hæmmernes antiproteinuriske virkning ved proteinuri (døgnurinprotein  $> 300$  mg) er veldokumenteret, og tilsvarende synes at være gældende for AIIA [11].

Sammenligning af ACE-hæmmer og AIIA i korttidsstudier ved kronisk nyreinsufficiens af forskellig ætiologi har vist samme antiproteinuriske virkning [12].

Ved kortvarig kombinationsbehandling af 108 patienter med kronisk ikkediabetisk nefropati medførte valsartan-monoterapi fald i systolisk blodtryk, mens kombinationsbehandling ligeledes reducerede det diastoliske blodtryk. Kun maksimal valsartan-dosis kombineret med benazepril reducerede proteinurien [13]. I et overkrydsningsstudie af hypertensive, overvejende diabetiske nefropatiske patienter, der blev be-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

handlet med 40 mg lisinopril dagl. i mere end 3 mdr., sås der ingen ændring i blodtryk eller proteinuri, men en signifikant stigning i GFR fra 63 ml/min til 68 ml/min ved supplering med 50 mg losartan dagl. i fire uger [14]. Modsat fandtes hos type 1- og type 2-diabetikere med diabetisk nefropati fald i blodtryk og proteinuri samt uændret eller faldende GFR ved tillæg af AIIA til ACE-hæmning i høj dosering [15, 16]. I det netop publicerede COOPERATE-studie, som refereres nedenfor, fandtes markant antiproteinurisk virkning af kombinationsbehandling ved ikkediabetisk nefropati.

Der er begyndende holdepunkt for, at kombinationsbehandling med ACE-hæmmer og AIIA har større antiproteinurisk virkning end ACE-hæmmer og AIIA alene i optimal dosering.

### Kronisk nefropati

I kontrollerede studier har man vist, at behandling med ACE-hæmmere reducerer progressionen af kronisk nyreinsufficiens ved type 1-diabetes med nefropati [17, 18] og ved ikkediabetisk nefropati [19, 20]. Desværre er der ikke foretaget tilsvarende undersøgelser ved type 2-diabetisk nefropati.

I to langtidsstudier, RENAAL og IDNT, af henholdsvis losartan og irbesartan ved type 2-diabetes med nefropati, blev det primære endepunkt, som var en kombination af fordobling af plasmakreatinin, udvikling af terminalt nyresvigt eller død uanset årsag, nået af signifikant færre behandlet med AIIA end med placebo eller amlodipin.

I COOPERATE fik 263 patienter med ikkediabetisk nefropati enten trandolapril (3 mg dagl.), losartan (100 mg dagl.) eller en kombination heraf. Det primære endepunkt, som var fordobling af plasmakreatinin eller dialysebehov, var efter tre år nået af hhv. 23%, 23% og 11%. Der var således ingen forskel mellem ACE-hæmmer og AIIA, men en signifikant fordel af kombinationsbehandlingen. Blodtryksniveauet var ens i de tre grupper.

Gavnlig virkning af ACE-hæmning er således veldokumenteret ved type 1-diabetes med nefropati samt ved ikkediabetisk nefropati og af AIIA ved type 2-diabetes med nefropati. Et enkelt studie viser additiv uræmiprogressionshæmning ved kombinationsbehandling af ikkediabetisk nefropati.

### Konklusion

Hæmning af RAS er et vigtigt behandlingsprincip ved mange kardiovaskulære og renale lidelser. Rationalet for kombinationsbehandling med ACE-hæmmer og AIIA er opnåelse af en mere komplet blokade af RAS end ved den enkelte behandling alene. Den kliniske virkning i form af reduceret morbiditet og mortalitet sammenlignet med ACE-hæmmer og AIIA er endnu sparsomt belyst. Kombinationsbehandling tegner lovende ved nyresygdom, men der er på nuværende tidspunkt ikke grundlag for en generel anbefaling af denne behandling

Korrespondance: Finn Michael Karlsen, Barthsgade 1, 2. tv., DK-8200 Århus N. E-mail: fmk@mfi.ku.dk

Antaget den 23. maj 2003.  
Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Kardiologisk Afdeling B, og Amtssygehuset i Herlev, Nefrologisk Afdeling B.

Ovenstående artikel hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens 20 numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

### Litteratur

1. Cao Z, Dean R, Wu L et al. Role of angiotensin receptor subtypes in mesenteric vascular proliferation and hypertrophy. *Hypertension* 1999;34:408-14.
2. Ichihara S, Senbonmatsu T, Price E Jr et al. Angiotensin II type 2 receptor is essential for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Circulation* 2001;104:346-51.
3. Levy BI, Benessiano J, Henrion D et al. Chronic blockade of AT2-subtype receptors prevents the effect of angiotensin II on the rat vascular structure. *J Clin Invest* 1996;98:418-25.
4. Senbonmatsu T, Ichihara S, Price E Jr et al. Evidence for angiotensin II type 2 receptor-mediated cardiac myocyte enlargement during in vivo pressure overload. *J Clin Invest* 2000;106:R25-9.
5. Zisman LS, Abraham WT, Meixell GE et al. Angiotensin II formation in the intact human heart. *J Clin Invest* 1995;96:1490-8.
6. Houghton AR, Harrison M, Cowley AJ et al. Combined treatment with losartan and an ACE inhibitor in mild to moderate heart failure: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2000;140:791.
7. Baruch L, Anand I, Cohen IS et al. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation* 1999;99:2658-64.
8. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100:1056-64.
9. Muirhead N, Feagan BF, Mahon J et al. The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled trial. *Curr Therapeut Res* 1999;60:650-60.
10. Lacourciere Y, Belanger A, Godin C et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:762-9.
11. Kurokawa K. Effects of candesartan on the proteinuria of chronic glomerulonephritis. *J Hum Hypertens* 1999;13 (suppl 1):S57-60.
12. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994;45:861-7.
13. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C et al. 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.
14. Agarwal R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int* 2001;59:2282-9.
15. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1019-24.
16. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002;25:95-100.
17. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA et al. Contrasting effects of enalapril and metoprolol on proteinuria in diabetic nephropathy. *BMJ* 1990;300:904-7.
18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
19. 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. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857-63.
20. Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87.