

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

**Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych**

Leszek Tylicki

**OPTYMALIZACJA LECZENIA NEFROPROTEKCYJNEGO
PRZY POMOCY FARMAKOLOGICZNEJ BLOKADY
UKŁADU RENINA-ANGIOTENSZYNA-ALDOSTERON**

Rozprawa habilitacyjna

GDAŃSK 2006

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Akademii Medycznej w Gdańsku

© Copyright by Medical University of Gdańsk

Wydawca: *Akademia Medyczna w Gdańsku*
Druk: *Dział Wydawnictw AMG*
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a,
Zlecenie DWP/184/06

SPIS TREŚCI

1. SCHYŁKOWA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK I MECHANIZMY PROWADZĄCE DO JEJ ROZWOJU	5
2. ROLA UKŁADU RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON W PATOGENEZIE CHORÓB NEREK.....	6
3. OPTYMALIZACJA LECZENIA NEFROPROTEKCYJNEGO PRZY POMOCY FARMAKOLOGICZNEJ BŁOKADY UKŁADU RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON.....	8
3.1. Zastosowanie antagonistów receptora AT-1 dla angiotensyny II	9
3.2. Optymalne dawkowanie leków hamujących układ RAA	9
3.3. Terapia skojarzona	10
3.4. Zastosowanie leków hamujących układ RAA u chorych po przeszczepie nerki ...	11
3.5. Bezpieczeństwo stosowania leków hamujących układ RAA.....	12
3.6. Perspektywy i dalsze badania.....	12
4. PODSUMOWANIE	14
5. WNIOSKI.....	16
6. PIŚMIENNICTWO.....	17
7. SPIS OPUBLIKOWANYCH PRAC BĘDĄCYCH PODSTAWĄ ROZPRAWY HABILITACYJNEJ.....	22
8. ANEKS.....	23

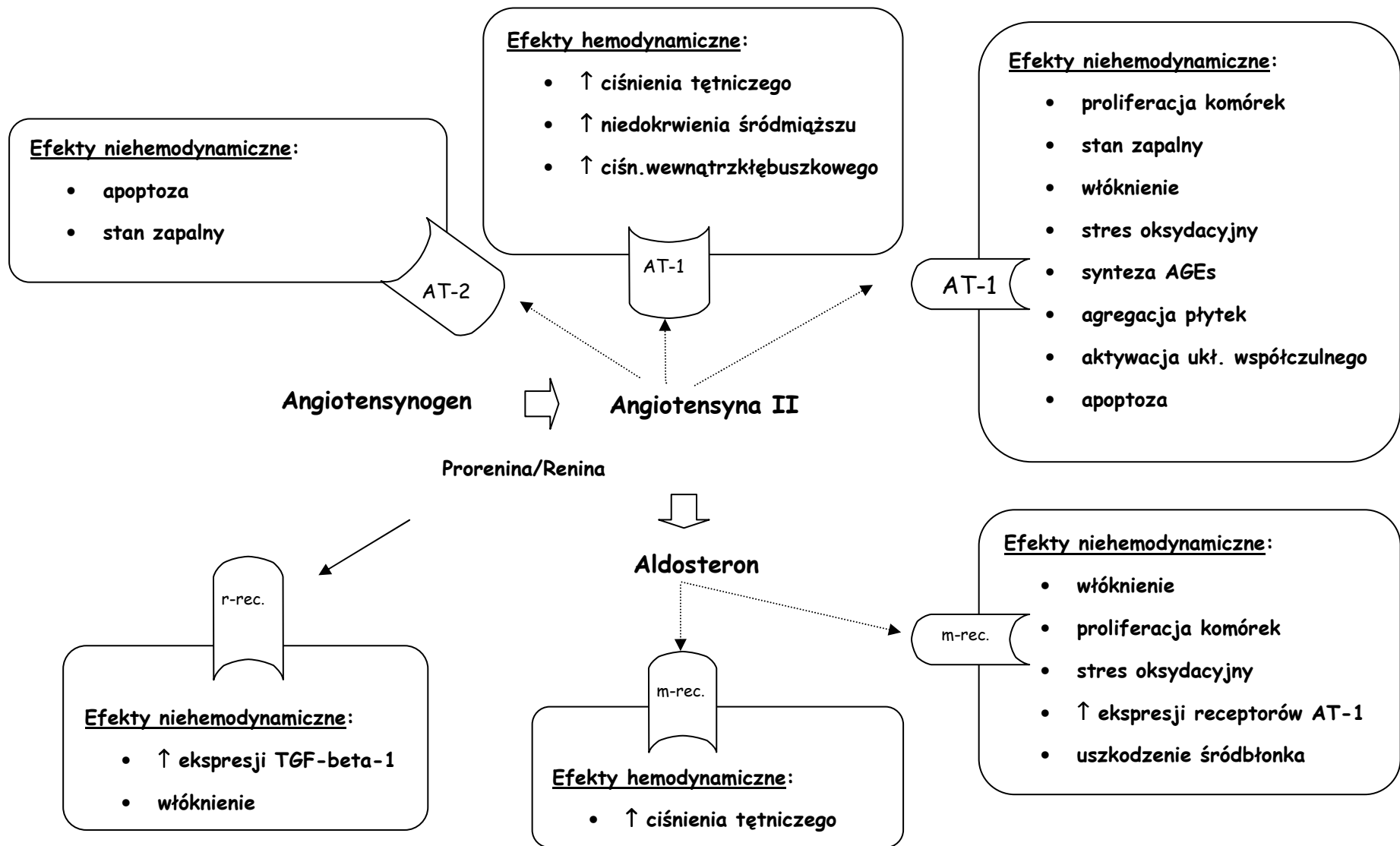
1. SCHYŁKOWA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK I MECHANIZMY PROWADZĄCE DO JEJ ROZWOJU

W ostatnich latach obserwuje się na świecie ciągły wzrost występowania schyłkowej niewydolności nerek. W ciągu ostatniej dekady ubiegłego stulecia, światowa populacja chorych dializowanych powiększała się średnio w tempie 7% na rok. W roku 2001 leczonych dializami było już na świecie około 1100.000 osób, a w roku 2004 – 1370 000. Liczebność tej populacji według przybliżonych szacunków ma wzrosnąć niemal dwukrotnie w ciągu następnych dziesięciu lat [1,2]. Szacunkowe dane wskazują również, że kolejny milion chorych umiera rocznie z powodu schyłkowej niewydolności nerek w tych krajach, w których leczenie nerkozastępcze nie jest powszechnie dostępne. Należy dodać, że liczne prowadzone i ogłaszane badania epidemiologiczne (NHANES III-USA, AusDiab-Australia, PREVEND-Holandia, POLNEF-Polska etc) wykazały, że łącznie na świecie przewlekłe choroby nerek występują u ponad 600 mln ludzi, natomiast w Polsce problem ten dotyczy ponad 4 milionów osób [3]. Przedstawiona pokrótce skala poruszanego problemu skłania nefrologów na całym świecie do poszukiwania metod skutecznego leczenia nefroprotektoryjnego.

Opracowanie oraz wprowadzenie do praktyki klinicznej terapii farmakologicznej zapobiegającej lub też hamującej postęp przewlekłych chorób nerek w kierunku ich niewydolności, stało się możliwe po poznaniu i analizie mechanizmów leżących u podstaw postępującego uszkodzenia nerek wspólnych dla wszystkich schorzeń nerek. Przełomową okazała się hipoteza Brennera, która wskazała na decydującą rolę w tym procesie kompensacyjnych zmian hemodynamicznych wewnątrz kłębuszków nerkowych w odpowiedzi na uszkodzenie nefronów [4]. Rozwijające się w takiej sytuacji kompensacyjne zwiększenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego prowadzi do postępującego stwardnienia (sklerotyzacji) kłębuszków nerkowych, sprzyja również występowaniu białkomoczu, który indukuje rozwój zmian zapalnych i włóknienia w obrębie śródmiąższu nerki. Szczegółowa analiza tych procesów wykazała, że decydującą rolę odgrywa w nich nadmierna aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), działającego za pośrednictwem dwóch głównych efektorów hormonalnych, angiotensyny II i aldosteronu [5].

2. ROLA UKŁADU RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON W PATOGENEZIE CHORÓB NEREK

Układ RAA odgrywa kluczową rolę w regulacji ciśnienia tętniczego krwi, utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej oraz procesach związanych z wzrostem i proliferacją komórek. Wiadomo jednak również, że w stanach nadmiernej jego aktywacji, główny efektor hormonalny tego układu, angiotensyna II może wykazywać szereg niekorzystnych działań prowadzących do uszkodzenia wielu narządów, w tym nerek. Działania te podzielić można na hemodynamiczne, oraz niehemodynamiczne [6,7]. Do pierwszych zaliczamy zwiększenie ciśnienia wewnątrzklębuszkowego oraz niedokrwienia śródmiąższu, do drugich między innymi pobudzanie proliferacji komórek, zwiększanie syntezy i zmniejszanie degradacji macierzy międzykomórkowej, pobudzanie apoptozy i syntezy końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek (AGEs), a także indukowanie stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego oraz włóknienia. Coraz więcej uwagi poświęca się również drugiemu efektorowi tego układu, aldosteronowi. Wydaje się, że hormon ten niezależnie od angiotensyny II podwyższa systemowe ciśnienie tętnicze krwi oraz indukuje proces zapalny a także włóknienie nerek za pośrednictwem receptorów mineralokortykoidowych [8]. Niekorzystne działania angiotensyny II oraz aldosteronu na nerki przedstawiono schematycznie na Rycinie 1. Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej informacje, nie budzi zdziwienia fakt, że leki hamujące układ RAA stały się podstawowym nefroprotektoryjnym orężem farmakologicznym. Przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej układu RAA i jego roli w uszkodzeniu nerek, a także szczegółowe informacje dotyczące badań nad zastosowaniem leków hamujących układ RAA jako nefroprotekcji zawarto w pracy numer 1 [5].



Ryc. 1. Działania angiotensyny II, aldosteronu, proreniny i reniny wpływające na uszkodzenie nerek.

Legenda: AT-1, receptor AT-1 dla angiotensyny II; AT-2, receptor AT-2 dla angiotensyny II; m-rec, receptor mineralokortykoidowy; r-rec, receptor reninowy.

3. OPTYMALIZACJA LECZENIA NEFROPROTEKCYJNEGO PRZY POMOCY FARMAKOLOGICZNEJ BLOKADY UKŁADU RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON

Spośród czterech znanych grup leków hamujących układ RAA, inhibitory konwertazy angiotensyny I (IKA) jako pierwsze doczekały się szeroko zakrojonych badań sprawdzających ich nefroprotekcyny potencjał. Współczesna medycyna oparta na dowodach naukowych wymaga by właściwości takie potwierdzone zostały w badaniach, które udowodnią, że leki te zwalniają progresję nefropatii i/lub opóźniają moment konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Wieloośrodkowe, kontrolowane badania kliniczne dostarczyły przekonujących dowodów na nefroprotekcyny potencjał IKA zarówno u chorych z nefropatią cukrzycową [9], jak i u pacjentów z chorobami nerek nie związanymi z cukrzycą [10,11]. Co więcej, opublikowane przed dwoma laty wyniki badania BENEDICT wykazały, że stosowanie IKA nie tylko zwalnia postęp nefropatii cukrzycowej, ale również może zapobiec jej rozwojowi [12]. Badania te omówione zostały szczegółowo w pracy numer 1 [5]. Mimo, że wprowadzenie IKA do praktyki klinicznej jako obowiązkowego składnika leczenia pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek przebiegającymi z białkomoczem doprowadza w większości przypadków do zwolnienia tempa progresji choroby, to nie udaje się jednak całkowicie zahamować jej postępu. Najważniejszym zadaniem stała się więc optymalizacja tego leczenia, w nadziei uzyskania możliwie maksymalnej blokady układu RAA i możliwie najlepszego efektu terapeutycznego.

W ostatnich kilkunastu latach przeprowadzono liczne badania nad zastosowaniem w terapii nefroprotekcynyjnej nowszej grupy leków hamujących układ RAA, antagonistów receptora AT-1 dla angiotensyny II (ARA). Podejmowane są również próby znalezienia optymalnego dawkowania IKA oraz ARA, próby jednoczesnego stosowania leków z obu grup, tak zwanej terapii skojarzonej, łączenia IKA oraz ARA z antagonistami receptorów mineralokortykoidowych, oraz próby wprowadzenia do praktyki klinicznej inhibitorów reniny, najnowszej grupy leków hamujących układ RAA. Optymalizacji leczenia nefroprotekcynyjnego przy pomocy farmakologicznej blokady układu RAA poświęcony został cykl badań klinicznych przeprowadzonych w Klinice Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych będący podstawą niniejszej rozprawy habilitacyjnej.

3.1. Zastosowanie antagonistów receptora AT-1 dla angiotensyny II

Wyniki licznych badań eksperymentalnych z lat dziewięćdziesiątych wykazały, że leki z grupy ARA posiadają podobne właściwości nefroprotektoryjne jak IKA [13,14]. W roku 2000 rozpoczęto w Klinice Nefrologii AM w Gdańsku wstępne kliniczne badania nad zastosowaniem losartanu, pierwszego zarejestrowanego w Polsce ARA w leczeniu pacjentów z białkomoczem. Oceniano wpływ 25 mg losartanu stosowanego przez okres 3 miesięcy na wielkość białkomoczu dobowego w grupie 15 pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym pierwotnym kłębuszkowym zapaleniem nerek. Wykazano, że losartan zmniejsza białkomocz dobowy, średnio o 32% i że obniżenie to jest przynajmniej częściowo niezależne od zmniejszenia systemowego ciśnienia tętniczego krwi. Wyniki tego badania przedstawiono w pracy numer 2 [15]. W kolejnym, kontrolowanym już badaniu porównywano krótko i długoterminowe nerkowe efekty działania losartanu w odniesieniu do hipotensyjnie równoważnej dawki IKA, enalaprilu. W pracy numer 3 przedstawiono wyniki trzymiesięcznej obserwacji, które pokazały, że losartan wykazuje taki sam potencjał w obniżeniu białkomoczu jak enalapril [16]. Takie same wnioski wyciągnąć można z obserwacji przeprowadzonych po 9 miesiącach leczenia, a przedstawionych w pracy numer 4 [17]. Podobne wnioski wynikają z badań opublikowanych przez innych badaczy [18]. W roku 2001 nefroprotektoryjne właściwości ARA potwierdzone zostały po raz pierwszy przez wielośrodkowe badania w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 [19,20].

3.2. Optymalne dawkowanie leków hamujących układ RAA

Jak do tej pory nie ustalono optymalnego nefroprotektoryjnego dawkowania IKA oraz ARA. Wspomniane powyżej badania (prace numer 2,3) wykazały, że nawet niewielkie dawki leków hamujących układ RAA zmniejszają białkomocz. W pracy numer 2 wykazano jednak również, że stosowanie niewielkich dawek ARA, pomimo zmniejszenia białkomoczu nie wpływa korzystnie na stopień uszkodzenia cewek nerkowych, mierzony aktywnością w moczu N-acetylo-D-beta-glukozaminidazy [15], lizosomalnego enzymu pochodzenia cewkowego [21]. W pracy numer 5 takie same obserwacje poczyniono w odniesieniu do małych dawek IKA, enalaprilu [22]. Wydawać by się więc mogło, że w celu zapewnienia skutecznej nefroprotekcji stosować powinno się wysokie dawki leków hamujących układ RAA. Potwierdzeniem tego rozumowania okazały się wyniki badania DIABHYCAR, które udowodniło, że małe dawki IKA, ramiprilu mimo zmniejszenia albuminurii, nie wpływają na zwolnienie progresji uszkodzenia nerek [23].

Biorąc pod uwagę wykazany w prezentowanych badaniach brak wpływu małych dawek ARA na stopień uszkodzenia cewek nerkowych oraz fakt, że nasilenie zmian patologicznych w cewkach i śródmiąszu nerek jest podstawowym wykładnikiem prognostycznym przewlekłego uszkodzenia nerek [24], podjęto próbę odpowiedzi na pytanie czy stosowanie większych dawek ARA ma sens z punktu widzenia ograniczenia uszkodzenia cewek i śródmiąszu nerek. W pracy numer 5 wykazano, że podwojenie dawki losartanu powoduje dalsze zmniejszanie białkomoczu [22]. Co ważne, stwierdzono również, że stosowanie przez okres 3 miesięcy losartanu w wspomnianej dawce doprowadza do zmniejszenia uszkodzenia cewek nerkowych. Wnioski wypływające z tej pracy znajdują potwierdzenie z wynikach badań przeprowadzonych przez innych badaczy, które wykazały, że wpływ ARA oraz IKA na zmniejszenie białkomoczu, ograniczenie zmian zapalnych oraz uszkodzenia cewkowo-śródmiąższowego jest proporcjonalny do stosowanej dawki leków [25].

3.3. Terapia skojarzona

Istnieje szereg teoretycznych przesłanek wskazujących na słuszność hipotezy, że terapia skojarzona polegająca na jednoczesnym stosowaniu leków z grupy ARA i IKA prowadzi do lepszej ochrony nerek niż monoterapia ARA lub IKA [26]. Omówiono to szczegółowo w jednej z poglądowych publikacji autora [27]. Potencjalne korzyści takiego połączenia wynikają między innymi z: (i) podwójnej, a tym samym pełniejszej blokady układu RAA na poziomie syntezy angiotensyny II i jej oddziaływania na receptory AT-1; (ii) zapobiegania stymulacji receptorów AT-2 dla angiotensyny II; (iii) potencjalnie korzystnych działań bradykininy gromadzącej się w trakcie terapii IKA; (iv) zapobiegania efektom działania angiotensyny II syntetyzowanej w trakcie monoterapii IKA w następstwie „zjawiska ucieczki”; (v) silniejszej blokady tkankowego układu RAA; (vi) zapobiegania niekorzystnym efektom działania angiotensyny III i IV. Liczne badania eksperymentalne potwierdziły wyższość takiej terapii wykazując między innymi, że leczenie skojarzone powoduje większą redukcję białkomoczu, a równocześnie silniej ogranicza patologiczne zmiany w miąższu nerek niż monoterapia [28].

W pracach 3 i 4 przedstawiono wyniki wstępnych badań klinicznych autora, które wykazały, że łączne stosowanie losartanu i enalaprilu powoduje większe zmniejszenie białkomoczu niż monoterapia tymi lekami w tych samych dawkach [16,17]. Do podobnych wniosków doszli również inni badacze [29,30]. Możliwość wyciągania definitywnych wniosków z tych badań ograniczona jest jednak faktem, że u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną uzyskiwano z reguły większe obniżenie systemowego ciśnienia krwi niż wśród chorych

przyjmujących monoterapię. Kolejne prezentowane w niniejszej rozprawie badanie, zaprojektowano więc w taki sposób, by wartości ciśnienia tętniczego krwi podczas wszystkich etapów badania były takie same. Uzyskano to między innymi poprzez zastosowanie w trakcie terapii skojarzonej dawek leków o połowę mniejszych niż w trakcie monoterapii. W pracy numer 6 przedstawiono wyniki tego badania, które wykazało, że terapia skojarzona z zastosowaniem ARA - losartanu i IKA - benazaprilu zmniejsza białkomocz w stopniu większym, niż monoterapia tymi lekami przy porównywalnych wartościach ciśnienia tętniczego i tej samej wielkości spożycia soli w trakcie całego badania [31]. Uzupełnieniem są wyniki przedstawione w pracy numer 7, które wskazują, że terapia skojarzona wykazuje przewagę nad monoterapią również w aspekcie ograniczenia uszkodzenia cewek nerkowych [32]. Opublikowane przed trzema laty wyniki badania COOPERATE dostarczyły ostatecznych dowodów, że terapia skojarzona zastosowana u pacjentów z uszkodzeniem nerek pochodzenia niecukrzycowego zwalnia tempo progresji niewydolności nerek w porównaniu do monoterapii [33]. Tym samym potwierdzone zostały wnioski wypływające z prac numer 6 i 7.

3.4. Zastosowanie leków hamujących układ RAA u chorych po przeszczepie nerki

Pomimo potwierdzenia kluczowej roli angiotensyny II i aldosteronu w patogenezie przewlekłej nefropatii graftu, jak do tej pory nie udowodniono nefroprotekcyjnych właściwości leków hamujących układ RAA u chorych po przeszczepie nerki [34]. W kolejnym badaniu będącym podstawą niniejszej rozprawy habilitacyjnej, oceniano wpływ ARA, losartanu na wielkość albuminurii, ważnego wskaźnika prognostycznego uszkodzenia nerki przeszczepionej. W podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu obejmującym 16 pacjentów po przeszczepie nerki wykazano, że losartan zmniejsza albuminurię w porównaniu do placebo, jak również w porównaniu do terapii hipotensyjnej opartej na beta-blokerze, karvedilolu. Wyniki badania przedstawiono w pracy numer 8 [35]. Wykazano również, że losartan zmniejsza aktywność w moczu N-acetylo-D-beta-glukozaminidazy oraz alfa-1 mikroglobuliny, wskaźników uszkodzenia cewek nerkowych, oraz zmniejsza wydalanie z moczem aminokońcowego propeptydu prokolagenu typu III (PIIINP) i transformującego czynnika wzrostu beta-1 (TGF-beta-1), pośrednich wskaźników włóknienia (wyniki oczekują na opublikowanie). Rezultaty przedstawionych tu badań oraz doniesienia innych badaczy dotyczące tego zagadnienia [36,37] sugerują więc, że leki hamujące układ RAA wykazują u chorych po przeszczepie nerki podobnie korzystne właściwości, jak ma to miejsce w przypadku ich stosowania u pacjentów z schorzeniami nerek własnych.

3.5. Bezpieczeństwo stosowania leków hamujących układ RAA

Inny aspekt przeprowadzanych przez autora badań dotyczył bezpieczeństwa stosowania leków z grupy ARA. Stwierdzono, że leki te są dobrze tolerowane przez pacjentów z chorobami nerek i charakteryzują się dużym profilem bezpieczeństwa. W pracy numer 3 wykazano, że losartan, w odróżnieniu do enalaprilu, nie powoduje spadku filtracji kłębuszkowej we wczesnym okresie po rozpoczęciu terapii u pacjentów z kłębuszkowymi zapaleniami nerek [16]. Wynika to prawdopodobnie z mniejszej podczas stosowania losartanu aktywności bradykininy, która działa rozszerzająco na naczynia pozakłębuszkowe [38]. Zahamowanie degradacji tego hormonu i jego nagromadzenie w trakcie stosowania IKA prowadzić może do zmniejszenia ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, co przypuszczalnie przejawiało się obserwowanym w trakcie leczenia enalaprilem zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej, mierzonej za pomocą klirensu endogennej kreatyniny. Obserwowane zmniejszenie filtracji kłębuszkowej we wczesnym okresie po włączeniu enalaprilu było niewielkie i nieistotne klinicznie. W dalszej obserwacji obserwowano zahamowanie tej tendencji i stopniowe zwiększanie się wartości klirensu kreatyniny. W pracach numer 3 i 4 nie stwierdzono niekorzystnego wpływu losartanu i enalaprilu na parametry gospodarki lipidowej i purynowej [16,17].

W pracy numer 8 oceniano bezpieczeństwo stosowania ARA, losartanu u pacjentów po przeszczepie nerki [35]. Nikt spośród 16 pacjentów otrzymujących to leczenie nie zgłaszał objawów ubocznych w trakcie badania. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu losartanu na poziom filtracji kłębuszkowej, stężenie cyklosporyny, oraz poziom potasu w surowicy. Obserwowano natomiast niewielkie i nieistotne klinicznie zmniejszenie poziomu hemoglobiny, które należy wiązać z niewielkim hamującym wpływem leków blokujących układ RAA na erytropoezę [39].

3.6. Perspektywy i dalsze badania

Ponieważ działanie nefroprotekcjne leków hamujących układ RAA jest proporcjonalne do ich dawki, otwarte pozostaje pytanie, czy stosowanie dawek większych niż maksymalne rekomendowane dawki hipotensyjne ARA i IKA może przynieść jakieś dodatkowe korzyści. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że postępowanie takie może prowadzić do zahamowania procesu przebudowy i włóknienia, a nawet indukować regresję zmian włóknistych w nerce [40]. W badaniach, które są kontynuacją prac będących podstawą niniejszej rozprawy poddano ocenie wpływ podwojonej dawki maksymalnej IKA, cilazaprilu na

wielkość białkomoczu oraz stopień blokady układu RAA, mierzony aktywnością reniny w surowicy krwi u pacjentów z białkomoczem pochodzenia niecukrzycowego. Wykazano, że przy porównywalnych wartościach ciśnienia tętniczego krwi, terapia wyższą dawką cilazaprilu spowodowała silniejszą blokadę układu RAA niż standardowa dawka leku. Nie stwierdzono natomiast różnic w wielkości białkomoczu (wyniki tych badań oczekują na opublikowanie). Z zainteresowaniem oczekiwane są wyniki drugiej części tego badania, które ocenia wpływ obu dawek cilazaprilu na markery włóknienia oraz uszkodzenia cewek nerkowych.

W trakcie realizacji jest również kolejne badanie, które ocenia korzyści wynikające z łącznego stosowania IKA, ARA oraz antagonistów receptora dla aldosteronu. Teoretyczne przesłanki wskazujące na zasadność takiego postępowania opierają się na znajomości niekorzystnych, niezależnych od angiotensyny II działań aldosteronu, między innymi indukowania włóknienia oraz faktu, że synteza aldosteronu może zachodzić drogami niezależnymi od osi RAA [8,41].

4. PODSUMOWANIE

Wyniki omówionych badań (Tabela 1) wskazują, że zasady optymalnego leczenia nefroprotecyjnego przy pomocy farmakologicznej blokady układu RAA podlegają ciągłym modyfikacjom. Wynika to w pierwszej kolejności z ciągle poszerzającej się wiedzy dotyczącej patogenezy chorób nerek, która z poziomu tkankowego dociera do komórki oraz struktur i substancji wewnątrzkomórkowych. Wiąże się to również z wprowadzeniem do praktyki klinicznej kolejnych, nowszych grup leków oddziałujących na układ RAA lub tkankową syntezę angiotensyny II. To zaś z kolei powoduje, że otwierają się nowe możliwości kojarzenia tych leków, modyfikacji ich dawkowania, a także łączenia ich z innymi lekami oddziałującymi na mechanizmy biorące udział w procesie uszkodzenia nerek. Biorąc pod uwagę fakt, że współczesna nefrologia wciąż nie zna sposobu by skutecznie zahamować procesy prowadzące do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek, niezbędne są dalsze badania ukierunkowane na optymalizację farmakologicznej blokady układu RAA, który jak zostało omówione odgrywa w tych procesach niezwykle ważną rolę.

Tabela 1. Zestawienie badań będących podstawą rozprawy habilitacyjnej z wyszczególnieniem najważniejszych wniosków z nich wypływających.

Praca	Publikacja	Główne wnioski
Praca numer 1 [5]	Kidney Blood Press Res 2005	Praca pogładowa omawiająca rolę układu RAA w uszkodzeniu nerek i zastosowanie leków hamujących ten układ w nefroprotekcji.
Praca numer 2 [15]	J Ren Nutr 2002	Niskie dawki ARA prowadzą do zmniejszenia białkomoczu.
Praca numer 3 [16]	Am J Nephrol 2002	Krótkoterminowy efekt działania ARA w aspekcie zmniejszenia białkomoczu jest porównywalny do IKA. ARA w mniejszym stopniu niż IKA powodują obniżenie GFR w wczesnym okresie po rozpoczęciu terapii.
Praca numer 4 [17]	Scan J Urol Nephrol 2004	Długoterminowy efekt działania ARA w aspekcie zmniejszenia białkomoczu jest porównywalny do IKA
Praca numer 5 [22]	Med Sci Monit 2005	Stopień redukcji białkomoczu i uszkodzenia cewek nerkowych zależy od dawki ARA.
Praca numer 6 [31]	Am J Kidney Dis 2004	Terapia skojarzona IKA+ARA silniej zmniejsza białkomocz niż monoterapia. Efekt ten jest niezależny od redukcji ciśnienia tętniczego.
Praca numer 7 [32]	Scan J Urol Nephrol 2005	Terapia skojarzona IKA+ARA silniej zmniejsza uszkodzenie cewek nerkowych niż monoterapia. Efekt ten jest niezależny od redukcji ciśnienia tętniczego.
Praca numer 8 [35]	Transplantation 2006	ARA zmniejszają albuminurię w stopniu większym niż beta-blokery i inne leki hipotensyjne u osób po przeszczepie nerki, i działanie to jest przynajmniej częściowo niezależne od obniżenia ciśnienia tętniczego.

Legenda: RAA, renina-angiotensyna-aldosteron; ARA, antagonist receptoru AT-1 dla angiotensyny II; GFR, filtracja kłębuszkowa; IKA, inhibitor konwertazy angiotensyny I

5. WNIOSKI

- Niewielkie dawki antagonistów receptora AT-1 dla angiotensyny II prowadzą do zmniejszenia białkomoczu u pacjentów z nefropatią, nie będącą następstwem cukrzycy.
- Krótko- i długoterminowe efekty działania niewielkich dawek antagonistów receptora AT-1 dla angiotensyny II są porównywalne w aspekcie zmniejszenia białkomoczu do efektów równoważnych hipotensyjnie dawek inhibitorów konwertazy angiotensyny I.
- Stopień redukcji białkomoczu oraz uszkodzenia cewek nerkowych u pacjentów z nefropatią nie będącą następstwem cukrzycy zależy od dawki stosowanego antagonisty receptora AT-1 dla angiotensyny II z zachowaniem zależności, im większa dawka leku tym większa redukcja białkomoczu i zmniejszenie stopnia uszkodzenia cewek.
- Terapia skojarzona polegająca na łącznym stosowaniu inhibitora konwertazy angiotensyny I i antagonisty receptora AT-1 dla angiotensyny II silniej zmniejsza białkomocz niż monoterapia tymi lekami u pacjentów z nefropatią nie będącą następstwem cukrzycy. Efekt ten jest niezależny od zmian ciśnienia tętniczego.
- Antagoniści receptora AT-1 dla angiotensyny II zmniejszają albuminurię w stopniu większym niż beta-adrenolityki i inne leki hipotensyjne u pacjentów po przeszczepie nerki. Efekt ten jest niezależny od zmian ciśnienia tętniczego krwi.
- Leczenie nefroprotekcyjne przy pomocy farmakologicznej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron podlega i nadal będzie podlegać indywidualizacji i optymalizacji.

6. PIŚMIENNICTWO

1. Bommer J.: Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17 Suppl 11, 8-12.
2. Lysaght M.J.: Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13 Suppl 1, S37-40.
3. Krol E., Rutkowski B., Czekalski S., Sulowicz W., Wiecek A., Lizakowski S., Czarniak P., Szubert R., Karczewska-Maksymienko L., Orlikowska M., Kraszewska E., Magdon R.: Early diagnosis of renal disease - preliminary results from the pilot study PolNef. *Przegl Lek* 2005, 62, 690-693.
4. Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.H.: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982, 307, 652-659.
5. Tylicki L., Larczynski W., Rutkowski B.: Renal protective effects of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade: from evidence-based approach to perspectives. *Kidney Blood Press Res* 2005, 28, 230-242.
6. Tylicki L., Larczynski W., Rutkowski B.: Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron w leczeniu przewlekłych chorób nerek: podstawy patofizjologiczne. *Nefrol Dial Pol* 2004, 8, 102-106.
7. Miyata T., van Ypersele de Strihou C.: Renoprotection of angiotensin receptor blockers: beyond blood pressure lowering. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21, 846-849.
8. Hollenberg N.K.: Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004, 66, 1-9.
9. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D.: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993, 329, 1456-1462.

10. Ruggenti P., Perna A., Gherardi G., Garini G., Zoccali C., Salvadori M., Scolari F., Schena F., Remuzzi G.: Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999, 354, 359-364.
11. Ruggenti P., Perna A., Gherardi G., Gaspari F., Benini R., Remuzzi G.: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998, 352, 1252-1256.
12. Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A.P., Bruno S., Iliev I.P., Brusegan V., Rubis N., Gherardi G., Arnoldi F., Ganeva M., Ene-Iordache B., Gaspari F., Perna A., Bossi A., Trevisan R., Dodesini A.R., Remuzzi G.: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004, 351, 1941-1951.
13. Lafayette R.A., Mayer G., Park S.K., Meyer T.W.: Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992, 90, 766-771.
14. Remuzzi A., Perico N., Amuchastegui C.S., Malanchini B., Mazerska M., Battaglia C., Bertani T., Remuzzi G.: Short- and long-term effect of angiotensin II receptor blockade in rats with experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993, 4, 40-49.
15. Tylicki L., Renke M., Rutkowski P., Rutkowski B.: Short-term effects of angiotensin II receptor blockade in patients with primary glomerulonephritis - pilot study. *J Ren Nutr* 2002, 12, 122-125.
16. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Rutkowski B: Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 2002, 22, 356-362
17. Renke M., Tylicki L., Rutkowski P., Rutkowski B.: Angiotensin II receptor antagonists and angiotensin I converting enzyme inhibitors in low doses: alone or both for treatment of primary glomerulonephritis. *Scand J Urol Nephrol* 2004, 38, 427-433.
18. Nielsen S., Dollerup J., Nielsen B., Jensen H., Mogensen C.: Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12[Suppl.2], S19-S23.

19. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H., Remuzzi G., Snapinn S.M., Zhang Z., Shahinfar S.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001, 345, 861-869.
20. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Pohl M.A., Lewis J.B., Ritz E., Atkins R.C., Rohde R., Raz I.: 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.
21. Bazzi C., Petrini C., Rizza V., Arrigo G., Napodano P., Paparella M., D'Amico G.: Urinary N-acetylglucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17, 1890-1896.
22. Tylicki L., Renke M., Rutkowski P., Rutkowski B., Lysiak-Szydłowska W.: Randomized, controlled study of the effects of losartan versus enalapril in small doses on proteinuria and tubular injury in primary glomerulonephritis. *Med Sci Monit* 2005, 11, PI31-PI37.
23. Marre M., Lievre M., Chatellier G., Mann J.F., Passa P., Menard J.: Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004, 328, 495.
24. Becker G., Hewitson T.: The role of tubulointerstitial injury in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000, 9, 133-138.
25. Gansevoort R., De Zeeuw D., De Jong P.: Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994, 45, 861-867.
26. Taal M., Brenner B.: Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002, 11, 377-381.
27. Rutkowski B., Tylicki L.: Inhibitory konwertazy i antagoniści receptora angiotensynowego. Razem czy osobno w nefrologii; (w): Wiecek A, Kokot F (red.): Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005.
28. Wilkinson-Berka J., Gibbs N., Cooper M., Skinner S., Kelly D.: Renoprotective and anti-hypertensive effects of combined valsartan and perindopril in progressive diabetic

- nephropathy in the transgenic (mRen-2)²⁷ rat. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16, 1343-1349.
29. Rossing K., Christensen P., Jensen B., Parving H.: Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002, 25, 95-100.
 30. Russo D., Minutolo R., Pisani A., Esposito R., Signoriello G., Andreucci M., Balletta M.: Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001, 38, 18-25.
 31. Rutkowski P., Tylicki L., Renke M., Korejwo G., Zdrojewski Z., Rutkowski B.: Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004, 43, 260-268.
 32. Renke M., Tylicki L., Rutkowski P., Wojnarowski K., Lysiak-Szydłowska W., Rutkowski B.: Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system improves tubular status in nondiabetic proteinuric patients. *Scand J Urol Nephrol* 2005, 39, 511-517.
 33. Nakao N., Yoshimura A., Morita H., Takada M., Kayano T., Ideura T.: 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
 34. Tylicki L, Habicht A, Watschinger B, Horl W: Treatment of hypertension in renal transplant recipients. *Curr Opin Urol* 2003, 13, 91-98.
 35. Tylicki L., Biedunkiewicz B., Chamienia A., Wojnarowski K., Zdrojewski Z., Rutkowski B.: Randomized placebo-controlled study on the effects of losartan and carvedilol on albuminuria in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006, 81, 52-56.
 36. Lin J., Valeri A.M., Markowitz G.S., D'Agati V.D., Cohen D.J., Radhakrishnan J.: Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2002, 73, 783-788.
 37. Hausberg M., Barenbrock M., Hohage H., Muller S., Heidenreich S., Rahn K.H.: ACE inhibitor versus beta-blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients. *Hypertension* 1999, 33, 862-868.

38. Edwards R.: Response of isolated renal arterioles to acetylcholine, dopamine and bradykinin. *Am J Physiol* 1985, 248, 181-189.
39. Naito M., Kawashima A., Akiba T., Takanashi M., Nihei H.: Effects of an angiotensin II receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitors on burst forming units-erythroid in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003, 23, 287-293.
40. Fogo A.B.: The potential for regression of renal scarring. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003, 12, 223-225.
41. Rutkowski B.: A teraz pora na aldosteron (komentarz). *Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze* 2005, 17, 57-58.

7. SPIS OPUBLIKOWANYCH PRAC BĘDĄCYCH PODSTAWĄ ROZPRAWY HABILITACYJNEJ

1. Tylicki L., Larczynski W., Rutkowski B.: Renal protective effects of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade: from evidence-based approach to perspectives. *Kidney Blood Press Res.* 2005; 28: 230-242.
2. Tylicki L., Renke M., Rutkowski P., Rutkowski B. Short-term effects of angiotensin II receptor blockade in patients with primary glomerulonephritis: pilot study. *J Ren Nutr.* 2002; 12:122-125.
3. Tylicki L., Rutkowski P., Renke M., Rutkowski B. Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. Short-term observation. *Am J Nephrol.* 2002; 22:356-62.
4. Renke M., Tylicki L., Rutkowski P., Rutkowski B.: Low-dose angiotensin II receptor antagonists and angiotensin I-converting enzyme inhibitors alone or in combination for treatment of primary glomerulonephritis. *Scand J Urol Nephrol.* 2004; 38: 427-433
5. Tylicki L., Renke M., Rutkowski P., Rutkowski B., Lysiak-Szydłowska W.: Randomized, controlled study of the effects of losartan versus enalapril in small doses on proteinuria and tubular injury in primary glomerulonephritis. *Med Sci Monit.* 2005; 11:PI31-37.
6. Rutkowski P., Tylicki L., Renke M., Korejwo G., Zdrojewski Z., Rutkowski B.: Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:260-268.
7. Renke M., Tylicki L., Rutkowski P., Wojnarowski K., Lysiak-Szydłowska W., Rutkowski B.: Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system improves tubular status in non-diabetic proteinuric patients. *Scand J Urol Nephrol.* 2005; 39:511-517.
8. Tylicki L., Biedunkiewicz B., Chamienia A., Wojnarowski K., Zdrojewski Z., Rutkowski B.: Randomized placebo-controlled study on the effects of losartan and carvedilol on albuminuria in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2006; 81:52-56.

8. ANEKS

(Spis prac poglądowych oraz rozdziałów w podręcznikach dotyczących zagadnień związanych z tematem rozprawy habilitacyjnej).

1. Tylicki L., Habicht A., Watschinger B., Hörl W.H.: Treatment of hypertension in renal transplant recipients. *Curr Opin Urol.* 2003; 13:91-98.
2. Tylicki L., Larczyński W., Rutkowski B.: Leki hamujące układ renina-angiotensyna aldosteron w leczeniu przewlekłych chorób nerek: podstawy patofizjologiczne. *Nefrol Dial Pol.* 2004; 8:102-106.
3. Tylicki L., Larczyński W., Rutkowski B.: Leki hamujące układ renina-angiotensyna aldosteron w leczeniu przewlekłych chorób nerek: aktualne zalecenia terapeutyczne. *Nefrol Dial Pol.* 2004; 8:107-111.
4. Tylicki L., Rutkowski B.: Wielopoziomowa blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron w leczeniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. *Terapia* 2005; 13: 29-35.
5. Rutkowski B., Tylicki L.: Inhibitory konwertazy i antagoniści receptora angiotensynowego. Razem czy osobno w nefrologii, (w): Więcek A., Kokot F. (red): *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
6. Rutkowski B., Tylicki L.: Terapia skojarzona inhibitorami konwertazy angiotensyny i antagonistami receptorów angiotensyny II; (w): Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.): *Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.