

ZNAČAJ NEFROPROTEKTIVNOG EFEKTA SARTANA U TERAPIJI HIPERTENZIJE

SIGNIFICANCE OF THE NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF SARTAN IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION

Ivan Stanković^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Kliničko bolnički centar Zemun, Služba kardiologije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Asistent dr Ivan Stanković

Kliničko bolnički centar Zemun, Služba kardiologije,
Vukova 9, Beograd, Srbija

future.ivan@gmail.com

Sažetak

Arterijska hipertenzija može biti i uzrok i posledica bubrežne disfunkcije. Procena postojanja oštećenja funkcije bubrega, određivanjem kreatinina i urata u serumu, kao i odnosa albumina i kreatinina u urinu, sastavni je deo dijagnostičkog algoritma za bolesnike sa arterijskom hipertenzijom. Glavni postulati lečenja hipertenzije kod bolesnika sa bubrežnom disfunkcijom, bez obzira na postojanje dijabetes melitusa, uključuju dobru kontrolu krvnog pritiska i smanjenje proteinurije. Atenuacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima i blokatorima tipa 1 receptora za angiotenzin II (sartanima) usporava oštećenje bubrežne funkcije kod dijabetesne i hipertenzivne nefropatije. Međutim, njihova istovremena primena je kontraindikovana, jer ne dovodi do smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta, a povećava rizik hipotenzije, hiperkalemije i neželjenih renalnih ishoda. U ovom preglednom članku na praktičan način sumirani su najvažniji aspekti ranog otkrivanja i lečenja bubrežnog oštećenja kod bolesnika sa hipertenzijom, sa posebnim osvrtom na značaj nefroprotektivnih efekata sartana.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, sartani, nefroprotekcija, mikroalbuminurija

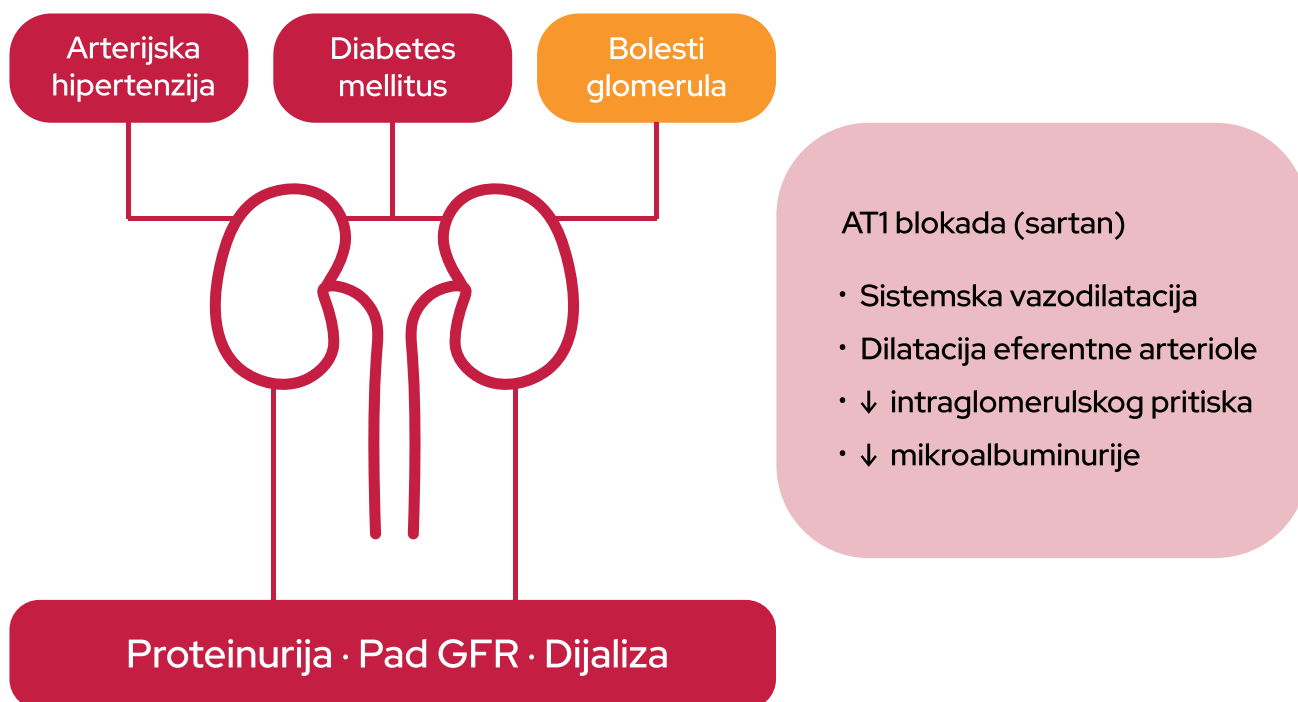
Jedan od osnovnih ciljeva lečenja arterijske hipertenzije je sprečavanje oštećenja ciljnih organa i neželjenih kliničkih događaja¹. S obzirom na to da arterijska hipertenzija može dugo biti asimptomatska ili udružena sa blagim i prolaznim simptomima, supkliničko oštećenje ciljnih organa može biti prisutno već u trenutku postavljanja dijagnoze. Pored kardiovaskularnih (KV) i cerebrovaskularnih komplikacija, oštećenje bubrežne funkcije spada u najznačajnije pokazatelje KV rizika kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom. Postojanje čak i asimptomatskog, supkliničkog oštećenja bubrega (mikroalbuminurija ili umereno snižena jačina glomerulske filtracije) povezano je za visokim rizikom od neželjenih KV događaja i zahteva ranije započinjanje farmakološkog lečenja u odnosu na bolesnike sa niskim ili umerenim KV rizikom¹.

Iako egzaktni patofiziološki mehanizam povezanosti arterijske hipertenzije, oštećenja bubrežne funkcije i KV rizika nije do kraja razjašnjen, prevencija oštećenja bubrega i usporavanje napredovanja postojeće bubrežne disfunkcije od velikog značaja je u lečenju hipertenzije. S obzirom na neupitnu povezanost bubrežne disfunkcije i KV rizika kod bolesnika sa hipertenzijom, antihipertenzivi sa potencijalom za istovremenu KV i renalnu protekciju imaju poseban značaj. Glavni postulati lečenja hipertenzije kod bolesnika sa bubrežnom disfunkcijom, bez obzira na postojanje dijabetes melitusa, uključuju dobru kontrolu krvnog pritiska i smanjenje proteinurije².

Dvostruka veza između arterijske hipertenzije i bubrega primećena je još u najranijim studijama – bubrežna funkcija doprinosi ranom porastu krvnog pritiska, dok u kasnijim fazama trpi posledice hipertenzije. Oštećenje bubrežne funkcije hipertenzijom može biti rezultat: 1) direktnog prenosa povišenog sistemskog pritiska na glomerul i njegovog strukturnog oštećenja, kao i 2) ishemijske glomerulopatije usled oštećenja preglomerulskih arterija i arteriola hipertenzijom³.

Iz navedenih razloga, procena postojanja oštećenja funkcije bubrega određivanjem kreatinina i urata u serumu, kao i odnosa albumina i kreatinina u urinu, sastavni je deo dijagnostičkog algoritma za bolesnike sa arterijskom hipertenzijom¹. Ukoliko se ne otkrije i ne leči pravovremeno i adekvatno, supklinično ili početno oboljenje bubrega može napredovati ka manifestnoj bubrežnoj slabosti, sve do dijalize (Slika 1).

Hiperurikemija se može otkriti kod približno 25% bolesnika sa nelečenom hipertenzijom⁴. S obzirom na to da se najveći deo urata izlučuje bubregom, hiperurikemija može



Slika 1. Arterijska hipertenzija, dijabetes melitus i bolesti glomerula su najčešći uzroci bubrežne disfunkcije koja se može manifestovati pojavom proteinurije, padom glomerulske filtracije, sve do terminalne bubrežne slabosti i dijalize. Kod bolesnika sa hipertenzijom i dijabetesom, sartani ostvaruju svoja nefroprotektivna dejstva, između ostalog, i sistemskom vazodilatacijom, kao i smanjenjem intraglomerulskog pritiska i mikroalbuminurije. **AT1** – angiotenzinski receptor tip 1, **GFR** – jačina glomerulske filtracije. *Izvor: www.openclipart.org*

biti znak ranog oštećenja bubrega. Vrednosti urata u ovim okolnostima obično su niže nego kod bolesnika sa gihtom, a sve češće se povezuju sa inflamatornim procesima, endotelnom disfunkcijom, aktivacijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), kao i povećanim KV rizikom. Hiperurikemija se često javlja i kod bolesnika sa metaboličkim sindromom kod kojih je arterijska hipertenzija udružena sa insulinskom rezistencijom i aterogenom dislipidemijom (niskim vrednostima HDL holesterola i povišenim trigliceridima)⁴.

Mikroalbuminurija označava povišenu urinarnu ekskreciju albumina, u rasponu od 30 do 300 mg/24 sata, a sreće se kod oko 25% bolesnika sa hipertenzijom. Mikroalbuminurija predstavlja marker povišenog KV rizika, kako kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i dijabetes melitusom, tako i u opštoj populaciji. Najraniji je pokazatelj oštećenja bubrega u dijabetes melitusu, a kao i hiperurikemija, često je udružena sa insulinskom rezistencijom, aterogenom dislipidemijom i hipertrofijom leve komore⁵.

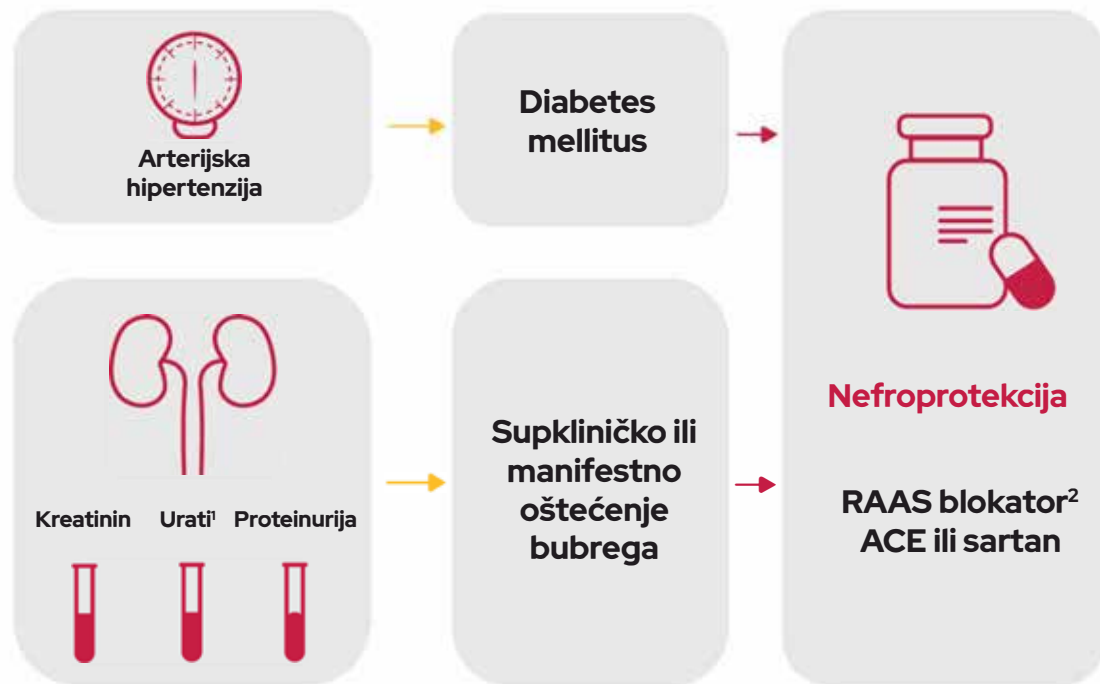
Hronična bolest bubrega, definisana kao procenjena jačina glomerulske filtracije (eGFR) < 60 mL/min/1,73 m² ili odnos albumin/kreatinin u urinu > 30 mg/g, može se detektovati kod oko 17% bolesnika sa prehipertenzijom, 22% bolesnika sa nedijagnostikovanom hipertenzijom i oko 28% bolesnika sa dijagnostikovanom hipertenzijom⁶. KV rizik se progresivno povećava sa smanjenjem eGFR, a značajno je povišen čak i u najranijim stadijumima bubrežne disfunkcije⁷.

Nefroprotektivni efekti RAAS blokatora

Pokazano je da se smanjenjem krvnog pritiska, primenom svih klasa antihipertenziva, proporcionalno smanjuje i mikroalbuminurija⁸. Međutim, neki od blokatora RAAS-a, inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) i blokatori angiotenzinskih receptora (sartani), pokazuju dodatna povoljna dejstva koja su nezavisna od antihipertenzivnog efekta, a najverovatnije su povezana sa njihovom ulogom u glomerulskoj hemodinamici⁸ i smanjenju oksidativnog stresa⁹.

Nefroprotektivni efekti RAAS blokade primećeni u inicijalnim studijama praćeni su akumulacijom dokaza da atenuacija ovog sistema usporava oštećenje bubrežne funkcije kod dijabetesne i hipertenzivne nefropatije⁸. ACE inhibitori i sartani postali su deo standardnog lečenja bolesnika sa hipertenzijom i dijabetes melitusom, kao lekovi prve linije, sa ciljem što ranijeg uvođenja¹ (Slika 2). U zavisnosti na kom nivou dolazi do blokade RAAS-a, razlikujemo više grupa lekova koju deluju na ovaj sistem:

- direktni inhibitori renina (aliskiren),
- ACE inhibitori,
- blokatori tipa 1 receptora za angiotenzin II (AT1 blokatori, sartani),
- antagonisti aldosteronskih receptora (spironolaktan, eplerenon).



Slika 2. Kod svih bolesnika sa arterijskom hipertenzijom potrebna je procena funkcije bubrega, kao i procena rizika za oštećenje bubrežne funkcije. U slučaju već postojećeg supkliničkog ili manifestnog oštećenja ili postojanja rizika za oštećenje bubrega (dijabetes melitus), potrebna je primena nefroprotektivnih blokatora sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): sartana ili inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE). ¹ Urati nisu nužno pokazatelji oštećenja bubrežne funkcije (videti detalje u tekstu) ². Istovremena primena ACE inhibitora i sartana je kontraindikovana. Izvor: www.openclipart.org

I dok su ACE inhibitori i sartani lekovi prve linije za lečenje hipertenzije sa dokazanim nefroprotektivnim efektima, spironolakton je rezervisan za lečenje rezistentne hipertenzije, hiperaldosteronizma i srčane slabosti. Direktni inhibitori renina (aliskiren) se najkraće primenjuju i nisu u širokoj upotrebi zbog mogućih neželjnih efekata i nižeg stepena dokaza o koristi (uključujući nefroprotekciju) u odnosu na druge, etablirane terapijske linije¹⁰. Kontraindikovano je kombinovanje direktnih inhibitora renina i ACE inhibitora ili sartana zbog rizika od hipotenzije, bubrežne disfunkcije, hipokalemije i KV događaja¹¹.

Angiotenzin II (Ang II) doprinosi razvoju i održavanju hipertenzije putem vazokonstrukcije, stimulisanja sinteze aldosterona i antidiuretskog hormona, kao i aktivacije simpatičkog nervnog sistema¹². Pored toga, Ang II na nivou bubrega indukuje inflamatorne procese, mitogenezu, migraciju i apoptozu renalnih ćelija¹³. Opisane sistemске i renalne biološke efekte, Ang II ostvaruje aktivacijom angiotenzinskih receptora tipa 1 (AT1). Blokodom AT1 receptora, sartani smanjuju sistemski krvni pritisak, ali se dodatno suprotstavljaju negativnim efektima Ang II na nivou bubrega, popravljajući perfuziju i smanjujući hipoksiju bubrega¹⁴. S obzirom na to da Ang II vrši vazokonstrukciju i aferentne i eferentne arteriole, terapija sartanima dilatira obe arteriole¹³. Međutim, kod bolesnika sa postojećom bolešću glomerula, aferentne arteriole su već dilatirane kako bi se povećao intraglomerulski pritisak i time održala glomerulska filtracija; u tim okolnostima, blokiranje AT1 receptora sartanima dominantno dovodi do dilatacija eferentne arteriole¹⁵.

Pored AT1 receptora, Ang II aktivira i AT2 receptore na koje sartani ne deluju, a čija uloga nije u potpunosti razjašnjena. Moguće je da se AT2 receptori suprotstavljaju efektima AT1 receptora, jer se njihovom aktivacijom stimuliše sinteza azotnog oksida i tkivnog bradikinin koji imaju povoljne efekte¹⁶.

ACE inhibitori blokiraju enzim (konvertazu) koji je ključan za sintezu Ang II, ali se usputno stvaraju veće količine bradikinin koji se povezuju sa pojavom suvog kašlja. Nasuprot ACE inhibitorima, blokada AT1 receptora sartanima ne utiče na akumulaciju bradikinin, te su se inicijalno sartani propisivali bolesnicima koji zbog kašlja nisu tolerisali ACE inhibitore. Iako je jačina dokaza još uvek na strani ACE inhibitora¹⁷, rezultati „sartanskih“ studija su pokazali da su AT1 blokatori u mnogim aspektima KV protekcije ravnopravni sa ACE inhibitorima i da se ne moraju smatrati lekovima rezervisanim za bolesnike koji kašlju nakon primene ACE inhibitora. Najvažnije farmakokinetske karakteristike najčešće korišćenih sartana prikazane su u Tabeli 1^{18, 19}.

Među sartanima povoljni efekti na mikroalbuminuriju zabeleženi su u studijama koje su ispitivale losartan^{20, 21, 22}, valsartan²³, telmisartan²⁴, kandesartan²⁵, olmesartan²⁶ i irbesartan²⁷. U nekim studijama bolesnici su imali i dijabetes melitus, dok su u nekim bili normotenzivni^{20, 21, 27}. U poređenju sa placebo, losartan je kod bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom u RENAAL studiji smanjivao incidenciju dupliranja serumskog kreatinina, proteinurije i pojave terminalne bubrežne slabosti za oko 30%²⁸. Povoljni renalni efekti,

Tabela 1. Farmakokinetičke karakteristike najpropisivanijih sartana (modifikovano prema referencama 18 i 19).

Lek	Raspon doza (mg)	Eliminacija (feces/urin)	Tmaks (h)	Poluživot (h)
Losartan	25–100	60/35	1 (3–4)	2 (6–9)
Valsartan	80–320	83/13	2	6
Telmisartan	20–80	98% feces	1	24
Irbesartan	150–300	80/20	1–2	11–15
Olmesartan	10–40	60/40	1,4–2,8	13
Kandesartan	8–32	67/33	3–5	9–12

bezbednost i dobra podnošljivost pokazani su i za druge sartane^{29, 30, 31}. Signal za opreznost primećen je u ROADMAP studiji, u kojoj je zabeležena viša stopa fatalnih KV događaja među bolesnicima sa koronarnom bolešću i dijabetes melitusom lečenih olmesartanom u poređenju sa placebom²⁶. Ovakva povezanost nije uočena u drugim studijama sa sartanima, a dovođena je u vezu sa jakim antihipertenzivnim dejstvom olmesartana³².

U metaanalizi Palmera i saradnika sartani su bili najefikasnija grupa antihipertenziva u prevenciji terminalne bubrežne slabosti kod bolesnika sa dijabetes melitusom i bolestima bubrega³³.

I dok hiperurikemija može biti pogoršana primenom određenih grupa antihipertenziva (tijazidnih diuretika i diuretika Henleove petlje)³⁴, sartani mogu smanjiti koncentraciju urata u krvi inhibicijom renalnog transportera za urate (URAT1)³⁵. Međutim, efekat sartana na koncentraciju urata u krvi nije klasni, već postoje značajne razlike među pripadnicima ove grupe. I dok losartan povećava ekskreciju i time smanjuje koncentraciju urata u krvi i kod zdravih i kod hipertenzivnih osoba, primećeno je da kandesartan i olmesartan mogu povećati nivo urata u krvi^{25, 36}. Kod bolesnika sa novootkrivenim gihtom, valsartan je povećavao nivo urata i kalijuma u krvi³⁷, dok je irbesartan smanjivao koncentraciju urata u krvi, ali samo kod bolesnika sa inicijalno povišenim vrednostima urata³⁸. Telmisartan pokazuje klinički neutralan efekat na serumske koncentracije urata³¹.

Nakon što je primećena mogućnost postojanja rezidualne mikroalbuminurije nakon pojedinačne primene ACE inhibitora i sartana, testirana je efikasnost i bezbednost istovremene, kombinovane primene ove dve grupe lekova kod visoko rizičnih bolesnika. U randomizovanoj, ONTARGET studiji, upoređeni su efekti pojedinačne primene telmisartana i ramiprila u odnosu na istovremenu primenu telmisartana i ramiprila kod bolesnika sa aterosklerotskom bolešću ili sa dijabetes melitusom i oštećenjem ciljnih organa³⁹. Sve tri grupe bolesnika imale su sličnu stopu KV događaja na kraju studije. Međutim, bolesnici lečeni kombinacijom ACE inhibitora i sartana bili su češće hipotenzivni, imali su veću

stopu bubrežne disfunkcije i hiperkalemije nego oni lečeni monoterapijom. Slični rezultati su dobijeni i u NEPHRON-D studiji, u kojoj je testirana bezbednost i efikasnost kombinacije losartana i lizinopрила kod bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom⁴⁰. Dualna RAAS blokada bila je udružena sa većom stopom hiperkalemije i bubrežne disfunkcije, a bila je bez efekta na smanjenje mortaliteta i KV događaja⁴⁰.

Na osnovu rezultata navedenih studija, postalo je jasno da koncept „što veća RAAS blokada – tim veća KV i renalna korist“ ne važi na polju nefro i kardio protekcije, već da se prilikom lečenja hipertenzije i nefropatije mora napraviti izbor između ACE inhibitora i sartana.

Sistematski pregled koji je uključio 9 randomizovanih studija sa preko 11.000 hipertenzivnih bolesnika nije utvrdio značajne razlike u ukupnom mortalitetu i KV ishodima između ACE inhibitora i sartana⁴¹, iako je ekstrapolacija rezultata za sartane bila ograničena zbog nedostatka placebom kontrolisanih studija.

U skorašnjoj, multinacionalnoj kohortnoj studiji, nije bilo razlike između ACE inhibitora i sartana u pogledu stope akutnog infarkta miokarda, srčane slabosti, moždanog udara i kompozitnih KV događaja. S druge strane, terapija sartanima bila je značajno ređe udružena sa rizikom angioedema, kašlja, pankreatitisa i gastrointestinalnih krvarenja⁴².

Na polju nefroprotekcije u esencijalnoj hipertenziji, metaanaliza 17 randomizovanih studija sa nešto manje od 18.000 bolesnika pokazala je da su ACE inhibitori i sartani imali sličnu efikasnost u pogledu smanjenja urinarne ekskrecije proteina⁴³.

Kod bolesnika sa dijabetes melitusom i albuminurijom, metaanaliza 26 studija (20 sa ACE inhibitorima i 6 sa sartanima) nije pokazala smanjenja mortaliteta i KV ishoda ni sa jednom grupom RAAS blokatora. U pogledu renalnih ishoda, sartani su smanjivali rizik terminalne bubrežne slabosti za 23%, dok takav efekat nije bio zabeležen za ACE inhibitore. Obe grupe lekova smanjivale su mikroalbuminuriju i rizik dupliranja serumskog kreatinina⁴⁴.

Kod bolesnika sa hroničnom bolešću bubrega, metaanaliza 119 randomizovanih studija je pokazala smanjenje rizika od bubrežne slabosti i velikih KV događaja i za ACE inhibitore i za sartane, uz superiornost ACE inhibitora u obe kategorije⁴⁵. S kliničke tačke gledišta, primena bilo kog RAAS blokatora u ovoj populaciji bolesnika može dovesti do značajne hiperkalemije, te se primena antagonista aldosterona generalno ne preporučuje, dok se uz primenu ACE inhibitora ili sartana vrednosti serumskog kalijuma redovno prate⁴⁶.

Pored toga, kod bolesnika sa bubrežnom slabošću treba voditi računa i o putevima eliminacije antihipertenziva

kako bi se smanjio rizik akumulacije i hipotenzije. Većina ACE inhibitora, sa izuzetkom fosinopрила i trandolapрила, se dominantno izlučuje preko bubrega, dok većina sartana ima dvojni ili dominantno hepatobilijarnu eliminaciju^{18, 19, 47}.

Na kraju, ciljne vrednosti krvnog pritiska, posebno kod bolesnika sa postojećim oštećenjem bubrežne funkcije, najčešće se ne mogu postići monoterapijom sartanima ili ACE inhibitorima, već je potrebno uključivanje lekova iz drugih grupa, najčešće kalcijumskih antagonista i diuretika.

Zaključak

Lečenje hipertenzije neizostavno uključuje procenu i praćenje bubrežne funkcije, kao i procenu komorbiditeta (u prvom redu dijabetes melitusa) koji nose rizik za oštećenje bubrežne funkcije. Sartani i ACE inhibitori su lekovi prve linije za nefroprotekciju kod bolesnika sa rizikom od oštećenja bubrežne funkcije, odnosno za usporavanje razvoja bubrežne slabosti kod bolesnika sa već postojećom bubrežnom disfunkcijom. Kod bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom, nefroprotektivno dejstvo sartana je nezavisno od antihipertenzivnog efekta. Kombinovanje sartana i ACE inhibitora je kontraindikovano jer ne dovodi do smanjenja mortaliteta i KV događaja, a povećava rizik od pojave hipotenzije, hiperkalemije i neželjenih renalnih ishoda.

Abstract

Arterial hypertension can be both a cause and a consequence of renal dysfunction. Assessment of the existence of impaired renal function, determination of serum creatinine and urate, as well as the ratio of albumin and creatinine in urine, is an integral part of the diagnostic algorithm for patients with arterial hypertension. The main postulates for the treatment of hypertension in patients with renal dysfunction, regardless of the presence of diabetes mellitus, include good control of blood pressure and reduction of proteinuria. Attenuation of the renin-angiotensin-aldosterone system by angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor type 1 blockers (sartans) slows renal impairment in diabetic and hypertensive nephropathy. However, their simultaneous use is contraindicated, because it does not lead to a reduction in cardiovascular mortality and morbidity, and increases the risk of hypotension, hyperkalemia and adverse renal outcomes. In this review article, we summarize in a practical way the most important aspects of early detection and treatment of renal damage in patients with hypertension, with special emphasis on the importance of nephroprotective effects of sartan.

Keywords: arterial hypertension, sartans, nephroprotection, microalbuminuria

Literatura

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
2. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet*. 2001;357(9268):1601-8.
3. Ruilope LM, Rodicio JL. The kidney in arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 1:50-2.
4. Mallat SG, Al Kattar S, Tanius BY, Jurjus A. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(10):74.
5. Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertens Suppl*. 1996;14(2):S89-93; discussion S93-4.
6. Crews DC, Plantinga LC, Miller ER 3rd, Saran R, Hedgeman E, Saydah SH, et al; Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. *Hypertension*. 2010;55(5):1102-9.

7. Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, Scaduto E, Geraci G, Altieri D, et al. Subclinical Kidney Damage in Hypertensive Patients: A Renal Window Opened on the Cardiovascular System. Focus on Microalbuminuria. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:279-306.
8. Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies. *J Hypertens.* 1998;16(12 Pt 2):2091-100.
9. Ogawa S, Mori T, Nako K, Kato T, Takeuchi K, Ito S. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy. *Hypertension.* 2006;47(4):699-705.
10. Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. Aliskiren in patients with diabetes: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(2):140-6.
11. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2204-13.
12. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev.* 2007; 59:251-87.
13. Navar LG, Inscho EW, Majid SA, Imig JD, Harrison-Bernard LM, Mitchell KD. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev.* 1996; 76:425-536.
14. Ito S. Cardiorenal connection in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2012; 16:8-16.
15. Imanishi M, Yoshioka K, Konishi Y, Okumura M, Okada N, Sato T, et al. Glomerular hypertension as one cause of albuminuria in type II diabetic patients. *Diabetologia.* 1999;42(8):999-1005.
16. Nagai Y, Yao L, Kobori H, Miyata K, Ozawa Y, Miyatake A, et al. Temporary angiotensin II blockade at the prediabetic stage attenuates the development of renal injury in type 2 diabetic rats. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(3):703-11.
17. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res.* 2015;116(6):960-75.
18. Elder Dalpoas S, Samal L, Pham PA. ARBs. *Johns Hopkins Diabetes Guide.* 2017. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_Diabetes_Guide/547012/all/ARBs. Accessed February 6, 2022.
19. Del Fiorentino A, Cianchetti S, Celi A, Dell'Omo G, Pedrinelli R. The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):233-42.
20. Zandbergen AA, Baggen MG, Lamberts SW, Bootsma AH, de Zeeuw D, Ouwendijk RJ. Effect of losartan on microalbuminuria in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):90-6.
21. Agha A, Amer W, Anwar E, Bashir K. Reduction of microalbuminuria by using losartan in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(3):429-35.
22. Lozano JV, Llisterri JL, Aznar J, Redon J; Spanish Working Group. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 1:85-9.
23. Viberti G, Wheelton NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation.* 2002;106(6):672-8.
24. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al; INNOVATION Study Group. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res.* 2008;31(4):657-64.
25. Rayner BL, Trinder YA, Baines D, Isaacs S, Opie LH. Effect of losartan versus candesartan on uric acid, renal function, and fibrinogen in patients with hypertension and hyperuricemia associated with diuretics. *Am J Hypertens.* 2006;19(2):208-13.
26. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;364(10):907-17.
27. Cetinkalp SS, Karadeniz MM, Erdogan MA, Ozgen GA, Yilmaz CO. Short-term effects of irbesartan treatment on microalbuminuria in patients with normotensive type 2 diabetes. *Saudi Med J.* 2008;29(10):1414-8.
28. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-9.
29. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-60.
30. Yasuda T, Endoh M, Suzuki D, Yoshimura A, Ideura T, Tamura K, et al; KVT Study Group. Effects of valsartan on progression of kidney disease in Japanese hypertensive patients with advanced, predialysis, chronic kidney disease: Kanagawa Valsartan Trial (KVT). *Hypertens Res.* 2013;36(3):240-6.
31. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto SN, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Effects of telmisartan on proteinuria or albuminuria: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1443-9.
32. Hamamoto Y, Koshiyama H. ROADMAP and ORIENTAL Trials: the Re-emergence of J-Curve Ghost? *Jpn Clin Med.* 2012;2:25-8.
33. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015;385(9982):2047-56.
34. Hainer BL, Matheson E, Wilkes RT. Diagnosis, treatment, and prevention of gout. *Am Fam Physician.* 2014;90(12):831-6.
35. Iwanaga T, Sato M, Maeda T, Ogihara T, Tamai I. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;320(1):211-7.
36. Dézsi CA. The different therapeutic choices with ARBs. Which one to give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(4):255-66.
37. Bahnassi A, Abuirmeileh A, Abuirmeileh A. The hypotensive and uricosuric effect of valsartan compared to losartan in gout patients. *J Health Spec* 2016;4:52-5.
38. Nakamura M, Sasai N, Hisatome I, Ichida K. Effects of irbesartan on serum uric acid levels in patients with hypertension and diabetes. *Clin Pharmacol.* 2014;6:79-86.
39. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
40. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1892-903.
41. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(8):CD009096.
42. Chen R, Suchard MA, Krumholz HM, Schuemie MJ, Shea S, Duke J, et al. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. *Hypertension.* 2021;78(3):591-603.
43. Xu R, Sun S, Huo Y, Yun L, Huang S, Li G, et al. Effects of ACEIs Versus ARBs on Proteinuria or Albuminuria in Primary Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(39):e1560.
44. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(3):768-79.
45. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(5):728-41.
46. Bakris GL. Protecting renal function in the hypertensive patient: clinical guidelines. *Am J Hypertens.* 2005;18(4 Pt 2):1125-1195.
47. Hoyer J, Schulte KL, Lenz T. Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure. *Clin Pharmacokinet.* 1993;24(3):230-54.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 10. 02. 2022.

Prihvaćeno: 21. 04. 2022.

Onlajn: 30. 06. 2022.