

# 雙重腎素-血管張力素-醛固酮系統阻斷劑在心血管及腎臟疾病的角色

李弘昊<sup>1</sup> 李文賢<sup>1</sup> 許柏超<sup>1,2</sup> 朱俊源<sup>1</sup> 蘇河名<sup>1,2</sup>  
林宗憲<sup>1,2</sup> 溫文才<sup>1,2</sup> 賴文德<sup>1,2</sup> 許勝雄<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 心臟血管內科

<sup>2</sup> 高雄醫學大學醫學院 內科學科

## 摘要

心血管及腎臟疾病的病理機轉可以用 cardiorenovascular continuum 的模型來解釋，它的過程包含從危險因子的暴露到內皮細胞功能不良、動脈粥狀硬化、心室肥大、白蛋白尿、心肌梗塞、到最終的心臟及腎臟衰竭。腎素-血管張力素-醛固酮系統在每一個步驟都扮演關鍵的角色，因此它的阻斷劑理當能反轉或改善疾病的進展。然而，各個阻斷劑都有本身的缺陷，因此合併使用多個不同機轉的阻斷劑理論上可以達到更完全地抑制效果。這個議題在過去十年已經被熱烈地討論，且某些研究報告是有好處的。然而，最近的資料卻對這種合併不同機轉藥物的複方治療的效果和安全性提出質疑。RESOLVD、Val HeFT、CHARM-added 研究顯示合併 ACEI 加 ARB 的治療在心臟衰竭的患者可以改善某些臨床預後，但在 VALLIANT 研究卻發現在心肌梗塞後併發心臟衰竭的患者使用 ACEI 加 ARB 並沒有益處，ONTARGET 研究也發現在心血管疾病高危險群使用 ACEI 加 ARB 並沒有改善心血管及腎臟的預後。此外，大部分的研究都發現這樣處方會增加高血鉀的風險。RALES 和 EPHEsus 研究顯示在收縮性心臟衰竭患者給予標準的藥物治療後，加上醛固酮拮抗劑可以改善心臟衰竭住院及死亡的風險。最後，腎素直接抑制劑為新的治療的選擇，可惜最近的研究結果令人失望，它的臨床效果也還未被建立。總結來說，合併多種不同腎素-血管張力素-醛固酮系統阻斷劑的複方治療目前不建議常規地使用，除非患者的心臟衰竭在標準藥物治療後症狀仍未改善，這時使用雙重藥物治療或許可以改善某些心臟衰竭的臨床預後。

**關鍵詞：**腎素-血管張力素-醛固酮系統阻斷劑 (Renin-angiotensin-aldosterone system blockade)

心血管疾病 (Cardiovascular diseases)

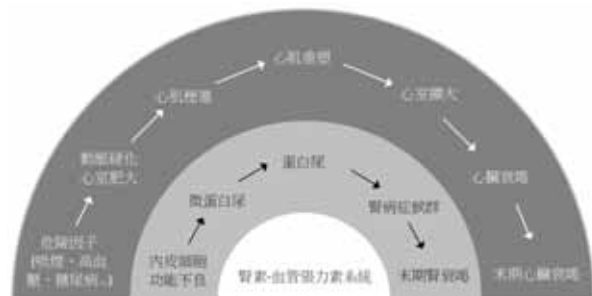
腎臟疾病 (Renal disease)

### 前言

心血管疾病、腎臟病、腦血管疾病的病理機轉可以用cardiorenovascular continuum的觀念來解釋(圖一)<sup>1</sup>，它是一個連續的過程，從危險因子的暴露引發內皮細胞功能不良、動脈粥狀硬化、心室肥大、白蛋白尿，臨床上的表現包括心肌梗塞、中風、腎功能不全，到最終演變成末期心臟衰竭及腎衰竭。在這個疾病進展的過程中，腎素-血管張力素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)有著關鍵的影響，因此理論上若能阻斷RAAS應能避免疾病的進展。過去已經有相當多的研究證實使用各種RAAS阻斷劑能改善患者在心血管及腎臟的預後，但因作用的機轉不同而有各別的缺陷，因此合併使用多種不同機轉的RAAS阻斷劑理論上可以達到更完全地抑制效果，這在過去十年間曾被熱烈的討論研究過，也曾經被寫入臨床指引中<sup>2</sup>，但隨著近幾年新的研究報告發現，這樣的組合在心血管及腎臟方面的預後及副作用方面是有爭議的。本篇主要是回顧過去關於合併不同種類RAAS阻斷劑的研究，來探討它們對於心血管及腎臟方面的預後，以及可能的副作用。

#### 一、腎素-血管張力素-醛固酮系統

肝臟合成的血管張力素原(Angiotensinogen)經由腎素(Renin)蛋白酶催化形成血管張力素I(angiotensin I)，血管張力素I本身是沒有生物活性的，它必需經由血管張力素I轉化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)或凝乳酶(chymases)催化為血管張力素II(angiotensin II)

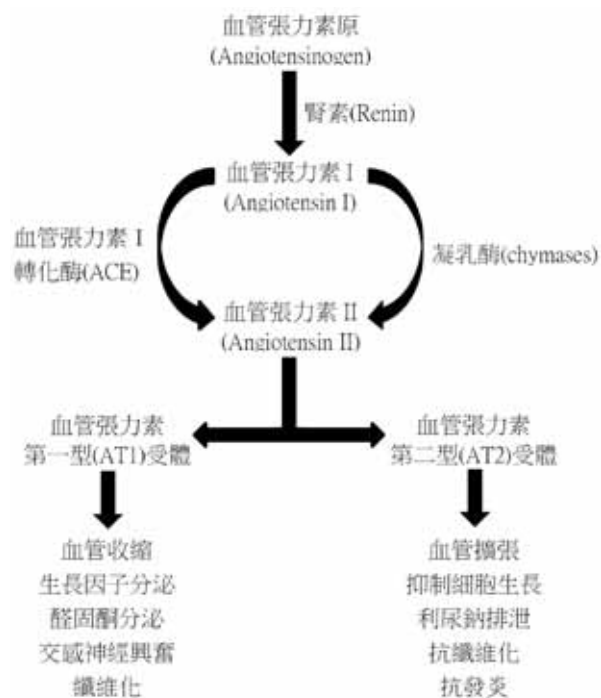


圖一：Cardiorenovascular continuum。

才具有生物活性，血管張力素II可以和細胞表面的血管張力素第一型(AT1)或第二型(AT2)受體結合產生不同的生理作用，其中AT1受體可以刺激生長因子、醛固酮(Aldosterone)分泌、交感神經興奮、組織纖維化、以及血管收縮；而AT2受體的作用則與AT1拮抗，主要是血管擴張、抗纖維化及抗發炎的反應(圖二)。

#### 二、作用在腎素-血管張力素-醛固酮系統的藥物治療

過去已有許多研究顯示血管張力素轉化酶抑制劑(angiotensin-converting enzyme, ACEI)及血管張力素受體阻斷劑(angiotensin receptor blockers, ARB)都能改善內皮細胞功能不全及動脈粥狀硬化，進而降低心血管及腎臟疾病的風險，包括HOPE、EUROPA、LIFE、OPTIMAAL、IRMA-2、MARVAL等研究<sup>3-8</sup>。ACEI藉由抑制血管張力素I轉化酶而減少血管張力素II的生成，此外ACEI可以增加血液中一氧化氮和bradykinin含量而促進血管擴張，但ACEI的長期使用會產生血管張力素II脫逃現象(angiotensin escape phenomenon)<sup>9</sup>，也就是血



圖二：腎素-血管張力素-醛固酮系統。

管張力素I會經由其它蛋白酶(例如凝乳酶)來產生血管張力素II,因此減低ACEI的效果。ARB可以選擇性地作用在AT1受體而保留AT2受體活性,因此更能有效地抑制血管張力素II作用在AT1所產生的不良作用,此外ARB並不會造成因bradykinin累積而產生的副作用(乾咳),但ARB也因此缺少了一氧化氮和bradykinin所帶來的好處。

醛固酮作用在遠端腎小管和集尿管而增加水分及鈉離子的再吸收,造成體液增加及血壓上昇,醛固酮也會影響心臟的重塑(remodeling)過程,因此醛固酮的拮抗劑也是理想保護心臟的RAAS阻斷劑。

腎素直接抑制劑(direct renin inhibitor, DRI)藉由抑制RAAS上游的腎素及降低血漿腎素活性(plasma renin activity)來抑制RAAS作用,其第一個成功上市的藥品為Aliskiren(Rasilez®),其在降低血壓的效果與ACEI及ARB不相上下,雖然aliskiren可以直接抑制在RAAS上游的腎素活性,但反而會造成腎素原(pro-renin)及其受體迴饋性的增加,是否會造成不良的作用是值得注意的,因此DRI對於心血管疾病的預後仍需更多的研究證據<sup>10,11</sup>。

### 三、雙重腎素-血管張力素-醛固酮系統阻斷劑

各個RAAS阻斷劑雖能作用在不同階段,但它們也有各自的限制,例如ACEI會因為脫逃現象使得血管張力素II上昇,而ARB缺少增加一氧化氮的益處。因此理論上合併兩種RAAS阻斷劑應能達到更完全地抑制效果。

根據統計,在美國約有200,000個患者在使用雙重RAAS阻斷劑,其中大部分是使用ACEI加ARB(70%),其次依序是使用兩種ACEI(15%)、ACEI或ARB加DRI(8%)、兩種ARB(5%)<sup>12</sup>。另外,根據跨國性的CORONA研究,臨床上有3%的心衰竭患者會使用到ACEI加ARB<sup>13</sup>。可惜台灣地區並沒有相關的統計資料。

#### (一)合併ACEI及ARB的複方治療

##### 1. 心血管疾病

過去已經有研究顯示複方治療比單方藥物更能降低血壓,但對於心血管疾病的預後卻

有不一致的結果。

1999年發表的RESOLVD研究是第一個證實合併ACEI和ARB好處的,它的結果顯示合併ACEI和ARB可以改善心臟衰竭患者的心臟重塑,包括左心室射出率、左心室收縮及舒張容積、腦鈉肽(brain natriuretic peptide, BNP)<sup>14</sup>。

2001年發表的Val HeFT研究為一個雙盲、隨機、安慰劑對照研究,對象為5,010位心臟衰竭的患者且已接受標準藥物治療(其中93%使用ACEI),結果顯示加上valsartan可以降低心臟衰竭住院率達27.5%,但對心血管疾病死亡率或總死亡率沒有影響。此外,研究也發現合併乙型交感神經阻斷劑、ACEI、ARB的三合一治療反而會增加死亡率<sup>15</sup>。

2003年發表的CHARM-Added研究為一個雙盲、隨機、安慰劑對照研究,研究對象為2,548位有心臟衰竭(紐約心臟學會(NYHA)功能分類第2至4級併左心室射出率小於40%)且已在使用ACEI的患者,結果顯示加上candesartan能改善主要終點(心血管疾病的死亡率及心臟衰竭的住院率)(風險比0.85, p=0.011)。與Val HeFT研究不同的是,它發現乙型交感神經阻斷劑、ACEI、ARB的三合一治療也能改善主要終點。但研究也發現ACEI加上candesartan組有較多的高血鉀及血清肌肝酸上昇<sup>16</sup>。

2003年的VALLIANT研究收集了14,703位發生心肌梗塞後併發左心室收縮功能不良或心臟衰竭的患者,以雙盲、隨機的方式分成三組,分別給予valsartan、captopril、合併captopril及valsartan的複方藥物,結果顯示在主要終點(總死亡率)及次要終點(心血管疾病的死亡率、再次心肌梗塞、心臟衰竭住院率)三組效果是一樣的,但使用合併captopril及valsartan的複方藥物組明顯地有較高的藥物不良事件(低血壓及血清肌肝酸上昇)<sup>17</sup>。

2008年發表的ONTARGET研究對象為25,620位年齡超過55歲、心血管疾病高危險群(糖尿病、動脈粥狀硬化血管疾病)患者,隨機分配給予ramipril(每日10毫克)、telmisartan(每日80毫克)、合併ramipril及telmisartan的複方藥物,在心血管的主要終點(心血管疾病的死



亡率、心肌梗塞、腦中風、心臟衰竭住院率)方面,併用ACEI和ARB的複方藥物並未優於單方藥物,反而會增加低血壓、高血鉀、腎衰竭的不良反應<sup>18</sup>。

以上這些結果的不一致有部份來自於研究族群各自不同,因此我們在使用合併ACEI及ARB的複方治療也要注意患者的特性。

## 2. 腎臟疾病

過去有些研究發現合併ACEI和ARB的治療可以減少腎臟疾病的發生和進展以及蛋白尿<sup>19,20</sup>,但2008年Lakhdar<sup>21</sup>等人所做的一篇整合分析包括了九個臨床實驗共18,160位心臟衰竭的患者,一組使用ACEI、一組使用ACEI加ARB複方治療,結果發現使用ACEI加ARB複方治療該組有較多不良反應,包括有症狀的低血壓、高血鉀、腎臟衰竭(相對風險=1.27, 95%信賴區間:1.15~1.40;  $p < 0.00001$ )<sup>21</sup>。

ONTARGET研究在腎臟的主要終點包括任何血液透析、血清肌酐兩倍上升、以及死亡。在平均追蹤56個月後,雖然合併ramipril及telmisartan的複方藥物比單一藥物可以改善蛋白尿,但腎臟的主要終點卻是明顯增加(14.5%; 風險比1.09, 1.01-1.18,  $p=0.037$ ),而在ramipril組(13.5%)及telmisartan組(13.4%)則是差不多的<sup>22</sup>。

2013年發表VA NEPHRON-D研究因安全顧慮而提前結束,對象為1,448位巨量白蛋白尿的第二型糖尿病患者,先給予losartan,之後再加上lisinopril或安慰劑,結果發現複方治療不但無法改善腎臟的主要終點(腎絲球濾過率下降、末期腎臟病、死亡)(風險比:0.88, 0.70-1.12,  $p=0.30$ ),反而會增加高血鉀和急性腎損傷<sup>23</sup>。

## (二) 合併醛固酮拮抗劑的複方治療

早在1999年發表的RALES研究顯示,對於有嚴重心臟衰竭(紐約心臟學會功能分類第2至4級及左心室射出率小於35%)且已接受標準藥物治療(其中94.5%有使用ACEI)的患者,加上spironolactone(每日25毫克)可以改善心臟衰竭住院率及死亡率達30%<sup>24</sup>。在RALES研究發表後,spironolactone的使用率有顯著地上昇,但同時也增加高血鉀的風險,特別在有腎功能

不全或同時使用有高血鉀副作用藥物(如ACEI)的患者<sup>25</sup>。

另一個EPHESUS研究針對的心肌梗塞後產生心臟衰竭(左心室射出率小於40%)的患者,其中86%的患者有使用ACEI或ARB,加上eplerenone可以改善患者的死亡率(15%)或心臟衰竭住院率(23%),特別在心肌梗塞後早期使用及左心室射出率較差的患者幫助更大。但同樣的,也會增加高血鉀的機率(5.5%比3.9%,  $p < 0.001$ )。

而對於正常收縮功能的心臟衰竭的患者,Aldo DHF研究對象為紐約心臟學會功能分類第2至3級、左心室射出率超過50%但有舒張功能異常的患者,其中77%的患者已有使用ACEI或ARB,結果顯示加上spironolactone雖能改善左心室的舒張功能,但對於患者的運動能力、症狀、生活品質並沒有幫助<sup>26</sup>,但Aldo DHF研究並沒有針對併發症及死亡率做統計。2014年發表的TOPCAT研究為為一個雙盲、隨機、安慰劑對照研究,研究對象為3,445位左心室射出率超過45%的心臟衰竭患者,其中84%的患者已有使用ACEI或ARB,加上spironolactone並未顯著改善主要終點(心血管原因所致死亡、心跳停止未遂、心衰竭所致住院),對主要終點的次分析也只有意義的減少17%的心衰竭住院率,對另外兩項仍無統計學上的差異,並且如預期的會增加腎衰竭及高血鉀的機率<sup>27</sup>。

## (三) 合併腎素直接抑制劑的複方治療

Aliskiren與其他作用在RAAS的藥物如ACEI、ARB、利尿劑不同的是,它並不會因為迴饋機制而刺激血漿腎素活性的上昇。Aliskiren能顯著降低血漿腎素活性,甚至將它與ACEI、ARB、利尿劑任一併用還是能降低血漿腎素活性<sup>28-30</sup>,而血漿腎素活性已被證實和心血管疾病相關的併發症及死亡率有關<sup>31</sup>。因此合併使用aliskiren加上ACEI或ARB理論上應該有互補的效果。

第一個證實aliskiren在心臟衰竭可能有效果的為2008年發表的ALOFT研究,對象為302位患有紐約心臟學會功能分類第2至4級心臟衰竭的病人,平均左心室射出率為31%,他們都已

經在使用ACEI (或ARB)及乙型交感神經阻斷劑，在給予aliskiren (每日150毫克)三個月後，血清中BNP、NT-proBNP及尿液中醛固酮都顯著下降，而且它發現加上aliskiren並不會增加低血壓、高血鉀、腎衰竭的機率<sup>32</sup>。

AVOID研究合併使用DRI及ARB對糖尿病腎病變的影響<sup>33</sup>。其為一個雙盲、隨機、安慰劑對照研究，研究對象為599位有高血壓、第二型糖尿病及腎病變的患者，在給予losartan (每日100毫克)及適當的降壓藥物後，患者隨機給予aliskiren或安慰劑，aliskiren前三個月先給予每日150毫克，後三個月再上調至300毫克，六個月後分析患者的尿液白蛋白(urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR)、血壓及副作用。結果顯示加上aliskiren並不會顯著下降血壓(下降2/1毫米汞柱,  $p=0.08$ )。但在尿液白蛋白方面，aliskiren顯著地下降UACR達18%，而安慰劑反而增加UACR達2% ( $p<0.001$ )；若比較UACR下降50%以上的達標率，aliskiren也明顯比安慰劑好(24.7%比12.5%， $p<0.001$ )。在副作用方面，整體不良反應、嚴重不良反應的發生率上，aliskiren與安慰劑沒有差異；通報高血鉀事件在aliskiren有5%，在安慰劑則為5.7%；但在血液檢驗追蹤時，aliskiren似乎有比較高的比率出現嚴重高血鉀(超過6毫當量/公升)，雖然未達統計學上的意義(4.7%比1.7%， $p=0.06$ )。因此由AVOID研究我們得知併用aliskiren及losartan比單用losartan能顯著下降尿液白蛋白，而且這並非因為血壓下降之故，意味著aliskiren本身就有腎臟保護的效果，且併用aliskiren及losartan安全性是可接受的。

但到了2011年發表的ASPIRE研究卻發現，在心肌梗塞後併發心臟衰竭的患者，在使用ACEI (或ARB)及乙型交感神經阻斷劑後，加上aliskiren並不會改善心肌重塑、死亡率、心臟衰竭住院率，反而會增加不良反應事件，包括低血壓、高血鉀、腎衰竭<sup>34</sup>。

2012年發表的Altitude研究也發現對於高風險的糖尿病及腎臟病患者，在給予ACEI (或ARB)及乙型交感神經阻斷劑後，加上使用aliskiren後，雖然可以降低血壓及蛋白尿，但在

心血管及腎臟的主要終點並未獲得改善，同樣也會增加不良反應，包括低血壓、高血鉀<sup>35</sup>。

最近，ASTRONAUT研究的結果也另人失望，aliskiren用在有急性心臟衰竭且已經接受標準治療(84.2%使用ACEI或ARB、57%使用醛固酮拮抗劑)的患者身上，並無法改善死亡率及再住院率<sup>36</sup>。對於慢性心臟衰竭病人的ATMOSPHERE研究，目前仍在進行中<sup>37</sup>。

## 討 論

理論上，使用兩種不同機轉的藥物能更有效地抑制腎素-血管張力素-醛固酮系統，而改善內皮細胞功能不全、動脈粥狀硬化、心臟重塑、白蛋白尿等併發症，尤其在糖尿病、心肌梗塞後、腎臟及心臟衰竭的患者，他們的RAAS都被過度活化。

雖然過去有些研究發現雙重RAAS阻斷劑對心臟或腎臟方面的預後是有幫助的。但最近許多研究卻發現雙重RAAS阻斷劑在心臟或腎臟的臨床效果似乎並沒有明顯優於單一藥物來得好，且會增加副作用的機會，包括高血鉀、低血壓、腎衰竭。合併使用ACEI、ARB、aliskiren任兩種RAAS阻斷劑雖能改善部分的替代終點(surrogate endpoint)，如左心至肥大及蛋白尿，但無法改善心血管及腎臟的主要終點(包括死亡率)，且會增加腎衰竭及高血鉀等副作用。惟一例外的是醛固酮拮抗劑，依目前的研究結果，它和ACEI或ARB合併使用能改善收縮性心臟衰竭患者的預後，但仍需注意高血鉀的風險，且適應症需符合原始研究的納入條件。

最近由Makani等人所發表的一篇整合分析，比較雙重和單一腎素-血管張力素系統阻斷劑(包括aliskiren、ACEI、ARB)的效果和安全性，包含了33篇隨機對照研究、共68,405患者，結果顯示合併使用兩種藥物並不能改善總死亡率及心血管疾病死亡率，雖能降低18%的心臟衰竭住院率，但明顯地增加高血鉀(55%)、低血壓(66%)、腎衰竭(41%)、因副作用停藥(27%)的機率<sup>38</sup>。歐洲心臟學會在2013年高血壓指引也不建議使用雙重腎素-血管張力素系統阻

斷劑，且將其列為class III (證據等級A)的適應症<sup>39</sup>。

總結來說，我們不建議常規地使用雙重RAAS阻斷劑，尤其是在慢性腎病變的患者，因為這個族群都有較高的機會出現藥物副作用，尤其是高血鉀。根據目前的臨床研究結果，除非患者有嚴重心臟衰竭且在使用傳統藥物治療(乙型交感神經阻斷劑及ACEI)後仍然無法有效控制症狀，根據CHARM-Added及ValHeFT研究，這種情況再加上ARB仍可以減少心衰竭的住院率。而ACEI或ARB加上醛固酮拮抗劑的合併治療可用在特定的收縮性心衰竭患者。

## 參考文獻

- Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121: 1244-63.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
- Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003; 107: 1284-90.
- Fox KM, Investigators EUtOrocewPiscAd. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Dickstein K, Kjeksus J, Group OSCotOS. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
- 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: 870-8.
- Vibert G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VSI. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
- van de Wal RM, Plokker HW, Lok DJ, et al. Determinants of increased angiotensin II levels in severe chronic heart failure patients despite ACE inhibition. *Int J Cardiol* 2006; 106: 367-72.
- Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens* 2007; 20: 587-97.
- Menard J, Azizi M. The difficult conception, birth and delivery of a renin inhibitor: controversies around aliskiren. *J Hypertens* 2007; 25: 1775-82.
- Messerli FH, Staessen JA, Zannad F. Of fads, fashion, surrogate endpoints and dual RAS blockade. *Eur Heart J* 2010; 31: 2205-8.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
- 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.
- Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
- Investigators O, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208-19.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
- Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail* 2008; 14: 181-8.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.



23. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892-903.
24. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
25. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
26. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 781-91.
27. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-92.
28. Messerli FH, Re RN. Do we need yet another blocker of the renin-angiotensin system? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1164-5.
29. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8: 190-8.
30. Epstein BJ. Aliskiren and valsartan combination therapy for the management of hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 711-22.
31. Yarows SA. Aliskiren/valsartan combination for the treatment of cardiovascular and renal diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 19-33.
32. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24.
33. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, Investigators AS. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
34. Solomon SD, Shin SH, Shah A, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodeling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2011; 32: 1227-34.
35. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204-13.
36. Gheorghiu M, Bohm M, Greene SJ, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 1125-35.
37. Krum H, Massie B, Abraham WT, et al. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failure (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 107-14.
38. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: f360.
39. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.

# The Role of Dual Renin-angiotensin-aldosterone System Blockade in Cardiovascular and Renal Diseases

Hung-Hao Lee<sup>1</sup>, Wen-Hsien Lee<sup>1</sup>, Po-Chao Hsu<sup>1,2</sup>, Chun-Yuan Chu<sup>1</sup>, Ho-Ming Su<sup>1,2</sup>,  
Tsung-Hsien Lin<sup>1,2</sup>, Wen-Chol Voon<sup>1,2</sup>, Wen-Ter Lai<sup>1,2</sup>, and Sheng-Hsiung Sheu<sup>1,2</sup>

*<sup>1</sup>Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Medical University Hospital;*

*<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, College of Medicine,  
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

The pathologic mechanism of cardiovascular and renal disease could be explained by the model of cardiorenovascular continuum. It comprises a process from exposure of risk factors to endothelial dysfunction, atherosclerosis, ventricular hypertrophy, albuminuria, myocardial infarction, and finally heart and renal failure. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a central role in all steps along this process. Therefore, its blockade could reasonably reverse or prevent disease progression. However, because individual blockade has their limitations, combination of drugs with different mechanisms could theoretically have more complete inhibition of RAAS. This issue has been discussed in the past decade and benefits have been reported in some studies. However, recent data has raised some controversies about the efficacy and safety of combination therapy. The RESOLVD, Val HeFT and CHARM-added studies have shown the combination of ACEI and ARB was associated with reduction of the morbidity in patients with heart failure. But the VALLIANT study did not find further benefit with ACEI and ARB in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. The ONTARGET study also failed to show combination benefit of ACEI and ARB in cardiovascular and renal outcome in patient with high cardiovascular risk. Besides, increased risk of hyperkalemia was reported in most studies. The RALES and EPHESUS studies have shown the addition of an aldosterone antagonist to standard heart failure therapy conferred powerful relative risk reductions for both morbidity and mortality in systolic heart failure patients. Finally, direct renin inhibitor, as a novel RAAS blockade, may provide additional therapeutic choice. However, the recent data were disappointing and its role has yet to be established. In conclusion, combined therapy with different RAAS blockade should not be routinely used. In patients with heart failure with incomplete neuroendocrine inhibition and refractory symptoms, dual therapy might benefit in certain end points. (J Intern Med Taiwan 2014; 25: 325-332)