

# Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v nefrologii

Věra Čertíková Chábová

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) se kromě hypertenze uplatňují v léčbě kardiálního selhání a snižování proteinurie u onemocnění ledvin. Systém renin-angiotenzin-aldosteron je však velmi komplexní a dnes jsou k dispozici další léky, které mají podobné účinky, například blokátory receptorů pro angiotenzin II. Tyto léky mají méně nežádoucích účinků, proto jsou v současné době preferovány. To nic nemění na faktu, že ACE inhibitory kromě snižování krevního tlaku zpomalují pokles glomerulární filtrace a snižují riziko kardiovaskulárních komplikací a mortalitu. Všechna doporučení pro léčbu hypertenze je stále považují za léky první volby.

**Klíčová slova:** renin-angiotenzin-aldosteronový systém, ACE inhibitory, hypertenze, chronické onemocnění ledvin.

## Angiotensin converting enzyme inhibitors in nephrology

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are antihypertensive drugs used also for treatment of heart failure and decrease of proteinuria in renal diseases. However, the renin-angiotensin-aldosterone system is very complex and there are more drugs with similar effects, such as angiotensin II receptor blockers. These drugs have less side effects and that is why they are preferred nowadays. This cannot change the fact that ACE inhibitors, beside blood pressure lowering, can slow down the rate of glomerular filtration loss and decrease the risk of cardiovascular complications and mortality. All guidelines for hypertension treatment list them as first choice option.

**Key words:** renin-angiotensin-aldosterone system, ACE inhibitors, hypertension, chronic renal disease.

V loňském roce vyšel v Journal of the American College of Cardiology článek „Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension To Use or Not to Use?“ (1). Práce končí závěrem, že účinnost inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a sartanů (ARB) je podobná, ale nežádoucích účinků mají ARB méně, takže jen těžko zbývá nějaký důvod k používání ACE inhibitorů pro léčbu hypertenze a tzv. nutných indikací.

Tento přehled by se tedy mohl změnit v poznámku pod čarou s tím, že ACE inhibitory splnily svou historickou úlohu a budou nadále odkázány na smetiště dějin, ať již v nefrologii nebo v jiných indikacích. ACE inhibitory se ovšem nadále celkem široce používají. Primární indikací je hypertenze, další pak kardiální selhání, chronické

onemocnění ledvin s proteinurií, zejména u diabetiků a další. Podle databáze SÚKL (2) je u nás registrováno 10 různých molekul ACE inhibitorů: kaptopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, imidapril, chinapril, perindopril, ramipril a trandolapril. Kaptopril a enalapril se sice pro léčbu hypertenze a dalších indikací pro krátký poločas nepodávají, ale kaptopril zůstává v užití ad hoc při akutním zvýšení krevního tlaku. Fosinopril a trandolapril se vylučují biliárně i ledvinami, ostatní pouze ledvinami. U pacientů s poruchou funkce ledvin však nejsou ostatní ACE inhibitory kontraindikovány a většinou je pouze třeba dodržet nižší maximální dávku. Předepisování konkrétního ACEI se tak v praxi obvykle řídí jinými důvody, jako jsou dostupnost různých dávek, pozitivní listy nebo doplatek pro pacienta.

## Renin-angiotenzin-aldosteronový systém – hlavní místo účinku ACE inhibitorů

ACE inhibitory zasahují do renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAS) (obr. 1). „Klasický RAS“ začíná molekulou angiotenzinogenu, který je produkován v játrech v nadbytku a uvolňován do krevního oběhu. Kyselá proteáza renin ho pak štěpí na angiotenzin 1. Množství reninu je na rozdíl od angiotenzinogenu regulováno a jeho produkce v ledvinách je za normálních okolností přesně řízena podle potřeb organismu. Angiotenzin I je pak v plicích štěpen pomocí angiotenzin konvertujícího enzymu na angiotenzin II (ANG II). ANG II je hlavní účinnou molekulou této kaskády. V tkáních se váže na specifické receptory pro angiotenzin II. Receptory typu 1 po

aktivaci způsobují vazokonstrikci v cévách. V nadledvinách se stimuluje produkce a uvolňování hormonu aldosteronu a tím dochází k retenci sodíku a vody v těle. V ledvinách angiotenzin II zvyšuje reabsorpci sodíku i mechanismem na aldosteronu nezávislým. Všechny tyto pochody způsobují zvýšení krevního tlaku.

Dále existují receptory pro angiotenzin II typu 2, které stimulují spíše opačné děje a tlak snižují. U dospělých se však vyskytují v daleko menší míře a uplatňují se spíše ve fetálním vývoji.

ACE se podílí i na dalších reakcích v RAS (obr. 1.). Fyziologicky důležitá je degradace angiotenzinu 1-7. Tato molekula působí přes vlastní MAS receptor a způsobuje vazodilataci a tím snížení krevního tlaku. Dále ACE štěpí kalikrein a bradykinin, které nejsou součástí RAS, ale působí vazodilatačně a snižují tedy tlak.

Kromě systémového renin-angiotenzin-aldosteronového systému se jeho jednotlivé součásti dají prokázat i lokálně v mnoha tkáních: mozku, srdci, cévách, ledvinách, tukové tkáni, pankreatu, játrech, reprodukčních orgánech, placentě, lymfatické tkáni a oku, v poslední době se mluví i o kostním metabolismu. Ve tkáních se pravděpodobně jako první krok neuplatňuje renin, ale

jiné enzymy. Naproti tomu ACE je v tkáních široce exprimován, ať už ve vaskulárním endotelu nebo jiných buňkách, jako je proximální tubulus, srdce, plíce, tenké a tlusté střevo, mozek, aktivované makrofágy a T-lymfocyty. Rozebírat účinky lokálního RAS přesahuje účel tohoto článku. Z experimentů je však jasné, že tento lokální systém se podílí na rozvoji škodlivých účinků vysokého tlaku, zejména v kardiovaskulárním systému a ledvinách. Systémová aktivita RAS a lokální produkce nemusí být v korelaci. Některá onemocnění ledvin, například diabetická nefropatie, mají často sníženou plazmatickou reninovou aktivitu, ale lokální RAS je aktivovaný. Podrobnější poučení o lokálním i systémovém RAS lze najít v nejrůznějších přehledech, např. Nehme a kol. (3).

Angiotenzin konvertující enzym se tedy účastní mnoha dějů, které mají za následek zvýšení krevního tlaku. Tyto děje se neomezuji jen na produkci angiotenzinu II a dokonce ne jenom na RAS. Snížení aktivity ACE je velmi efektivní v léčbě hypertenze.

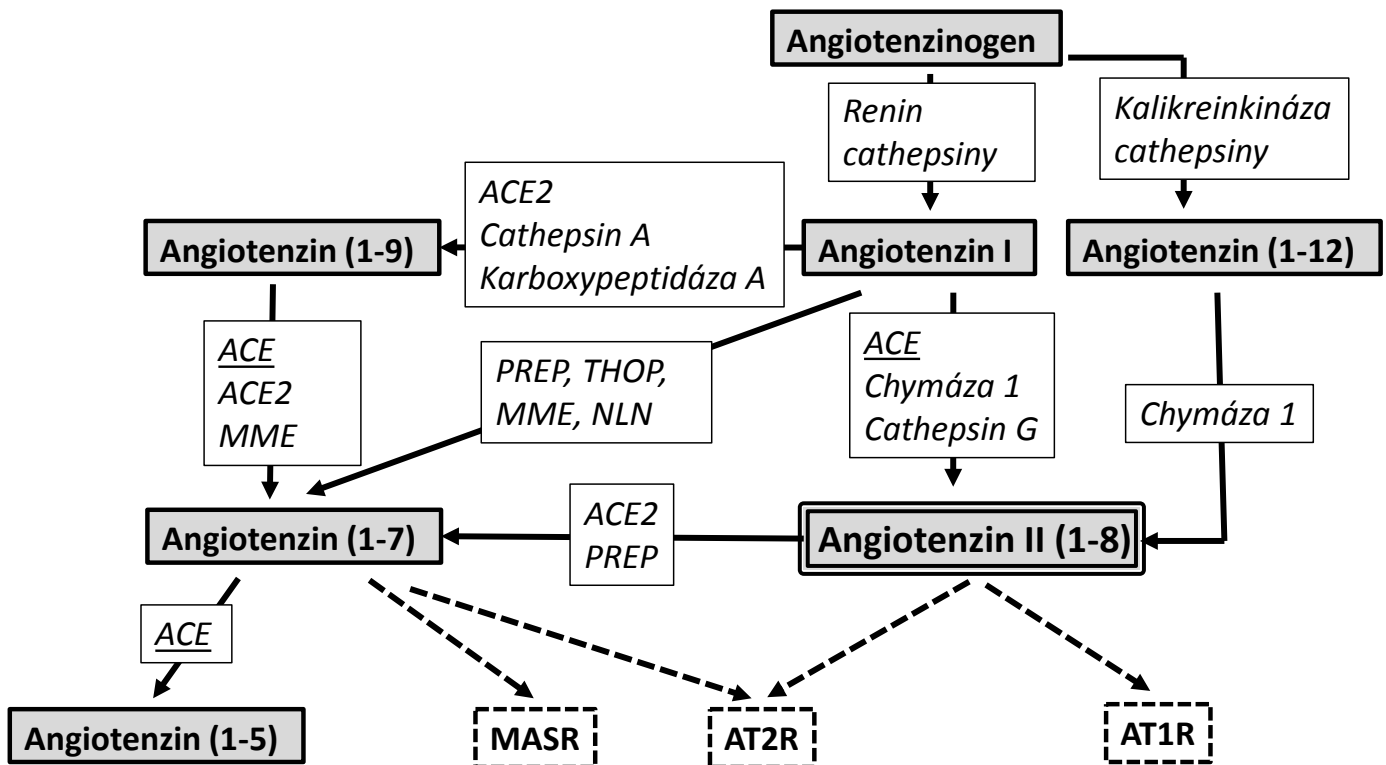
## Ledviny a hypertenze

Přestože hypertenze je primárně kardiovaskulární onemocnění, ledviny jsou u hypertoniků

v centru dění. Normálně fungující ledviny používají účinnou autoregulaci, proto se ve velkém rozsahu systémového arteriálního tlaku udržuje průtok krve ledvinou, glomerulární tlak a tím i glomerulární filtrace na konstantní úrovni. Autoregulační mechanismy mohou být však nedostačující geneticky, například u populace afrického původu nebo některých jedinců jiných ras. Chronické onemocnění ledvin je také více či méně spojeno s narušením normálních regulačních mechanismů. Vysoký systémový tlak se pak přenáší do glomerulů a způsobuje jejich přetížení a postupný zánik. Pokud není přítomna jiná renální patologie, označuje se onemocnění jako hypertenzní nemoc ledvin nebo vaskulární nefroskleróza. U primárních onemocnění ledvin jiného původu pak neléčená hypertenze zrychluje zánik renální funkce a postup k terminálnímu selhání ledvin.

Ledviny ovšem mohou hypertenzi také způsobit – sekundární hypertenze z důvodu onemocnění ledvin je dlouho známá. Nejjednodušší vysvětlení má hypertenze u pokročilého renálního selhávání, kdy ledviny nedokáží dostatečně vylučovat sodík a vodu, což zvyšuje krevní tlak. To však není jediný mechanismus. I pacienti, kteří mají dosud zcela normální glomerulární filtraci,

**Obr. 1.** Zjednodušené schéma renin-angiotenzin-aldosteronového systému (částečně podle (14))



ACE – angiotenzin konvertující enzym, AT1R – receptor pro angiotenzin II typ 1, ACE2 – angiotenzin konvertující enzym typ 2, AT2R – receptor pro angiotenzin II typ 2, MASR – MAS receptor pro angiotenzin (1-7), MME – membránová metaloendopeptidáza, NLN – neurolysin, PREP – prolylendopeptidáza, THOP1 – thimetoligopeptidáza 1

mají často sekundární hypertenzi. Na ní se podílí právě zvýšená produkce reninu a tím aktivace RAS. Kromě humorální cesty ledviny zvyšují tlak i aktivací aferentní sympatické signalizace do CNS. Neléčený nebo nedostatečně léčený krevní tlak a/nebo onemocnění ledvin vedou tedy k bludnému kruhu zvyšování tlaku a zhoršování renální funkce. Tento kruh končí selháním ledvin nebo kardiovaskulární katastrofou, jako je mozková cévní příhoda, infarkt myokardu nebo srdeční selhání.

## Použití ACE inhibitorů v nefrologii

ACE inhibitory se v nefrologii používají zejména k léčbě hypertenze. Normalizace krevního tlaku je nutnou podmínkou ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace a oddálení selhání ledvin u pacientů s nefrologickými chorobami. Dříve panoval názor, že ACE inhibitory mají v tomto směru lepší účinek než jiná antihypertenziva (4). Ukazuje se ale, že to platí pro případy, kdy krevní tlak není snížen zcela do normy. Tam, kde je léčbou dosaženo normálního tlaku, není velký rozdíl mezi účinkem ACEI a jiných léků.

Další indikací u nefrologických pacientů je snížení proteinurie, pokud základní onemocnění nereaguje na kauzální léčbu nebo není léčitelné. Je prokázáno, že vyšší proteinurie je spojena s horší renální prognózou bez ohledu na příčinu. Její snížení je tedy žádoucí i tam, kde ACEI nezasahují kauzálně do mechanismu renálního poškození. K albuminurii dochází v důsledku filtrace přes membránu glomerulárních kapilár. Normální glomerulární kapiláry jsou pro bílkoviny prakticky nepropustné. K proteinurii tedy dochází ze dvou důvodů: 1) glomerulární kapilára je poškozená patologickým procesem a propouští více bílkovin. 2) glomerulární tlak je vysoký a přes membránu se dostane více bílkovin čistě v důsledku hemodynamických změn a zvýšené filtrace.

Jinde v těle je kapilára strukturou začínající v arteriole a končící ve venule, s výrazně rozdílným hydrostatickým tlakem na začátku a na konci kapiláry. Glomerulární kapiláry se však nacházejí mezi dvěma arterioly – aferentní a eferentní. Jejich tonus může tedy regulovat glomerulární tlak. Dilatace aferentní arterioly a/nebo konstrikce eferentní arterioly glomerulární tlak zvyšují. Konstrikce aferentní arterioly a/nebo dilatace eferentní ho snižují. ACE inhibitor tedy vazodilatací eferentní arterioly může výrazně snížit glomerulární tlak a tím proteinurii.

Bohužel tento poznatek vedl k tomu, že se snížení proteinurie začalo používat v klinických studiích jako pozitivní výsledek. V dnešní době je řazený do tzv. náhradních markerů a nemůže být brán jako parametr zlepšení osudu pacientů.

Dříve se doporučovalo podávat ACE inhibitor nejenom v léčbě, ale i preventivně všem diabetikům, včetně těch, kteří netrpí ani hypertenzí, ani diabetickou nefropatií, tedy mají normální glomerulární filtraci a nemají albuminurii. Zde se ukazuje, jak na podkladě stejných dat mohou vznikat různé komentáře. Triestley v klinicky orientovaných otázkách a odpovědích uzavírá, že ACE inhibitory snižují riziko nefropatie u těchto nemocných, zatímco ARB nikoliv (5). Jediná citovaná práce k tomuto článku je však v závěru méně razantní a říká, že pro ARB je potřeba dalších studií (6). V dnešní době však ani jedna skupina není preventivně indikována (7).

ACE inhibitory jsou léky relativně nové, první z této skupiny captopril se objevil v roce 1981. Přesto již stihl způsobit revoluci v nefrologii. V mnoha studiích i v reálném životě výrazně zlepšily prognózu pacientů. Není prostor citovat všechny studie, poměrně dobře je shrnuje například v úvodu zmíněná práce Messerliho a kol. (1). Zejména u diabetické nefropatie byl efekt vynikající, což bylo vykládáno tím, že ACE inhibitory způsobují v ledvinách primárně dilataci eferentní arterioly a tím snižují glomerulární tlak. Glomerulární hyperfiltrace je jedním z iniciálních projevů poškození ledvin při cukrovce. Nedávná práce provedená u kanadských diabetiků 1. typu však překvapivě zjistila větší vazokonstrikci aferentní než eferentní arterioly u pacientů s diabetickou nefropatií, i než u kontrol nebo pacientů s diabetem bez nefropatie (8). Protože pacienti s diabetem mají aktivovaný RAS intrarenální, je pravděpodobné, že účinky ACE inhibitorů se nedají vysvětlovat pouze mechanicky vlivem na hemodynamické parametry.

ACE inhibitory nedokáží zcela potlačit tvorbu angiotenzinu II, protože k jeho syntéze dochází i pomocí jiných enzymů (obr. 1). Nabízela se tedy kombinace ACEI a ARB jako vhodný prostředek k většímu snížení účinků angiotenzinu II v organismu. U zvířat tato kombinace funguje dobře, u některých modelů hypertenze je to dokonce základní standardní léčba, se kterou se ostatní porovnávají. V humánní medicíně tento postup prošel několika stadii. Nejdříve byl na základě empirické úvahy doporučován. Výsledky randomizovaných studií však prokázaly vyšší riziko komplikací, zejména renálního selhání a hyper-

kalemie. Podávání však nebylo kontraindikováno v případech, že nebylo možno jiným způsobem kompenzovat krevní tlak, pacient byl pečlivě sledován a léčbu toleroval. Nyní je v doporučeních tento postup označen přímo jako škodlivý a nemá se tedy používat. Rozdílný účinek u zvířat a u lidí není jednoduše vysvětlitelný a brání extrapolaci experimentů do humánní medicíny (9).

Stejný osud měla kombinace s přímým inhibitorem reninu aliskirenem. Ten byl nakonec z našeho trhu stažen, dostupný je v Americe a některých evropských zemích. Jediná fungující kombinace je kombinace ACEI a antagonistů aldosteronu, která se dále používá. I při pokračujícím podávání ACEI nebo ARB se po čase hladina aldosteronu vrací k normálním nebo i vysokým hodnotám a přetrvává tedy retence sodíku a vody. Tento stav se označuje jako aldosteronový průlom. Podání antagonisty má tedy smysl jak z klinického, tak patofyziologického hlediska.

U pacientů s renální insuficiencí je však tato kombinace obávaná pro riziko hyperkalemie. Riziko je zhruba 2–3× vyšší než u pacientů na placebo nebo pouze ACEI/ARB (10). Průměrné zvýšení hodnoty draslíku u sledované populace je však minimální. Protože většina nemocných užívá i některé další diuretikum, dá se hyperkalemii většinou úspěšně vyhnout. Další možností je léčba acidózy, pokud je u pacienta přítomna. Po její korekci se často koncentrace kalium vrátí k normě nebo alespoň podstatně sníží. Přesto existují nemocní, kteří z tohoto důvodu nemohou léčbu ACEI dostávat.

## Nežádoucí účinky terapie ACE inhibitory

Rozebírat všechny nežádoucí účinky ACE inhibitorů není na místě, lze se o nich dočíst v každém příbalovém letáku. Proto se zmíním jen o některých situacích specifických pro pacienty s onemocněním ledvin. Hyperkalemie již byla komentována, i když medikace samotným ACE inhibitorem nebývá obvykle z tohoto hlediska příliš riziková.

Často pozorovanou komplikací je pokles glomerulární filtrace po nasazení ACE inhibitorů. Klinicky významné zhoršení funkce, až renální selhání, je popisováno u oboustranné stenózy renálních tepen. Zvýšení kreatininu a/nebo pokles glomerulární filtrace je však často pozorovaný i u pacientů s průchodnými tepnami. Při nedostatečné renální autoregulaci je jakékoliv snížení systémového tlaku provázeno poklesem glomerulární filtrace, bez ohledu na to, jakým

lékem nebo léky ho bylo dosaženo. K tomuto poklesu však dochází na začátku léčby, pak se pokles glomerulární filtrace zastaví a hodnoty se mohou vrátit na původní úroveň nebo dokonce zlepšit (11). Pacienti, u kterých k tomuto iniciálnímu poklesu po ACEi došlo, mají podle některých studií lepší dlouhodobou prognózu než ti, kde se glomerulární filtrace po nasazení terapie nezměnila. Poslední velká multicentrická studie však toto nepotvrdila a pacienti s větším iniciálním poklesem glomerulární filtrace měli vyšší riziko kardiovaskulární nebo renální morbi-

dity (12). Přesto celkově měla léčená skupina lepší prognózu než skupina kontrolní.

Jiná situace je však u nemocných, kteří se blíží terminálnímu renálnímu selhání. Zde bylo prokázáno, že vysazení ACE inhibitorů v této fázi může vést ke zlepšení aktuální glomerulární filtrace, pokud se ovšem udrží kompenzace hypertenze v cílových hodnotách. Toto zlepšení může vést k oddálení nutnosti dialýzy o několik měsíců, což je pro pacienty rozhodně přínosné. K ověření této hypotézy je v běhu studie STOP-ACEi (13). Výsledky se zatím očekávají.

## Závěr

ACE inhibitory zůstávají v nefrologii základními léky, zejména u pacientů s hypertenzí. Prokazatelně zlepšují prognózu pacientů z hlediska renálního selhání nebo kardiovaskulárních komplikací. Jejich obliba však v posledních dobách klesá, zejména z důvodu nežádoucích účinků, které vedou často k nutnosti lék vysadit. Proto se dává přednost především inhibitorům receptorů pro angiotenzin II, které mají podobnou účinnost, ale menší riziko nežádoucích účinků.

## LITERATURA

1. Messerli FH a kol. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1474–1482.
2. SÚKL: Databáze léků (on line). (cit. 2019-08-05). Dostupný na [www: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php)
3. Nehme A a kol. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. *J Cardiovasc Dev Dis* 2019, Mar 29; 6(2). pii: E14. doi: 10.3390/jcdd6020014.
4. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors in Hypertension: Is There Evidence for Benefit Independent of Blood Pressure Reduction? *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 59: 253–261.
5. Trietley GS a kol. Clinical Inquiry: Do ACE inhibitors or ARBs help prevent kidney disease in patients with diabetes and normal BP? *J Fam Pract* 2017; 66: 257–263.
6. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004136.
7. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care* 2019; 42: S124–S38.
8. Lovshin JA a kol. Renin-angiotensin-aldosterone system activation in long-standing type 1 diabetes. *JCI Insight* 2018; 3(1). pii: 96968. doi: 10.1172/jci.insight.96968
9. Čertíková Chábová V, Červenka L. The dilemma of dual renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: why beneficial in animal experiments but not in the clinic? *Physiol Res* 2017; 66: 181–192.
10. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int* 2019; 96: 302–119.
11. Beige J. Early Rapid Decline in Kidney Function as a Beneficial Sign After Starting Antihypertensive Medication. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013145.
12. Ohkuma T, Jun M, Rodgers A, et al. Acute Increases in Serum Creatinine After Starting Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Based Therapy and Effects of its Continuation on Major Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension* 2019; 73: 84–91.
13. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 255–261.
14. Nehme A, Cerutti C, Dhaouadi N, et al. Atlas of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in human: A transcriptomic meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5: e10035.