

Dwie strony inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę u chorych z przewlekłą chorobą nerek

Two sides of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with chronic kidney disease

Miłosz Miedziaszyk¹, Natalia Stefańska², Mikołaj Musiał²,

Ilona Idasiak-Piechocka¹

¹ Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Studenckie Koło Naukowe Nefrologii i Transplantologii Klinicznej. Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACEI) to leki stosowane przez około 40 milionów osób na całym świecie w leczeniu chorób sercowo- naczyniowych i metabolicznych. ACEI dzięki działaniu hamującemu układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) stały się jednymi z leków pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Stosowanie tych leków niesie za sobą wiele korzystnych efektów takich jak: wazo-, kardio-, czy nefroprotekcja. Działanie nefroprotekcyjne przyczynia się do zmniejszenia białkomoczu, spowolnienia progresji przewlekłej choroby nerek (PChN) oraz polepszenia całkowitego przeżycia u pacjentów z PChN. Celem aktualnego przeglądu jest ukazanie wielokierunkowości mechanizmów działania oraz szerokiego zastosowania tej grupy leków. ACEI z jednej strony wykazują działanie nefroprotekcyjne, poprzez obniżenie ciśnienia hydrostatycznego, które wynika z rozszerzenia tętniczek odprowadzających nefronów. Mechanizm ten jest również wykorzystywany w leczeniu nefropatii cukrzycowej. Ponadto ACEI powodują wzrost wrażliwości na insulinę. Leki te charakteryzują się działaniem immunoregulacyjnym, mają wpływ na proces erytropoezy oraz zapobiegają rozwojowi miażdżycy. Z drugiej strony należy pamiętać o nefrotoksyczności, która związana jest z ACEI oraz istotnych interakcjach, w których mogą brać udział. Aktualnie prowadzone są badania nad skutecznością tej wyjątkowej grupy leków w procesach związanych ze starzeniem. (*Farm Współ 2023; 16: 28-35*) doi: 10.53139/FW.20231607

Słowa kluczowe: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, przewlekła choroba nerek, nefroprotekcja, nefrotoksyczność

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) are medicines used by around 40 million people worldwide to treat cardiovascular and metabolic diseases. ACEIs, due to their inhibitory effect on the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system, have become one of the drugs of first choice in the treatment of hypertension. These drugs have many beneficial effects, such as vaso-, cardio-, or nephroprotection. The nephroprotective effect contributes to the reduction of proteinuria, slowing the progression of chronic kidney disease (CKD) and improving overall survival in patients with CKD. The current review aims to show the multidirectional mechanisms of action and the wide range of applications of this group of drugs. On the one hand, ACEIs have a nephroprotective effect by lowering the hydrostatic pressure, which results from the dilation of the efferent arterioles of the nephrons. This mechanism is also used in the treatment of diabetic nephropathy. In addition, ACEIs increase insulin sensitivity. These drugs are characterized by immunoregulatory effects, affect the process of erythropoiesis and prevent the development of atherosclerosis. On the other hand, it is essential to remember the nephrotoxicity associated with ACEIs and the important interactions in which they can participate. Currently, research is being conducted on the effectiveness of this unique group of drugs in aging-related processes. (*Farm Współ 2023; 16: 28-35*) doi: 10.53139/FW.20231607

Keywords: angiotensin converting enzyme inhibitors, chronic kidney disease, nephroprotection, nephrotoxicity

Wstęp

Działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACEI) jest ściśle związane z oddziaływaniem na układ renina angiotensyna aldosteron (RAA) [1]. Układ ten to jeden z najważniejszych enzymatyczno-hormonalnych systemów homeostatycznych organizmu, który odpowiada za kontrolę czynności układu sercowo-naczyniowego, nerek oraz nadnerczy. Poprzez regulację ciśnienia tętniczego i gospodarki wodno-elektrolitowej wpływa na efektywną objętość krwi krążącej oraz równowagę wodno-elektrolitową i kwasowo-zasadową. Nadmierna aktywacja układu RAA może skutkować wystąpieniem nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca czy przewlekłej choroby nerek [2-5]. ACEI są stosowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stabilną chorobą wieńcową, zawałem mięśnia sercowego i niewydolnością serca. Zmniejszają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz wydłużają czas całkowitego przeżycia [6]. Jednak stosowanie ACEI może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych takich jak uporczywy suchy kaszel, którego częstość ocenia się na 3,9 do 35% w różnych populacjach, pojawia się on głównie u kobiet i osób niepalących oraz hiperkaliemia i obrzęk naczynioruchowy. Ten ostatni może mieć charakter idiosynkratyczny lub zależny od dawki kumulacyjnej. Odrębnego omówienia wymaga zastosowanie tych leków u pacjentów z chorobami nerek [7].

Celem naszej pracy jest podsumowanie aktualnych danych dotyczących zastosowania ACEI oraz zwrócenie uwagi na szerokie możliwości protekcyjnego działania tej grupy leków ze szczególnym uwzględnieniem chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Działanie nefroprotecyjne

Biorąc pod uwagę częstość współistnienia choroby nadciśnieniowej wraz z cukrzycą, oraz fakt, że cukrzycowa choroba nerek jest najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek, działanie nefroprotecyjne ACEI wpływa korzystnie i poprawia rokowanie pacjentów z wyżej wymienionymi schorzeniami [8].

Prawidłowy nerkowy przepływ krwi zależy od ciśnienia tętniczego i mechanizmu autoregulacji przepływu za pośrednictwem współczulnego układu nerwowego i układu RAA. Nagłe zmniejszenie perfuzji krwi w nerkach pobudza wytwarzanie reniny przez komórki aparatu przykłębuszkowego, co stymuluje produkcję angiotensyny II i w konsekwencji powoduje zwężenie tętniczki odprowadzającej, wzrost ciśnienia

w naczyniach włosowatych kłębuszków i utrzymanie wielkość filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) na stałym poziomie [8]. W przypadku chorób nerek takich jak cukrzycowa choroba nerek czy nefropatia nadciśnieniowa wysokie ciśnienie w kłębuszku nerkowym przyczynia się do ich uszkodzenia i progresji choroby w kierunku schyłkowej niewydolności nerek. W tych sytuacjach szczególne zastosowanie mają leki blokujące układ RAA. Jednym z efektów działania ACEI jest rozszerzenie tętniczki odprowadzającej kłębuszka nerkowego. Mechanizm ten zapewnia obniżenie ciśnienia hydrostatycznego w kłębuszku, co jest elementem działania nefroprotecyjnego. Arora N. i wsp. przeanalizowali stosowanie ACEI w zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek (PChN) u chorych z wielkością GFR < 30 ml/min. Porównano cztery grupy: osoby, które pobierały ACEI przed rozpoczęciem badania, chorych, którzy nigdy nie pobierali ACEI, pacjentów którzy pobierali leki okresowo i tych u których wdrożono leczenie ACEI *de novo*. Wartość estymowanego GFR (eGFR) w każdej grupie na początku badania wynosiła 24 lub 25 ml/min/1,73 m². Wyniki wskazywały, że stosowanie ACEI u pacjentów z zaawansowaną PChN (stadium 4 i 5) nie zwiększa ryzyka progresji niewydolności nerek do stadium 5 PChN lub śmiertelności niezależnie od schematu leczenia [9]. Raport National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) podkreśla fakt, że potrzebne są dodatkowe badania kliniczne w celu utworzenia jasnych zaleceń dotyczących stosowania ACEI lub ARB wśród pacjentów z zaawansowaną PChN [10]. Gosmanova E. i wsp. w badaniu retrospektywnym wykazali, że stosowanie ACEI lub antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers*, ARB) w trzy-letnim okresie przeddializacyjnym, wiązało się ze zmniejszoną śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny po rozpoczęciu dializy. Jednak nie zaobserwowano wzrostu przeżycia pacjentów dializowanych przy krótszym okresie czasu niż 3 lata stosowania ACEI lub ARB przed okresem dializ [11].

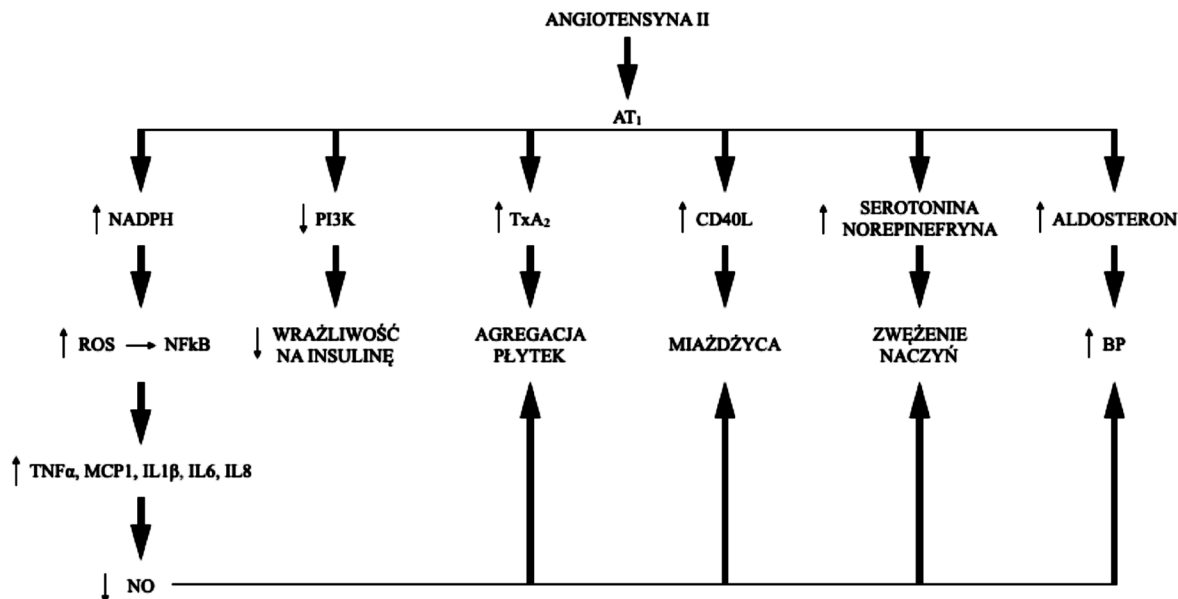
Według wytycznych KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2021 w terapii chorób kłębuszków nerkowych ze współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym i białkomoczem należy w pierwszym rzucie zastosować ACEI lub ARB, aby zoptymalizować leczenie. Wynika to z faktu, że niezależnie od hemodynamicznego działania nefroprotecyjnego ACEI poprzez blokowanie syntezy

angiotensyny II, hamują jej działanie jako cząsteczki prozapalnej, immunoregulacyjnej, powodującej m.in. uszkodzenie podocytów i albuminurię. Zalecenia te rekomendują stosowanie wyżej wymienionych leków u wszystkich pacjentów z białkomoczem >0,5 g/dl niezależnie od współistniejącego nadciśnienia, ze względu na ich potencjał obniżający białkomocz o 40-50% w zależności od dawki [12].

Immunoregulacyjne działanie ACEI

Angiotensyna II jako cząsteczka prozapalna aktywuje komórki odpornościowe i promuje przenikanie komórek do narządów docelowych [13-15]. Badania wykazały, że makrofagi i różne podtypy komórek T odgrywają kluczową rolę w uszkodzeniu narządów docelowych, a nawet w regulacji ciśnienia krwi i odpowiedzi na angiotensynę II. Dowody eksperymentalne i kliniczne pokazują, że adaptacyjny transfer komórek odpornościowych, powodujący u myszy niedobór pewnej podgrupy komórek odpornościowych lub leczenie immunosupresyjne, wpływa na zmniejszenie wartości ciśnienia krwi i łagodzi uszkodzenia narządów docelowych. Układ RAA może inicjować nie tylko odporność wrodzoną, ale także nabytą. Ten ostatni proces obejmuje tworzenie przeciwciał aktywujących

skierowanych przeciwko receptorowi angiotensyny II. Stan zapalny to główna cecha patogenezy miażdżycy, niedokrwienne uszkodzenia mięśnia sercowego i uszkodzenia narządów docelowych wywołanego nadciśnieniem [16]. Angiotensyna II jest też substancją profibrogenną a jej wiązanie z receptorami pośredniczy w wewnątrzkomórkowym wytwarzaniu wolnych rodników i powstawaniu reaktywnych form tlenu (ROS) przez oksydazę fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADPH) [17]. W wyniku tego procesu wzrasta ekspresja jądrowego czynnika kappa B (NFkB), czynnika transkrypcyjnego, który reguluje ekspresję genów cytokin zapalnych, takich jak: czynnik martwicy nowotworów α (TNF α), interleukina-6 (IL-6) i białko chemotaktyczne monocytów-1 (MCP-1) [13]. Angiotensyna II powoduje syntezę cząsteczek adhezyjnych, cytokin i chemokin oraz wywiera działanie prozapalne. Nadmiar ROS przez reakcję z tlenkiem azotu (NO) zmniejsza jego biodostępność co łącznie wywiera działanie prozakrzepowe przez zmniejszenie efektu wazodylatacyjnego śródbłonka [18]. Poprzez swoje działanie prozapalne angiotensyna II odgrywa ważną rolę w rozwoju blaszek miażdżycowych oraz ich stabilności. Zwiększoną ekspresję receptorów dla angiotensyny II typu 1 (AT1R) i enzymu konwertują-



Rycina 1. Efekty aktywności angiotensyny II [18,19]
 Figure 1. Effects of angiotensin II activity [18,19]

cego angiotensynę (ACE) stwierdzono na powierzchni blaszek miażdżycowych. Warto też zaznaczyć, że blokowanie sygnału angiotensyny II chroni przed procesami neurodegeneracyjnymi [13]. Na rycinie 1 przedstawiono schemat mechanizmów, w których uczestniczy angiotensyna II.

Biorąc pod uwagę opisane mechanizmy działania inhibitory ACEI poprzez efekt przeciwwzajemny i przeciwutleniający mogą przyczyniać się m.in. do zapobiegania cukrzycy typu II, [18].

ACEI stosowane w nefropatii cukrzycowej

Hiperglikemia i zwiększona reabsorpcja glukozy oraz sodu w kanaliku bliższym wobec istniejącego cewkowo-kłębuszkowego mechanizmu zwrotnego przyczynia się do zmniejszenia napięcia tętniczek doprowadzających kłębuszka, poprzez zahamowanie wydzielania wazopresyny przez komórki płamki gęstej, prowadząc do wzrostu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i rozwoju hiperfiltracji kłębuszkowej. W odpowiedzi na hiperglikemię dochodzi do uwalniania w krążeniu czynników wazoaktywnych, m.in. angiotensyny II prowadzącej do obkurczenia tętniczki odprowadzającej kłębuszka nerkowego, co dodatkowo nasila hiperfiltrację kłębuszkową u osób z cukrzycą. Wczesne zmiany patologiczne charakteryzują się głównie pogrubieniem błony podstawnej kłębuszków, zwiększoną przepuszczalnością, proliferacją komórek mezangium i nieprawidłowym wzrostem macierzy zewnątrzkomórkowej, prowadzącym do stwardnienia kłębuszków. W tym czasie u pacjentów ujawnia się białkomocz, nadciśnienie tętnicze, które przyczyniają się do postępującej dysfunkcji nerek [20].

Du Y. i wsp. wykazali, że pacjenci z nefropatią cukrzycową, którzy otrzymywali terapię łączoną (ACEI + ARB), mieli istotnie niższy białkomocz, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w ciągu doby niż pacjenci, którzy byli leczeni samym ACEI lub ARB. Oprócz istotnej różnicy w stężeniu potasu w surowicy pomiędzy grupą pacjentów stosujących terapię łączoną oraz grupą otrzymującą ACEI lub ARB, nie było istotnych różnic w stężeniu kreatyniny w surowicy, klirensie kreatyniny i częstości występowania działań niepożądanych [21].

Ye H. i wsp. przeprowadzili analizę, która obejmowała nefropatię cukrzycową. Enalapryl osiągnął 58% skuteczności w redukcji białkomoczu i był skuteczniejszy niż terapia łączona (kandesartan+trandolapryl).

Badanie wykazało również, że wszystkie terapie ACEI, ARB lub terapia łączona zmniejszyły białkomocz w większym stopniu niż placebo u pacjentów z PChN, z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, a nie tylko u pacjentów z nefropatią cukrzycową [22].

W badaniu Fried L. i wsp. zwrócono uwagę, że terapia skojarzona ACEI oraz ARB zwiększa jednak ryzyko hiperkaliemii i ostrego uszkodzenia nerek (ang. *Acute Kidney Injury*, AKI). Wytyczne KDIGO z 2021 roku dotyczące oceny i postępowania w PChN uwzględniając ten fakt nie zalecają terapii skojarzonej ACEI i terapii ARB. Dlatego też kliniczne zastosowanie kombinacji ACEI i ARB powinno opierać się na porównaniu potencjalnych korzyści i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [23].

ACEI – nadkrwistość

Pacjenci z PChN w stadium 4 i 5 kwalifikowani do przeszczepienia nerki mają niedokrwistość, która ustępuje w okresie od 3 miesięcy do roku po transplantacji. Jeżeli zabieg przebiega bez powikłań graft zaczyna wydelać erytropoetynę w ciągu kilku dni od przeszczepienia. U 10-15% chorych po transplantacji może rozwijać się nadkrwistość związana m.in. z nadmiernym lub nieadekwatnie wysokim wydzielaniem erytropoetyny przez nerki własne, zwiększeniem wrażliwości komórek szpiku na działanie erytropoetyny oraz wzrostem wydzielania angiotensyny II w obrębie szpiku kostnego. W patogenezie erytrocytozy post-transplantacyjnej (ang. *post-transplant erythrocytosis*, PTE) poza udziałem układu RAA prawdopodobnie uczestniczy zwiększone wytwarzanie krążącego czynnika pobudzającego komórki pnia (ang. *stem cell factor*, CSF) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1), endogenne androgeny a także mechanizmy związane z niedokrwieniem nerki.

Alzoubi B. i wsp. [24] podsumowali aktualną literaturę dotyczącą PTE. Autorzy poszukiwali związku pomiędzy erytrocytozą (zdefiniowana Hct > 51%) a ACEI. Okazało się, że z upływem lat ilość przypadków erytrocytozy spadła z 19% przeszczepionych w latach 1993-1996 do 8% w latach 1997-2005. Zbadano, że nadkrwistość występuje w około 10-15% biorców nerki, przy czym istotną rolę odgrywa stosowanie ACEI lub ARB w tej grupie pacjentów. W kolejnej pracy z 2021 r. Alasfar S. i wsp. zauważono, że niski wiek dawcy i wielotorbielowatość nerek są czynnikami ryzyka związanymi z rozwojem erytrocytozy. Autorzy zwracają

cają również uwagę, że androgeny wpływają na wzrost produkcji reniny [25]. Związek między androgenami a erytropoezą został dokładnie zbadany, stwierdzając, że androgeny wywierają zależną od dawki stymulację progenitorów erytroidalnych, efekt, który może być osłabiony przez antagonistów androgenów. Istnieją dowody wskazujące, że IGF-1 jest głównym stymulatorem erytropoezy u pacjentów z niedokrwistością i zaburzeniem funkcji nerek. Podczas leczenia ACEI nastąpił spadek poziomu IGF-1, co sugeruje wspólny szlak między ACEI i IGF-1. Ponadto IGF-1 może odgrywać kluczową rolę w patofizjologii oporności na ACEI lub ARB [26]. N-acetylo-serylo-aspartylizylo-prolina (ac-SKDP) jest ważnym inhibitorem erytropoezy, degradowany przez ACE. Inne czynniki, takie jak czynnik komórek macierzystych, hiperkalcemia i polimorfizmy ACE są również związane z patogenezą PTE, ale konieczne są dalsze badania, aby całkowicie wyjaśnić zaangażowane szlaki molekularne. Udokumentowano, że inaktywacja układu RAA powoduje zależne od dawki obniżenie poziomów hematokrytu, chociaż dokładny mechanizm tego spadku nie jest w pełni zrozumiały, a leczenie ACEI lub ARB zaczyna przynosić efekty w ciągu miesiąca [25].

W innym badaniu z 2001 r. Yildiz A. i wsp. [27] w którym przeprowadzili bezpośrednie porównanie ACEI (enalapryl) z ARB (losartan) wykazali, że oba skutecznie obniżają stężenie hemoglobiny (HGB) u pacjentów z PTE o > 1 g/dl. Enalapryl wykazał większy spadek HGB niż losartan ($p = 0,05$). Odstawienie któregokolwiek z leków doprowadziło do nawrotu PTE u większości pacjentów, jednak czas do nawrotu był dłuższy w grupie stosującej losartan ($p = 0,11$). Obie klasy leków są dobrze tolerowane, a ARB mają mniej działań niepożądanych niż ACEI.

Większość przypadków PTE występuje 8-24 miesiące po przeszczepieniu i objawia się łagodnym złym samopoczuciem, zmęczeniem lub ciężkimi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi. Zidentyfikowano kliniczne czynniki ryzyka: płeć męską, policystyczną chorobę nerek, palenie tytoniu, immunosupresja, zaburzenia czynności nerek, brak odrzucenia, zwężenie tętnicy nerkowej, wodonercze, hiperkalcemia, dłuższy czas dializy, wyższa hemoglobina przed przeszczepem, genotyp enzymu konwertującego angiotensynę, nadciśnienie i cukrzyca. Odpowiednia diagnostyka PTE powinna obejmować wykluczenie hemokoncentracji i wtórnych przyczyn erytrocytozy, w tym zwężenia tętnicy nerkowej, hipoksji płuc, obturacyjnego

bezdechu sennego i nowotworu złośliwego. Obecnym standardem leczenia jest stosowanie ACEI lub ARB, które okazały się najskuteczniejszą i najlepiej tolerowaną opcją terapeutyczną. Ostatnie badania wykazały, że PTE nie wpływa negatywnie na przeżycie pacjenta i nie prowadzi do zwiększenia częstości występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów, którzy nie tolerują ACEI lub ARB, mają przeciwwskazania, albo nie wykazują odpowiedzi na leczenie, terapie drugiego rzutu obejmują upuszczanie krwi lub teofilinę [27].

Niedawne randomizowane badanie porównujące fozynopryl i teofilinę wykazało, że fozynopryl przewyższa teofilinę pod względem kontrolowania HCT. Pacjenci w grupie fozynopryl mieli lepszą tolerancję na lek i doświadczyli lepszej i trwalszej kontroli HCT. Na podstawie tych mechanizmów patofizjologicznych wydaje się, że pacjenci oporni na ACEI lub ARB mają odrębną jednostkę PTE. Leczenie ACEI lub ARB przed przeszczepem może osłabić odpowiedź układu RAA. W przypadku rozwoju nadkrwistości, mechanizm będzie niezależny od Angiotensyny II lub AT1R, co spowoduje, że leczenie ACEI lub ARB będzie nieskuteczne [26].

Zalecenia KDIGO [28] rekomendują stosowanie ACEI lub ARB w leczeniu erytrocytemii. Europejskie wytyczne [29] w zakresie transplantacji zalecają leczenie erytrocytozy także przy użyciu ACEI lub ARB ($>52\%$ HCT dla mężczyzn i $>49\%$ dla kobiet).

Nefrotoksyczność

ACEI poprzez hamowanie układu RAA mogą zmniejszyć uszkodzenie nerek poprzez obniżenie ciśnienia wewnątrzskłębuszkowego oraz białkomoczu. Jednak w przypadku hipoperfuzji nerek lub ich niedokrwienia ACEI mogą przyczynić się do ostrego uszkodzenia nerek i powodować wzrost stężenia mocznika, kreatyniny w surowicy oraz spadek wielkości GFR [30-32]. Działanie takie obserwujemy w przypadku gdy wielkość GFR jest silnie zależna od obkurczającej tętniczkę odprowadzającą skłębuszka nerkowego angiotensyny II, w sytuacji zmniejszenia objętości płynów ustrojowych (w wyniku biegunek lub działania leków moczopędnych), niewydolności serca czy zwężeniu tętnicy nerkowej. U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej czy zwężeniem tętnicy nerkowej w pojedynczej funkcjonującej nerce stosowanie ACEI jest przeciwwskazaniem [33]. W przypadku zastosowania ACEI *de novo* w zaawansowanym stadium PChN

(GFR < 30 ml/min/1,73 m²) możliwe jest wystąpienie istotnego pogorszenia czynności wydalniczej nerek z powodu obniżenia ciśnienia filtracyjnego. Należy także uważać na możliwość wystąpienia cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek oraz stosowania ACEI w przypadku zespołu nerczycowego [30].

Interakcje z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i z diuretykami

Polifarmakoterapia może prowadzić do wielu niebezpiecznych interakcji lekowych. Wśród nich występuje zjawisko „triple whammy”, które odnosi się do stosowania równocześnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny i diuretyków. Łączenie tych leków może prowadzić do zmiany autoregulacji hemodynamicznej nerek, co zwiększa ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek AKI w mechanizmie przednerkowym lub nerkowym [34]. W potrójnej terapii jednocześnie zaburzone są mechanizmy kontrolujące GFR oraz ciśnienie tętnicze. Blokery układu RAA (ACEI, ARB) rozszerzają tętniczki odprowadzające, co powoduje spadek ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach kłębuszków, a w konsekwencji zmniejszenie przesączania kłębuszkowego [35]. Diuretyki mogą przyczyniać się do uszkodzenia nerek pośrednio, przez zmniejszenie przepływu krwi przez narząd oraz bezpośrednio, poprzez wywołanie cewkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek. NLPZ są związane z podwyższonym ryzykiem AKI ze względu na hamowanie cyklooksygenazy, która bierze udział w syntezie prostacyklin, prostaglandyn (PGE₂, PGI₂), które odgrywają kluczową rolę w fizjologicznej regulacji procesów nerkowych. Ich niedobór powoduje zaburzenie autoregulacji przepływu nerkowego, upośledzenie rozkurczu tętniczki doprowadzającej kłębuszka nerkowego i zmniejszenie przepływu kłębuszkowego. Ryzyko wystąpienia AKI jest najwyższe w pierwszym miesiącu stosowania NLPZ. Ponadto wzajemne łączenie tych leków powoduje ich mniejszą skuteczność. NLPZ przyjmowane z ACEI lub ARB lub

z diuretykami osłabiają ich działanie obniżające ciśnienie krwi, a leki moczopędne są mniej skuteczne, gdy są łączone z NLPZ, co może zaostrzać niewydolność serca [34,36]. W 2015 roku przeprowadzone zostało badanie na ponad 78 tysiącach osób, w którym ustalono, że stosowanie NLPZ w potrójnej kombinacji wraz z diuretykami i ACEI lub ARB znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia AKI, jak również stosowanie podwójnej kombinacji z diuretykami lub ACEI lub ARB zwiększa ryzyko wystąpienia AKI, choć w mniejszym stopniu. Dodatkowo można przypuszczać, że ryzyko rozwoju AKI jest wyższe, gdy NLPZ są stosowane u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka AKI, tj. podeszłym wiekiem, chorobami serca, niewydolnością nerek i leczeniem skojarzonym z antagonistą aldosteronu [37,38].

Podsumowanie

Inhibitory konwertazy angiotensyny odgrywają kluczową rolę w dzisiejszej medycynie. Znajdują zastosowanie nie tylko w leczeniu nadciśnienia tętniczego ale wykorzystywane są również w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, miażdżycy, cukrzycy i jako leki nefroprotektoryjne w PChN. Nefroprotektoryjne działanie tych leków jest udokumentowane, jednak w sytuacji ich ordynowania należy uwzględnić potencjalne działania niepożądane (ryzyko) i przeanalizować korzyści z ich działania protekcyjnego.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Miłosz Miedziaszczyk

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 13 26

✉ m.miedziaszczyk@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, et al. ACE Inhibitor-Induced Angioedema: a Review. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(7):55.
2. Jasiczek J, Doroszko A. Inhibitory konwertazy angiotensyny i sartany we współczesnej terapii — czy dowolność wyboru zawsze jest zasadna? *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2021;7(1):1-11.
3. Xiang D, Ren X, Chen Q, et al. Association of ACEI/ARB, inflammatory cytokines, and antiviral drugs with liver dysfunction in patients with hypertension and COVID-19. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(4):305-10.

4. Petkow-Dimitrow P. Nowatorskie zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora angiotensyny II [New therapeutic targets for ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers]. *Pol Arch Med Wewn.* 2007;117(4):44-50.
5. Prejbisz A, Januszewicz A. Miejsce inhibitorów konwertazy angiotensyny w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób współistniejących. *Choroby Serca i Naczyń.* 2012;9(4):208-13.
6. Pinto B, Jadhav U, Singhai P, et al. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart J.* 2020;72(5):345-50.
7. Yilmaz İ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough. *Turk Thorac J.* 2019;20(1):36-42.
8. Muneer K, Nair A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers in heart failure and chronic kidney disease – Demystifying controversies. *Indian Heart J.* 2017;69(3):371-4.
9. Arora N, Katz R, Bansal N. ACE Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Use Patterns in Advanced CKD and Risk of Kidney Failure and Death. *Kidney Med.* 2020;2(3):248-57.
10. Report National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. <https://www.kidney.org/sites/default/files/KDOQI%20Clinical%20Practice%20Guidelines%20RR2015%20v2.pdf> [data dostępu: 20.03.2023].
11. Gosmanova EO, Molnar MZ, Naseer A, et al. Longer Predialysis ACEi/ARB Utilization Is Associated With Reduced Postdialysis Mortality. *Am J Med.* 2020;133(9):1065-73.e3.
12. Wytuczne Kidney Disease: Improving Global Outcomes: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Glomerular-Diseases-Guideline-2021-English.pdf> [data dostępu: 20.03.2023].
13. Phillips MI, Kagiya S. Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002;3(4):569-77.
14. Re RN. Tissue renin angiotensin systems. *Med Clin North Am.* 2004;88(1):19-38.
15. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med.* 2010;2(7):247-57.
16. Luft FC, Dechend R, Müller DN. Immune mechanisms in angiotensin II-induced target-organ damage. *Ann Med.* 2012;44(Suppl 1):S49-54.
17. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 2007;204(10):2449-60.
18. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens.* 2007;21(1):20-7.
19. Biancardi VC, Bomfim GF, Reis WL, et al. The interplay between Angiotensin II, TLR4 and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;120:88-96.
20. Brymora A, Badurek S, Muszytowski, M. The relationship between obesity and the risk of progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and methods of treatment. *Diabetologia Kliniczna.* 2013;2:226-35.
21. Du YH, Guan CJ, Li LY, Gan P. Efficacy and safety of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2022;11(3):1093-101.
22. Ye H, Huo Z, Ye P, et al. Comparative proteinuria management of different angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for normotensive patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis. *PeerJ.* 2020;8:e8575.
23. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1892-903.
24. Alzoubi B, Kharel A, Machhi R, et al. Post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation: A review. *World J Transplant.* 2021;11(6):220-30.
25. Alasfar S, Hall IE, Mansour SG, et al. Contemporary incidence and risk factors of post transplant Erythrocytosis in deceased donor kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):26.
26. Vishnu P, Moreno Vanegas Y, Wadei HM, et al. Post-transplant erythrocytosis refractory to ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018224622.
27. Yildiz A, Cine N, Akkaya V, et al. Comparison of the effects of enalapril and losartan on posttransplantation erythrocytosis in renal transplant recipients: prospective randomized study. *Transplantation.* 2001;72(3):542-4.
28. Wytuczne Kidney Disease: Improving Global Outcomes: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2009-Transplant-Recipient-Guideline-English.pdf> [data dostępu: 20.03.2023].
29. EBPG Expert Group on Renal Transplantation (2002). European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol Dial Transplant.* 17 Suppl 4,55–8.
30. Ficek J, Chudek J. Przewlekła choroba nerek jako czynnik zwiększający ryzyko nefrotoksycznego działania leków oraz metody wykrywania polekowych uszkodzeń nerek. *Choroby Serca i Naczyń.* 2015;12(4):233-9.
31. Konieczny G, Posadzy-Małaczyńska A, Tykarski A. Działania niepożądane inhibitorów konwertazy angiotensyny. *Choroby Serca i Naczyń.* 2006;3(3):140-8.
32. Roy NB, Fortin PM, Bull KR, et al. Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD012380.

33. Muneer K, Nair A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers in heart failure and chronic kidney disease – Demystifying controversies. *Indian Heart J.* 2017;69(3):371-4.
34. Hareźlak T, Religioni U, Szymański FM, et al. Drug Interactions Affecting Kidney Function: Beware of Health Threats from Triple Whammy. *Adv Ther.* 2022;39(1):140-7.
35. Imai S, Momo K, Kashiwagi H, et al. A cross-sectional exploratory survey on occurrence of triple-whammy prescription pattern in Japan. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(5):1369-73.
36. Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, et al. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther.* 2016;167:132-45.
37. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015;88(2):396-403.
38. Camin RM, Cols M, Chevarria JL, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDS: “The Triple Whammy”. *Nefrologia.* 2015;35(2):197-206.