

616.61

INHIBITORY ANGIOTENZIN-KONVERTUJÍCÍHO ENZYMU A JEJICH VYUŽITÍ V KLINICKÉ NEFROLOGII

MUDr. Alena JAROŠOVÁ

III. interní oddělení Interní kliniky VLA J. E. Purkyně Hradec Králové v Ústřední vojenské nemocnici, Praha
(primář: plk. prof. MUDr. V. Monhart, CSc.)

Je známo, že v patogenezi renálního poškození sehrává často významnou úlohu hypertenze. V této souvislosti se dostaly do středu zájmu inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI). Nyní je již však zřejmý renoprotektivní vliv ACEI také u nefropatií, u kterých není hypertenze přítomna.

K ozřejmění vlivu ACEI jsou dále připomenuty některé patofyziologické mechanismy. Při zvýšení systémového tlaku se autoregací zvyšuje tonus aferentní arterioly a klesá efektivní průtok plazmy ledvinami. Současně však stoupá postglomerulární rezistence a tím i filtrační frakce, takže glomeru-

lární filtrace zůstává zachována. Ischemizací ledviny při sníženém průtoku plazmy dochází ke stimulaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Ten se na udržování zvýšeného krevního tlaku podílí vazokonstrikčním a natriumretenčním vlivem. K funkčním změnám přistupují později i změny strukturální. Rozvíjí se vaskulární skleróza a skleróza glomerulů (16).

Renin-angiotenzinový systém (RAS): Odštěpením čtyř aminokyselin z angiotenzinogenu vytváří renin málo aktivní angiotenzin I (AI). Dalším štěpením, které katalyzuje konvertující enzym (ACE), vzniká angiotenzin II (AII), jeden z nejúčinnějších vazokonstriktorů vůbec. Odštěpením dalších aminokyselin pak vznikne angiotenzin III (AIII), obdobně účinný, o němž však není známo, zda se fyziologicky uplatňuje. Angiotenzinázy štěpí AII a AIII na neúčinné fragmenty. Angiotenzinogen cirkuluje v krvi, renin vzniká v juxtaglomerulárním aparátu ledviny. AII pak účinkuje prostřednictvím specifických membránových receptorů. Existuje několik analogů, které soutěží o tyto receptory a které mají velmi malou vazokonstrikční účinnost (saralazin).

Dále bylo izolováno z hadích jedů několik látek blokujících enzym konvertující AI na AII. Nejznámější z nich je captopril. Preparáty s obdobným účinkem tvoří skupinu velmi účinných antihypertenziv s názvem inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI). Hlavním účinkem AII je vazokonstrikce. V ledvinách zužuje AII přívodnou a odvodnou tepénku. Preferenčně se však kontrahuje vasa efferens. AII a AIII jsou dále silnými stimulatory sekrece aldosteronu. AII snižuje vylučování sodíku, což logicky souvisí s poklesem glomerulární filtrace (GF), který vyvolá. Kromě toho však zvyšuje i renální tvorbu prostaglandinů (PG). Dále stimuluje dřeň nadledvin k sekreci katecholaminů (16).

Peptidický hormon AII působí nejen jako cirkulační endokrinní systém, ale též jako lokální systém tkáňový. Jednotlivé složky RAS se tvoří v různých tkáních a také v mnoha tkáních působí. Tato vlastnost, označovaná termínem autokrinní nebo parakrinní, doplňuje endokrinní působnost systému RAS. Endokrinní složka RAS se účastní akutní regulace krevního oběhu, zatímco tkáňový RAS ovlivňuje oběhovou funkci dlouhodobě. Klíčovým enzymem RAS je ACE, který umožňuje přeměnu AI na AII a který je tudíž cílem farmakologické inhibice. 90-99 % ACE v těle se nachází v tkáních a jen 1-10 % v krevním oběhu.

Hlavním místem tvorby a působení angiotenzinu v ledvinách jsou proximální tubuly. AII vzniká rovněž v cévní stěně. Tento cévní angiotenzin vede k vazokonstrikci a změnami cévní struktury může ovlivňovat periferní cévní odpor. Cirkulující RAS se aktivuje akutně, např. při dehydrataci. Jeho hlavní funkcí je vyvolání vazokonstrikce k udržení krevního tlaku. V ledvinách podporuje retenci solí a vody účinkem angiotenzinu na proximální tubulus a vlivem aldosteronu na tubulus distální. Toto pů-

sobení je krátkodobé. Aktivita cirkulujícího RAS klesá po dosažení kardiovaskulární kompenzace.

Tkáňový RAS působí naproti tomu dlouhodobě, a to nejen při vyvolání vazokonstrikce a účinku na regulaci sodíku a vody, ale přispívá též ke strukturální adaptaci. Proto mezi možné účinky tkáňového RAS patří glomerulární hyperplazie a cévní hypertrofie. Lokální RAS tedy může působit nepříznivě (2).

Vzestup intrakapilárního tlaku v glomerulu je důležitým rizikovým faktorem. Při experimentálním snížení počtu glomerulů v ledvině zbylé nefrony hypertrofují, čímž se zároveň snižuje preglomerulární odpor. Výsledkem je zvýšený průtok krve glomerulem a zvýšení tlaku v glomerulu, spojené se vzestupem glomerulární filtrace. Takto je ztráta glomerulů alespoň přechodně kompenzována (4).

Glomerulární hypertenze a hyperfiltrace jsou důležitými mechanismy progresu chronického renálního onemocnění, které se významně uplatňuje při poklesu počtu nefronů asi na 50 %. Zvýšeným průtokem bílkovin přes glomerulární kapiláry je poškozeno i mezangium, dochází k rozvoji glomerulární sklerózy. V tomto procesu zaujímají významné místo i růstové faktory. Mezi ně náleží např. interleukiny 6, 1, 8, tumor necrosis factor (TNF), platelet derived growth factor (PDGF), transform growth factor (TGF), endotelin (ET), ektodermal growth factor a konečně i AII (8). Nutno zmínit, že endotelin je nejmohutnějším dnes známým vazokonstrikčním působkem.

U většiny nemocných s chronickým renálním selháním (CHRS) jsou nacházeny vyšší koncentrace ET v plazmě. Může to souviset se zvýšenou produkcí ET poškozenými ledvinami nebo se sníženou renální eliminací do moči. Na tomto zvýšení participují především nemocní s CHRS a hypertenzí, kdežto u normotenzních pacientů v CHRS byly koncentrace ET v plazmě zvýšeny méně. Vznik hypertenze u nemocných s CHRS po léčbě erythropoetinem je provázen trendem ke zvýšení koncentrací ET 1, 2. Byly již získány výsledky s užitím perorálně účinného antagonisty endotelinových receptorů. Bylo zjištěno, že plazmatická koncentrace ET se významně liší v jednotlivých vývojových stádiích esenciální hypertenze a u hypertenze při CHRS. Tyto změny jsou často provázeny paralelními odchylkami v plazmatické reninové aktivitě. Lze se proto domnívat, že změny těchto dvou nejmohutnějších presorických systémů se mohou, spolu s ostatními mechanismy, podílet na vzniku esenciální hypertenze, její progresi a při vzniku hypertenze u dialyzovaných nemocných s CHRS (6).

Role hypertenze při renálním poškození je zřejmá. Svůj význam však má i poškození mezangiálních a endoteliálních buněk glomerulu. Při zvýšeném intrakapilárním tlaku v glomerulu proniká krevní plazma z lumen kapilár do mezangia a dochází k jeho následnému poškození. Mezangium je

nadáno schopností reagovat na tromboxan A₂, ET a All. Svědčí pro to pokusy na izolovaných glomerulech, kdy vazba aktivně značeného All na mezangiální buňky byla následována zmenšením glomerulu, což bylo interpretováno jako kontrakce (10). Tento fakt ukazuje na významnou úlohu mezangia při regulaci mikrocirkulace v glomerulu. Kontrakce mezangiálních buněk je inhibována např. endoteliálním relaxačním faktorem. Schopnost mezangiálních buněk odpovídat kontrakcí na All snižuje i prostacyklin. Pro regulaci glomerulární funkce je tedy důležitá rovnováha aktivních látek stimulujících na jedné straně kontrakci a na straně druhé relaxaci mezangiálních buněk. All v nízkých dávkách rovněž zvyšuje vychytávání makromolekul v mezangiu. Určitá patologická depozita v mezangiu pak mohou vést ke vzniku zánětlivých reakcí včetně proliferace buněk a k nadbytečné produkci mezangiální matrix. Mnohé látky mohou v mezangiálních buňkách indukovat tvorbu prostanooidů. Prostanoidy potom pravděpodobně ovlivňují glomerulární hemodynamiku a hrají úlohu v zánětlivých procesech při glomerulárním poškození (4).

S ACE je identická kinináza II, která spolu s kininázou I štěpí kininy na inaktivní fragmenty. ACEI tedy současnou inhibicí kininázy II prodlužují biologický poločas bradykininu, případně dalších kininů, které mají přímý vazodilatační účinek (3, 16).

Existují dva směry, které se snaží vysvětlit mechanismy vedoucí k progresivnímu glomerulárnímu poškození. První názor předpokládá, že hlavním patogenetickým faktorem je glomerulární hypertenze, a tedy změny v lokální mikrohemodynamice. Druhý názor považuje za rozhodující a prvotní abnormální proliferaci buněk v glomerulu, tedy glomerulární hypertrofii. Oba předpoklady se vzájemně nevylučují. Látky, které způsobují kontrakci hladkého svalu a mezangiální buňky, jako jsou All a endotelin, rovněž stimulují i proliferaci těchto buněk. Na druhé straně ty vazomotorické látky, které vyvolávají relaxaci buněk hladkého svalu a mezangiálních buněk, jako jsou endoteliální relaxační faktor s oxidem dusnatým, atriální natriuretický peptid a prostaglandin 12, jsou silnými inhibitory proliferace (4).

Klíčovou roli v patogenezi celého procesu ledvinového poškození hraje systém renin-angiotenzin. To by také vysvětlovalo příznivý efekt blokování ACE. Pozitivní vliv ACEI vyplývá z jejich působení na hemodynamické i nehemodynamické mechanismy. Významný je jejich dilatační vliv, a to více na eferentní arterioli než na arterioli aferentní. Dále pravděpodobně uvolňují kontrakci v mezangiu.

Snižováním kapilárního tlaku v glomerulu je omezen transport makromolekul přes mezangium. ACEI mají rovněž kalium šetřící efekt. S ohledem na možný vzestup sérové koncentrace kalia je třeba léčbu ACEI zahajovat menší dávkou (14). Konečně mohou ACEI vést i k zastavení mitogeneze

mezangiálních buněk a k potlačení tvorby mezangiální matrix, která bývá patrna u mnoha glomerulopatií (4).

Arteriální systémová hypertenze bývá přítomna u nemocných s chorobami ledvin poměrně často, a to v závislosti na charakteru základního ledvinového onemocnění. U glomerulonefritid bývá ve 23 až 61 %, u analgetické nefropatie ve 30-75 %, u diabetické nefropatie ve 30-80 %, u polycystózy ledvin dospělých v 50-75 %, při refluxové nefropatii ve 30-70 %, při primárním reninismu ve 100 %. Neléčená hypertenze se podílí na progresi nefropatie. Uplatňují se zde již dříve zmíněné faktory, tj. změna glomerulární hemodynamiky se zvýšeným glomerulárním kapilárním tlakem a následnou hyperfiltrací, hypertrofie glomerulů, s nadměrnou filtrací souvisejí i zvýšené nároky na tubulární reabsorpci, dále proliferace endotelu a mezangia, koagulační pochody v glomerulárních kapilárách. Progresi renálního poškození - rozvoj nefrosklerózy - zpomaluje snížení krevního tlaku na hodnoty 140/90 mm Hg a nižší. Od antihypertenziv se v tomto ohledu očekává navíc ještě určitý protektivní vliv na ledvinovou tkáň. Míní se tím inhibice vlivu růstových faktorů, včetně All, ovlivnění propustnosti glomerulární membrány a snížení proteinurie, resp. mikroalbuminurie. Přímou stěžejní je vliv ACEI na kontrakci aferentní a zejména eferentní arterioly, s níž souvisí snížení glomerulární hypertenze a hyperfiltrace (5).

Existují experimentální studie, které poukazují na větší renoprotektivní účinek ACEI společně s blokátory kalciového kanálu. Antagonisté kalcia totiž inhibují proliferaci mezangiálních buněk stimulovanou růstovými faktory. Na druhé straně však způsobují stejnou nebo větší dilataci aferentní arterioly než arterioly eferentní, takže nesnižují intraglomerulární tlak (4, 5).

Proběhla studie s amlodipinem, blokátorem kalciových kanálů druhé generace. Preparát inhiboval hyperplazii i hypertrofii mezangiálních buněk (13).

ACEI se vzhledem ke svému výbornému antihypertenznímu vlivu, možnosti podávání v jedné denní dávce, absenci vedlejších nežádoucích metabolických důsledků a silné protekci renálního parenchymu stávají lékem první volby u nefrogenní hypertenze. Doporučovány jsou hlavně dlouhodobě působící ACEI bez SH skupiny v molekule. Ve velmi malých dávkách ACEI zpomalují progresi nefrosklerózy i u nefropatií bez systémové hypertenze, např. u diabetické glomerulosklerózy. Renoprotektivní efekt se projevuje více v iniciálních stádiích onemocnění. U normotenzních nefropatií jsou doporučovány velmi nízké dávky odpovídající 1,25 až 2,5 mg enalaprilu denně. Při léčbě nefrogenní hypertenze se dává přednost dlouhodobě působícím ACEI, jako jsou enalapril, lisinopril, spirapril, perindopril a další před captopilem. Ten mimo to obsahuje SH skupinu a může tedy vyvolat penicilaminový efekt, těžko odlišitelný od progresu vlastní ne-

fropatie. Po aplikaci captoprilu byla pozorována i akutní intersticiální nefritida (15). Léčba ACEI se má i zde zahajovat vždy malými dávkami, které odpovídají 2,5 mg enalaprilu a postupně se mají dávky zvyšovat. Je doporučována dávka až 20 mg denně. Není-li efekt dostatečný, doporučuje se přidat diuretikum. U nemocných s chronickou renální insuficiencí se upravují dávky dle poklesu renálních funkcí. Zvláštní opatrnosti je třeba u renovaskulární hypertenze. Při bilaterální stenóze renálních tepen nebo stenóze tepny solitární ledviny vede podání obvyklých dávek ACEI k prudkému poklesu krevního průtoku za stenózou a následnému vývoji akutní tubulární nekrózy. Proto je u nemocných s renovaskulární hypertenzí doporučováno zahajovat léčbu dávkou 2x1 mg enalaprilu a pak postupně a pomalu dávku zvyšovat (5).

Dále je uvedeno obvyklé denní dávkování ACEI (5):

CAPTOPRIL (Capoten, Tensiomin, Capozide)	25-150 mg
ENALAPRIL (Enap, Renitec, Acepril)	10-40 mg
QUINAPRIL (Accupro)	20-40 mg
CILAZAPRIL (Inhibace)	2,5-5 mg
LISINOPRIL	5-20 mg
SPIRAPRIL (Renpress)	3-15 mg
RAMIPRIL	5-10 mg
PERINDOPRIL	4-8 mg

V Centru klinické farmakologie VÚLB v Bratislavě probíhala půlroční studie, ve které byl sledován antihypertenzní účinek enalaprilu. Autoři sledovali 11 nemocných s nefrogenní hypertenzí. Na počátku léčby podávali 2,5 mg enalaprilu 1x denně, případně ve dvoudenních intervalech. Dávka byla dle potřeby zvyšována maximálně na 40 mg denně. Další zvyšování dávky již nevedlo ke zvyšování terapeutického účinku, ale k prodloužení doby trvání účinku. Dle potřeby byla léčba doplněna saluretiky, která jsou vhodná vzhledem ke kalium šetřícímu vlivu ACEI. Autoři hodnotí enalapril jako účinné antihypertonikum s vazodilatačním účinkem, bez negativního vlivu na ledvinové funkce, glycidový, lipidový a purinový metabolismus. Z nežádoucích účinků registrovali ve dvou případech noční dráždivý kašel (7). Některé práce zmiňují dokonce vylepšení renálních funkcí (1).

Jiní autoři sledovali působení ACEI lisinoprilu (preparát Prinivil, MSD) u 21 hypertenzí I. a II. stadia esenciální hypertenze. Prinivil byl podáván 1x denně 20 mg až 40 mg. Uvedená léčba snížila jak systolický, tak diastolický krevní tlak a tepovou frekvenci. Pokles tepové frekvence, případně absence reflexní tachykardie, při snížení krevního

tlaku ACEI je přisuzován poklesu sympatoadrenální aktivity. Na poklesu tepové frekvence se však účastní i parasympatikus, protože ACEI blokují tvorbu AII, který inhibuje vagové odpovědi jak centrálně, tak periferně. Autoři dále zjistili v moči hypertenzí významně nižší exkreci kalikreinu. Již bylo naznačeno, že kromě konverze AI na AII ACE štěpí bradykinin. Inhibice ACE tedy oslabuje degradaci kininů, aktivita kininů tak narůstá a může tedy zeslabit konstriční účinek endotelinu. Vstup plazmatických kininů by mohl být součástí antihypertenzního účinku ACEI. Při léčbě ACEI byla pozorována stimulace PG I₂. Navíc léčba lisinoprilem u hypertenzí snížila normální bazální endotelin a paradoxně zvýšila normální hodnoty vazodepresorického atriového natriuretického faktoru (ANF). Souhrnně řečeno, lisinopril se ukázal jako velmi účinné antihypertonikum s minimálními nežádoucími účinky (12).

Zajímavé bylo sledování vlivu ACEI na průběh primárních chronických proliferativních glomerulonefritid. Mezi sledovanými mělo 25 nemocných nefrotický syndrom nebo nefrotickou proteinurii (více než 3,5 g/den) a ostatní proteinurii středně velkou (2,0-3,5 g/den). Na konci studie bylo konstatováno, že u normotenzí se malá proteinurie a normální GF nezměnily. U hypertenzí s dobře korigovanou hypertenzí ACEI klesla proteinurie pod 2,0 g/den a GF se stabilizovala a dále se již nesnížila. Autoři vyvozují poznatek, že léčba konvenčními antihypertenzivy neměla renoprotektivní účinek. Úpravou systémového tlaku nezabránili postupnému snižování GF (9).

Jiná skupina autorů sledovala vliv ACEI fosinoprilu u nemocných s IgA nefropatií. Tito nemocní měli normální krevní tlak i normální funkci ledvin. Všichni měli proteinurii od 1,0 do 2,5 g/den. Po čtyřměsíční léčbě ACEI signifikantně klesla proteinurie, zejména u normotenzních pacientů s IgA nefropatií. Antiproteinurický efekt nebyl stejný u všech nemocných, snížení se pohybovalo v rozmezí 1-81 % základní hodnoty. Snížení proteinurie může odrážet snížení glomerulárního kapilárního tlaku (11).

Souhrn

Na progresi chronického renálního poškození se podílejí zejména změny hemodynamické, tj. glomerulární hypertenze, resp. hyperfiltrace, která vyplývá z převažující konstriktce v oblasti vas efferens. Neméně důležitá je i hypotéza, která klade důraz na proliferaci glomerulárních buněk. Četné práce dokládají pozitivní vliv ACEI v obou těchto směrech.

Literatura

1. BAUER, J. H. - REAMS, G. P. - LAL, S. M.: Renal protective

- effect of strict blood pressure control with Enalapril therapy. Arch. intern. Med., 147, 1987, s. 1397-1400.
2. DZAU, V. J.: Tkáňový renin-angiotenzinový systém v patogenezi hypertrofie myokardu a srdeční selhání. JAMA-CS, 1, 1993, č. 9, s. 723-727.
3. DZÚRIK, R. - DZÚRIKOVÁ, V. - ŠTEFÍKOVÁ, K.: Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v diagnostice a v léčbě chorob obliček. Vnitř. Lék., 37, 1991, č. 6, s. 612-619.
4. HOLLENBERG, N. K. - RAIJ, L.: Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu v klinické nefrologii. JAMA-CS, 2, 1994, č. 4, s. 296-302.
5. HORKÝ, K. - DZÚRIK, R. - FEDELEŠOVÁ, V.: Léčba hypertenze u ledvinových chorob. Vnitř. Lék., 39, 1993, č. 8, s. 810-816.
6. HORKÝ, K. et al.: Plazmatická koncentrace endotelinu u různých stadií a typů arteriální hypertenze. Čas. Lék. čes., 133, 1994, č. 13, s. 407-410.
7. JUREČKOVÁ, J. et al.: Enalapril v léčbě nefrogénnej hypertenzie. Vnitř. Lék., 38, 1992, č. 2, s. 132-139.
8. KLENER, P.: Cytokiny a hemopoetické růstové faktory. Remedia, 3, 1993, č. 5, s. 293-299.
9. KNOTKOVÁ, V. - NĚMEČEK, K.: Současné možnosti léčení primárních chronických glomerulonefritid. Vnitř. Lék., 40, 1994, č. 6, s. 345-349.
10. KREISBERG, J. - VENKATACHALAM, M. - TROYER, D.: Contractile properties of cultured glomerular mesangial cells. Am. J. Physiol., 249, 1985, F457-F463.
11. MASCHIO, G. et al.: ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicentre, randomized, placebo - controlled study. Nephrol. Dial. Transplant., 1994, č. 9, s. 265-269.
12. PELEŠKA, J. et al.: Změny presorických a depresorických humorálních faktorů u esenciální hypertenze při léčbě lisinopilem. Vnitř. Lék., 40, 1994, č. 5, s. 278-283.
13. SHULTZ, P. J. - RAIJ, L.: Effect of Amlodipine on mesangial cell proliferation and protein synthesis. Am. J. Hypertens., 1992, č. 5, s. 912-914.
14. SCHÜCK, O.: Nefrologie pro praktického lékaře. 1. vyd. Praha, Scientia medica 1993, 171 s.
15. SMITH, W. et al.: Captopril - associated acute interstitial nephritis. Am. J. Nephrol., 1989, č. 9, s. 230-235.
16. VÁLEK, A. et al.: Klinická nefrologie. 1. vyd. Praha, Avicenum 1989, 383 s.

Klíčová slova: Renin-angiotenzinový systém cirkulační a tkáňový; Angiotenzin-konvertující enzym a jeho inhibitory; Glomerulární hypertenze a hyperfiltrace; Vas efferens; Kalium šetřící efekt; Renoprotektivní efekt.

Do redakce došlo 3. 10. 1995