

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 u 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