

# ЗНАЧАЈ ПРИМЕНЕ ИНХИБИТОРА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТУЈУЋЕГ ЕНЗИМА У ХРОНИЧНОЈ НЕФРОПАТИЈИ АЛОКАЛЕМА БУБРЕГА

Марина САВИН, Владимир ПЕТРОНИЋ

Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

## КРАТАК САДРЖАЈ

Ангиотензин II игра кључну улогу у патолошким процесима хроничне нефропатије алокалема (CAN), која доводи до прогресије хроничне дисфункције алокалема бубрега. Системска и гломерулска хипертензија и протеинурија се код CAN одвијају у условима хипертрофије јукстагломерулског апарата у бубрегу и појачане активности система ренин–ангиотензин–алдостерон (RAS) и представљају факторе брзе прогресије хроничне инсуфицијенције алокалема бубрега. Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (ACEi) су ефикасна и сигурна антихипертензивна средства с ренопротективним дејством код болесника са CAN. Повољан одговор на ACEi огледа се у смањењу протеинурије, споријем порасту креатининемije, регулацији системске хипертензије и дужем преживљавању болесника и калема бубрега. Наша пилот-студија указује на значај примене ACEi у CAN код болесника с алокалемом бубрега од даваоца старијег од 55 година.

**Кључне речи:** хронична нефропатија алокалема (CAN), хронична дисфункција алокалема бубрега (CRAD), ACEi, старији донор

## УВОД

Хипертензија је независан фактор отказивања трансплантираног бубрега. Опелц (*Opelz*) и сарадници [1] су у анализи око 30.000 болесника показали да је повишен систолни притисак честа појава код хроничне дисфункције алокалема бубрега (*Chronic Renal Allograft Dysfunction – CRAD*). Важан податак је и трајање хипертензије до трансплантације бубрега, будући да одржавање хипертензије после трансплантације код болесника може да доведе до развијања хроничне инсуфицијенције алокалема бубрега [2]. Ангиотензин II игра кључну улогу у патолошким процесима у хипертензији који доводе до деструкције гломерула и тубула бубрега, као и до хроничне инсуфицијенције бубрега (ХИБ).

## УЛОГА АНГИОТЕНЗИНА II У ОШТЕЋЕЊУ ТРАНСПЛАНТИРАНОГ БУБРЕГА

Два ензима су кључна у синтези ангиотензина II у бубрезима. То су ренин и ангиотензин. Ренин посредује синтезу ангиотензина I из ангиотензиногена, а ангиотензин-конвертујући ензим (ACE) уклања две аминокиселине из ангиотензина I, те настаје ангиотензин II. Ренин се синтетише у јукстагломерулским ћелијама бубрега, прелази у општу циркулацију, што омогућава синтезу ангиотензина II, који делује на читав систем. Мања количина ренина се задржава и заједно са ACE везаним за луменски део мембране ендотелне ћелије аферентне артериоле бубрега учествује у синтези ангиотензина II, који делује локално, у бубрезима. Осим деловања у хемодинамским процесима у нефрону и бубрегу, ангиотензин II има улогу и у морфолошком, структурном оштећењу бубрега. Он делује преко молекула који преносе сигнале за активацију ћелије (трансдукција) или непосредно стимулишу ћелије на продукцију или активацију медијатора запаљења и фактора раста.

У условима повећане активности система ренин–ангиотензин–алдостерон (RAS) у бубрегу расте и јачина гломерулске филтрације (ЈГФ) у појединачном нефрону, што је последица пораста гломерулског капиларног притиска и развијања гломерулске хипертензије. Када је ниво ангиотензина II у бубрегу повећан, долази до несразмерно веће констрикције еферентне, него аферентне артериоле гломерула. То значи да појачана активност ACE, главног ензима у продукцији ангиотензина II, такође представља кључни фактор у развијању гломерулске хипертензије. Системска и гломерулска хипертензија доводе до ишчежавања ауторегулације аферентне артериоле за константан проток и притисак у гломерулу током циклуса рада срца. Следи циклично ширење гломерула, које је у условима гломерулске хипертензије додатни фактор за хиперфилтрацију. Одржавање гломерулске хипертензије оштећује базалну мембрану гломерула (GBM), изазива дисфункцију ендотелних ћелија гломерула и екстравазацију протеина у Бауманов (*Bowman*) простор.

Хемодинамско преоптерећење нефрона праћено је хипертрофијом гломерула и тубула. Ангиотензин II доводи до активације гена за фактор транскрипције – једарни фактор  $\kappa B$  (*NF \kappa B*), који је један од кључних молекула у активацији гена раног одговора у циклусу пролиферације ћелије. Тако се непосредно покреће удружена активација мезангијских и ендотелних ћелија гломерула са синтезом бројних проинфламационих молекула (цитокини, хемокини, адхезиони молекули, хемотаксични фактори, вазоактивни молекули – ендотелин, азот-оксид) у гломерулу и тубулима. Поред повећаног ослобађања медијатора запаљења из ћелија нефрона и околних мононуклеусних ћелија (*MNC*), ангиотензин II их стимулише и на повећано стварање фактора раста који потиче из тромбоцита (*PDGF*) и трансформишућег фактора раста бета (*TGF- $\beta$* ), као и молекула који регулишу факторе коагулације и адхезију тромбоцита (инхибитор активације тромбоцита 1 – *PAI-1*). Долази до хронич-

ног механичког и оксидационог стреса гломерула са појачаним стварањем и постепеним нагомилавањем мезангијског матрикса у гломерулу. Све ове промене учествују у порасту нивоа протеинурије, која такође покреће процесе запаљења у околном тубулоинтерстицијуму. Инфилтрација макрофага и моноцита је неповољан догађај у прогресији ових процеса. ЈГФ у нефрону се следствено постепено смањује до дефинитивног престанка функције нефрона. Повећава се обим апоптозе и надмашује пролиферација ћелија нефрона. Нефрон коначно пропада у процесима хијалинозе и склерозе гломерула и атрофије тубула, који су окружени фиброзним интерстицијумом.

Процеси хроничног оштећења бубрега не јављају се само код системске хипертензије, већ и код ХИБ која настаје под дејством различитих етиолошких фактора. Услед критичног смањења нефронске масе у оболелим бубрезима развија се гломерулска хипертензија са повећаном локалном концентрацијом ангиотензина II, због појачане активности у RAS у бубрезима. Код реналне хипертензије ангиотензин II доводи до пропадања бубрега знатно брже, него код оштећења бубрега системском хипертензијом и бенигном нефроангиосклерозом. Такве промене одвијају се и у ХИБ због процеса хроничног одбацивања трансплантираног бубрега (CRAD), а убрзане су имунолошким одговором одбацивања на алокалем бубрега.

Код хроничне нефропатије алокалема (CAN) типична промена је алоатеросклероза бубрега са централним сужењем свих крвних судова бубрега. Код неких болесника придружена је гломерулопатија алокалема, која подсећа на мембранопрлиферациони гломерулонефритис сопствених бубрега. Код тих болесника редовно се јављају хипертензија и протеинурија. Хронична нефропатија алокалема може да се манифестује кроз алоатеросклерозу и тубулоинтерстицијумске промене. Код болесника се јавља хипертензија, а ниво протеинурије је мали, али она може и да изостане. Њена појава, међутим, указује на брзу прогресију оштећења гломерула услед изражене гломерулске хипертензије с исходном фокусном или глобалном склерозом гломерула. Системска хипертензија код болесника са трансплантираним бубрегом редовно изазива исхемију пресађеног бубрега и има улогу у бржем пропадању бубрега с алоатеросклерозом, која настаје у процесима хроничног одбацивања бубрега.

У ранијем периоду трансплантације бубрега у свету и код нас нису примењивани инхибитори ACE (ACEi) због бојазни од смањења ЈГФ. Код стенозе реналне артерије лек је контраиндикован управо из тог разлога. Код 192 болесника код којих је урађена трансплантација у Институту за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду у периоду од 1988. до 1992. године хипертензија је сузбијана антагонистима калцијума. Хронично одбацивање је било главни узрок губитка бубрега после прве године и поред примене циклоспорина од почетка трансплантације. У групи болесника са CAN протеинурија већа од 2,72 g/дан била је ризик кратког преживљавања бубрега до три године, а ниво креатининемије већи од 200  $\mu\text{mol/l}$  био је код функције бубре-

га до пет година [3, 4]. После тих сазнања закључено је да би примена ACEi била неопходна после трансплантације бубрега, а посебно код болесника са CAN [5]. Слична су и искуства других аутора. Роднат (Roodnat) и сарадници [6] су испитивањем 722 болесника са трансплантираним бубрегом више од годину дана закључили да је протеинурија неповољна не само за преживљавање бубрега, већ и болесника. Висок ниво протеинурије после трансплантације представљао је већи ризик код болесника код којих су пре трансплантације дијагностиковани гломерулонефритис сопствених бубрега, системско обољење или хипертензија.

Пошто се увидео значај ангиотензина II у развоју хипертензије и протеинурије, односно у оштећењу трансплантираног бубрега, последње деценије почела је широка примена ACEi. Ови инхибитори су се показали као сигурни лекови у дуготрајном лечењу и ефикасни у регулацији хипертензије после трансплантације бубрега [7]. Испитивања CAN која је изазвана у експерименталним условима потврђују неповољно дејство повећане концентрације ангиотензина II, односно молекула RAS у убрзавању настанка алоатеросклерозе бубрега. Због тога је значајан покушај успоравања ХИБ после трансплантације бубрега не само имуносупресивним средствима, већ и поступцима који сузбијају дејства ангиотензина II применом ACEi или блокара рецептора AT1 за ангиотензин II (ARB).

#### РЕНОПРОТЕКТИВНО ДЕЈСТВО ACEi У ХРОНИЧНОЈ НЕФРОПАТИЈИ АЛОКАЛЕМА БУБРЕГА

Ренопротективно дејство ACEi везује се за смањење системске и гломерулске хипертензије и за противпротеинурично дејство, као и за сузбијање фиброзе бубрега. И поред тога што ЈГФ може да се смањи на почетку лечења, постиже се дугорочно успоравање прогресије ХИБ. Почетно смањење функције бубрега било је реверзибилно код примене ACEi лизиноприла код дијабетесне нефропатије [8]. Првог месеца ЈГФ се смањивала за 1-9%, а затим је дугорочно била стабилна током пет година лечења. Средњи артеријски притисак био је 99-105 mm Hg. После престанка примене ACEi ЈГФ се вратила на вредности као из првог месеца лечења. Испитивање обима дугорочног смањивања ЈГФ и преживљавања бубрега код 274 болесника са протеинуријом код којих је дијагностикована хронична нефропатија, али не и дијабетес (клиренс креатинина: 20-70 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, протеинурија: >1 g/дан), после, просечно, 21 месеца примене рамиприла (студија REIN) указало је на ренопротективно дејство ACEi. Потврђено је да је висина нивоа протеинурије независан показатељ дугорочног преживљавања бубрега код ХИБ, односно времена прогресије болести до потребе за дијализом. Протеинурија није била фактор везан за основну болест бубрега или снижавање крвног притиска. Већа базална протеинурија и мали клиренс креатинина на почетку примене ACEi били су у корелацији са брзим напредовањем болести бубрега [9, 10].

Одређивање акутних и хроничних дејстава *ACEi* на функцију бубрега треба да укаже на параметре процене ренопротективног дејства *ACEi*. Ренопротективно дејство *ACEi* зависи од природе морфолошких промена у хроничном одбацивању бубрега и степена учешћа гломерулских или тубулоинтерстицијумских лезија. Поред вазодилатације еферентне артериоле, која снижава гломерулски капиларни притисак, ренална и, посебно, гломерулска хемодинамика је различита после акутне, него после хроничне инхибиције *ACE* у гломерулопатијама са ХИБ. Та разлика између акутног и хроничног дејства *ACEi* не јавља се код тубулоинтерстицијумских нефропатија са ХИБ. Акутним дејством *ACEi* перфузија бубрега, гломерулски притисак и филтрација опадају због пратећег повећаног отпора аферентне артериоле у гломерулопатијама. Дуготрајна инхибиција *ACE* повезана је једино са знатним смањењем перфузије бубрега при благом повећању фракције филтрације или смањењу отпора у аферентној артериоли [11].

Експериментални модели хроничног одбацивања бубрега показују да *ACEi* могу да буду корисни у сузбијању прогресије *CAN*. Примена  $60\text{ mg}$  еналаприла на дан током 20 недеља код експерименталних пацова ублажавала је алоатеросклерозу, гломерулосклерозу и атрофију тубула, као и обим инфилтратата *MNC* интерстицијума у хроничном одбацивању бубрега (сој *Fisher 344* → сој *Lewis*). Хипертензија и ниво протеинурије били су значајно умањени. Код животиња код којих се примењивао *ACEi* од почетка трансплантације развијао се блажи облик *CAN*. Експресије информационе рибонуклеинске киселине (иРНК) у бубрегу, посебно за интерлеукин 1 (*IL-1*) и *PDGF*, односно за факторе раста *TGF- $\beta$* , фактор раста сличан инсулину (*IGF*) и за протеин хемокин који привлачи моноците 1 (*MCP-1*), биле су значајно мање [12]. Код болесника са *CAN* уочене су хипертрофија јукстагломерулског апарата [13] и повећана активност ренина у плазми (*РА*) [14]. Повећана активност *RAS* укључена је у смањено дугорочно преживљавање трансплантираног бубрега [15]. Залцман (*Zaltzman*) и сарадници [16] су уочили значајно успорену прогресију *CRAD* после 12 месеци примене *ACEi*.

*ACEi* делује заштитно на бубреге сузбијањем хипертензије и протеинурије. Та два ефекта се допуњују, мада нису нужно повезана. *ACEi* у већој дози сузбија хипертензију и протеинурију, а у мањим дозама још може да делује на ниво протеинурије, како је показано и код болесника са трансплантираним бубрегом и хроничним одбацивањем бубрега [17]. Луфт (*Lufft*) и сарадници [17] су уочили да је примена *ACEi* фозиноприла  $10\text{--}15\text{ mg/дан}$  код 28 болесника са трансплантираним бубрегом и перзистентном протеинуријом већом од  $1,25\text{ g/дан}$  доводила до њеног значајног смањења после три и осам месеци, иако није утицала на системски крвни притисак. Противпротеинурично дејство *ACEi* било је у обрнутој корелацији са креатининемјом, обимом бенигне нефроангиосклерозе, фиброзе у интерстицијуму и атрофије тубула на почетку лечења. Противпротеинурични ефекат у потпуности се остварује, у просеку, после четири недеље примене *ACEi*, а повећавањем дозе *ACEi* дејство је ефикасније. Доза еналаприлата од

$10\text{ mg}$  изазива значајне хемодинамске промене у бубрезима, повећава *PRA*, снижава концентрацију ангиотензина *II* и повећава проток крви кроз бубреге. Изразито се смањују фракција филтрације у гломерулима (до 30%) и ниво протеинурије (15-25%). Смањење протеинурије после примене једне дозе *ACEi* последица је опадања гломерулског капиларног притиска, али оно се не уочава код свих болесника. Ремуци (*Remuzzi*) и сарадници [18] су утврдили да *ACEi* повећавају садржај хепаран-сулфата и поправљају структуру анјонских места у *GBM*, те је селективна филтрација молекула мањих од албумина успешнија. Зато се *ACEi* примењује и код нормотензивних болесника са протеинуријом у *CAN*.

Инхибицијом *ACE* временом се оснажују акцесорни ензимски путеви синтезе ангиотензина *II*. Препорука је да се сузбијање активности и дејства *RAS* најбоље постижу применом комбинације *ACEi* и *ARB*. Погодна је примена *ACEi* са елиминацијом преко јетре и бубрега (на пример, фозиноприл) код болесника са ХИБ, пошто се избегава опасност од акумулације лека. Дејства *ACEi* код болесника са алокалемом бубрега морају се пажљиво пратити. Дилатација еферентне артериоле са *ACEi* може да се неповољно надовеже на дејства инхибитора калцинеурин (циклоспорин, такролимус) због вазоконстрикције аферентне артериоле и да доведе до знатног смањења ЈГФ. Код пораста креатининемје за 15-20% треба престати са применом *ACEi* због антихипертензивног дејства, а покушати са применом мањих доза ових лекова ради одржавања њиховог противпротеинуричног дејства. Код тих болесника трандиноприл је погоднији будући да смањује фракцију филтрације и ефективни проток плазме, а не мења знатно ЈГФ. Трандиноприл не утиче значајно ни на смањење разградње брадикинина, што је пропратно дејство примене класичних *ACEi* (еналаприл), те изостаје преобимна вазодилатација еферентне артериоле [19].

## ЗАКЉУЧАК

Препорука је да се код болесника са ХИБ код којих је клиренс креатинина мањи од  $60\text{ ml/min}$ , серумски креатинин  $\geq 1,4\text{ mg/dl}$  код мушкараца и  $\geq 1,2\text{ mg/dl}$  код жена, а артеријски притисак (*ТА*)  $\geq 130/80\text{ mm Hg}$ , као и код болесника са микроалбуминуријом и *ТА*  $\geq 130/80\text{ mm Hg}$  започне дуготрајно лечење применом *ACEi*. Код протеинурије  $\geq 0,375\text{ g/дан}$ , независно од висине крвног притиска, треба применити највећу дозу *ACEi* коју болесник може да поднесе.

Исто важи и за болеснике са хроничном инсуфицијенцијом трансплантираног бубрега због *CAN*. *ACEi* би требало превентивно примењивати од почетка трансплантације бубрега код свих болесника код којих постоји неки фактор ризика за настаanak хроничног одбацивања бубрега. Рана примена *ACEi* (од почетка успостављања функције бубрега) посебно је индикована код болесника који су бубрег примили од старијег даваоца и код болесника код којих се јавила одложена функција алокалема бубрега због исхемијске акутне инсуфицијенције бубрега у постоперационом периоду.

У току је наше испитивање о заштитној улози ACEi код болесника који су добили бубрег од старијег даваоца, а прелиминарни резултати су охрабрујући. Уочили смо да примена ACEi од почетка трансплантације поправља преживљавање алокалема бубрега у хроничном одбацивању, посебно код даваоца старијег од 55 година (налази још нису објављени). До сад није публиковано такво испитивање спроведено у светским центрима за трансплантацију, а питање адитивног дејства ACEi на имуносупресив микофенолат-мофетил у CAN у сузбијању алоатеросклерозе и прогресије ХИБ још чека одговор.

## ЛИТЕРАТУРА

- Opelz G, Wujciak T, Rotz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative transplant study. *Kidney Int* 1998; 53:217-29.
- Guidi E, Cozzi MG, Minetti E, Bianchi G. Donor and recipient family histories of hypertension influence renal impairment and blood pressure during acute rejection. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2102-13.
- Savin M. Korelacija između imunohistohemijske analize i biohemijskih parametara funkcije transplantiranog bubreга [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet; 1997.
- Savin M, Petronić V, Djukanović Q, Stojković D, Sindjić M. Allograft instability with the frequent acute rejections and early chronic transplant glomerulopathy related to the suboptimal doses of cyclosporin A. *Transplant Proc* 1997; 29:2977-9.
- Savin M. ACEi u hroničnoj nefropatiji alokalema. U: *Ciklosporin i hronično odbacivanje bubreга*. Andrejević K, urednik. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2000. p. 117-21.
- Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001; 72(3):438-44.
- Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(1):58-63.
- Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160(5):685-93.
- Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The „Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia” (GISEN). *Kidney Int Suppl* 1997; 63:S54-7.
- Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354:359-64.
- Guidi E, Minetti EE, Cozzi MG. Acute and long-term effects of ACE inhibition on renal haemodynamics in glomerular and interstitial nephropathies. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3(1):40-5.
- Szabo A, Lutz J, Schleimer K, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on growth factor mRNA in chronic renal allograft rejection in the rat. *Kidney Int* 2000; 57(3):982-91.
- Myers BD, Newton L. Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:S45-51.
- Bresticker M, Nelson J, Huang C, Wolf J, Anderson B. Plasma renin activity in renal transplant patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4:623-31.
- Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ, et al. Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation: a report from the renal allograft disease registry. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:928-34.
- Zaltzman JS, Nash M, Chiu R, Prasad GV. Renin-angiotensin system blockade in biopsy-proven allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2003; 35(7):2415-7.
- Lufft V, Kliem V, Hamkens A, et al. Antiproteinuric efficacy of fosinopril after renal transplantation is determined by the extent of vascular and tubulointerstitial damage. *Clin Transplant* 1998; 12(5):409-15.
- Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenenti P, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991; 39: 1267-75.
- Hemmelder MH, De Zeeuw D, De Jong PE. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandipril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 33(1):98-102.

## THE SIGNIFICANCE OF ACEi THERAPY IN CHRONIC ALLOGRAFT NEPHROPATHY

Marina SAVIN, Vladimir PETRONIĆ

Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

### ABSTRACT

Angiotensin II plays a crucial role in pathologic processes of chronic allograft nephropathy (CAN) leading to chronic and progressive renal allograft dysfunction (CRAD). Systemic and glomerular hypertensions together with proteinuria occur in CAN under conditions of JGA hypertrophy with up-regulated RAS activity in the renal allograft, and they represent independent factors of rapid progression of chronic renal allograft failure. ACEi are safe and efficient antihypertensives with renoprotective effects in patients with CAN. Favorable response to ACEi has been reflected in diminished proteinuria, slow increase of creatininemia, regulation of arterial hypertension and better

long-term survival of patients and kidney allografts. Our pilot study highlights the importance of ACEi therapy in CAN after renal transplantation from elder donors (>55 years).

**Key words:** chronic allograft nephropathy (CAN), chronic renal allograft dysfunction (CRAD), ACEi, elder donor

Marina SAVIN  
Institut za urologiju i nefrologiju  
Klinički centar Srbije  
Pasterova 2, 11000 Beograd  
E-mail: marinas@ybc.co.yu