

# Kontrowersje wokół leczenia lekami blokującymi układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w nefrologii oraz chorobach układu sercowo-naczyniowego

Rafał Donderski, Rafał Bednarski, Jacek Manitius

Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

## STRESZCZENIE

Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-Is) oraz antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II (ARBs), są uznanym od lat, podstawowym kanonem nefroprotekcji. Powszechnie stosuje się je w monoterapii kłębuszkowych chorób nerek przebiegających z białkoczemem. Obecnie rzadziej zaleca się je w leczeniu skojarzonym w formie tak zwanej podwójnej blokady układu RAA w obawie o ewentualne działania niepożądane. Jednocześnie zarówno ACE-Is, jak i ARBs są także niesłusznie określane jako leki nefrotoksyczne. Upatruje się znaczenia terapii tymi lekami w wywoływaniu ostrego uszkodzenia nerek (AKI) czy też zaostrzenia przewlekłej choroby nerek (PChN).

Celem tej pracy jest próba zweryfikowania poglądów dotyczących związków pomiędzy prowadzeniem leczenia ACE-Is lub ARBs a rozwojem AKI oraz próba ponownego spojrzenia na rolę podwójnej blokady układu RAA w terapii chorób nerek.

Omówiono również zasady terapii niewydolności serca (HF) z zastosowaniem ACE-Is lub ARBs oraz aktualne dane dotyczące znaczenia podwójnej blokady układu RAA w nadciśnieniu tętniczym.

**Słowa kluczowe:** ostre uszkodzenie nerek; przewlekła choroba nerek; układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA); podwójna blokada układu RAA; hamowanie progresji chorób nerek

*Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2021, tom 7, nr 4, strony: 231-242*

**Adres do korespondencji:** Dr hab. n. med. Rafał Donderski, prof. UMK, Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Skłodowskiej-Curie No 9 street, 85-094 Bydgoszcz, Poland, tel: +48-052-5854030, faks: +48-052-5854030, e-mail: rafdon@o2.pl; rafal.donderski@cm.umk.pl

## Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora dla angiotensyny II a ryzyko ostrego uszkodzenia nerek

Hamowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) przy użyciu inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-Is, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) czy też sartanów (ARBs, *angiotensin II receptor blockers*) stanowi podstawowy kanon nefroprotekcji stosowany od lat w leczeniu chorób nerek przebiegających z białkomoczem. Leki te hamują postęp przewlekłych nefropatii do schyłkowej fazy niewydolności nerek i wydłużają czas do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Zarówno ACE-Is, jak i sartany wykazują wielokierunkowe działania, między innymi poprawiają rokowanie u chorych z chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebytych zawale serca, nadciśnieniem tętniczym czy też u pacjentów po przebytych udarze mózgu [1, 2]. Potencjał kardioprotekcyjny, angioprotekcyjny, jak i nefroprotekcyjny tych leków sprawia, że są one często stosowane również u chorych z niewydolnością serca zarówno z zachowaną, jak i obniżoną frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*) oraz współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (PChN) [3].

Jednocześnie panuje również zakorzenione przekonanie, iż leczenie ACE-Is lub ARBs w niektórych sytuacjach klinicznych może powodować ostre uszkodzenie nerek (AKI, *acute kidney injury*) czy też zaostrzenie przewlekłej choroby nerek (PChN). U chorych w wieku podeszłym, ze współistniejącą PChN, po przebytych incydencie AKI, z chorobami sercowo-naczyniowymi na tle miażdżycy rozpoczęcie leczenia ACE-Is lub ARBs może spowodować rzeczywiście pogorszenie funkcji nerek wyrażone wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Jest to fakt znany od lat, związany z wpływem tych leków na hemodynamikę kłębuszkowego przepływu krwi i zmniejszeniem ciśnienia śródkłębuszkowego. Wystąpienie AKI w krótkim czasie po rozpoczęciu terapii ACE-Is jest znanym markerem diagnostycznym zwężenia tętnicy nerkowej. U pacjentów w podeszłym wieku leczenie ACE-Is lub ARBs należy prowadzić z dużą ostrożnością, rozpoczynając od małych dawek leku, a najlepiej przed leczeniem wykluczyć w dostępnych badaniach obrazowych (ultrasonografia dopplerowska, *angio-CT*) zwężenie tętnicy nerkowej.

W sytuacji wystąpienia AKI niezależnie od jej przyczyny często stosowaną praktyką jest odstawienie ACE-I lub stosowanego ARB w obawie przed dalszym zmniejszeniem wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). Takie postępowanie można usprawiedliwić u chorych z hipotonią, w ciężkim stanie ogólnym, odwodnionych, z rozpoczynającym się wstrząsem septycznym lub kardiogennym, którzy wymagają w pierwszej kolejności resuscytacji płynowej, włączenia katecholamin, zastosowania szeroko spektralnej antybiotykoterapii, odstawienia leków przeciwnadciśnieniowych, czy też rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego ze wskazań życiowych. Jednocześnie wydaje się, że u chorego z AKI w dobrym stanie ogólnym, z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, przebywającego na oddziale szpitalnym, leczenie ACE-Is lub ARBs może, a nawet powinno, być kontynuowane, zwłaszcza, że u chorych z AKI obserwuje się wzmożoną aktywność układu RAA. Warto zwrócić uwagę na plejotropowe właściwości tych leków związane z hamowaniem stanu zapalnego czy też stresu oksydacyjnego występującego w AKI oraz zapobieganie rozwojowi włóknienia mięszu nerek.

Jeśli podjęto decyzję o odstawieniu ACE-Is lub ARBs u chorego uprzednio przewlekłe leczonego jednym z tych leków, warto zastanowić się, kiedy ponownie można powrócić do tego leczenia, jak również przez kogo i gdzie ta terapia ma być prowadzona (ponowne włączenie leczenia przez nefrologa na oddziale szpitalnym lub poradni nefrologicznej, ponowne rozpoczęcie leczenia przez lekarza rodzinnego). Biorąc pod uwagę długofalowe korzyści, jakie może odnieść pacjent, należałoby do tego leczenia powrócić tak szybko, jak to możliwe. Gayat i wsp., analizując przypadki chorych przebywających na oddziale intensywnej terapii (OIT), u których wystąpiła AKI i u których w dniu wypisu z OIT włączono ponownie leczenie ACE-Is lub ARBs, odnotowali statystycznie istotne zmniejszenie śmiertelności rocznej w grupie leczonych ACE-Is lub ARBs w porównaniu z chorymi, którzy tego leczenia nie otrzymali [4]. Autorzy sugerują, iż leczenie ACE-Is lub ARBs należy rozważyć u każdego pacjenta wypisywanego z OIT jako strategię prewencyjną chroniącą przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Należy przy tym pamiętać, iż w sytuacji ponownego rozpoczęcia terapii ACE-Is lub ARBs leczenie należy również rozpoczynać od małych dawek leku, które

można stopniowo zwiększać, jednocześnie kontrolując stężenie kreatyniny i potasu w surowicy krwi. Wzrost stężenia kreatyniny  $> 30\%$  wartości wyjściowych lub spadek eGFR  $> 25\%$  nie stanowi wskazania do odstawienia leku. Wzrost stężenia kreatyniny w zakresie 30–50% może jedynie nakazywać redukcję dawki dobowej leku o połowę. Wzrost stężenia kreatyniny  $> 50\%$  nakazuje odstawienie leku. W rzeczywistości wzrost stężenia kreatyniny po włączeniu leku wskazuje, że lek wywiera działanie nefroprotecyjne o czym należy pamiętać [3].

Obawa przed dalszym pogorszeniem funkcji nerek u chorych z ostrym stanem kardiologicznym, na przykład zaostreniem niewydolności serca (HF, *heart failure*) może powodować, że ACE-Is lub ARBs są odstawiane, a co gorsza nie uwzględnia się ich w dalszym leczeniu i nie kontynuuje się ich podawania u chorego w stabilnym okresie HF. W tych przypadkach lepsze wydaje się kontynuowanie terapii, bowiem poprawa czynności serca w efekcie stosowania ACE-Is lub ARBs może przyczynić się niewątpliwie do poprawy funkcji nerek. Zagadnienie to szerzej rozwinięto w dalszej części artykułu.

Panuje również przekonanie, że ACE-Is lub ARBs to leki „nefrotoksyczne” lub „potencjalnie nefrotoksyczne”. Tego typu sformułowania można znaleźć zarówno w podręcznikach chorób wewnętrznych, nefrologii, jak i w obowiązujących rekomendacjach towarzystw nefrologicznych dotyczących diagnostyki i leczenia AKI. Wytyczne *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) z 2012 r. (*Guideline 4.4.3*) zalecają klinicystom wnikliwe przeanalizowanie dotychczasowej farmakoterapii u chorych z grupy dużego ryzyka wystąpienia AKI (pacjenci z PChN w stadiach G3a–G5) i czasowe odstawienie ACE-Is lub ARBs w niektórych sytuacjach klinicznych, między innymi przed ekspozycją na środek cieniujący czy też w sytuacji zaostrenia współtowarzyszącej choroby przewlekłej, na przykład wspomnianej HF. W strategii *sick day approach* (*sick day rules*), zalecanej przez brytyjski *Nationale Institute for Health and Care Excellence* (UK NICE Guidelines), a popularyzowanej wśród tamtejszych lekarzy rodzinnych, zaleca się odstawienie ACE-Is, ARBs, metforminy, diuretyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w stanach ostrych stanach chorobowych (*intercurrent illness*), takich jak wymioty, biegunka, zabieg operacyjny, procedura lecznicza. Pojawia się jednak ważne pytanie, czy po ustąpieniu ostrego stanu chorobowego u pacjenta ponownie zostaną

włączone leki z grupy ACE-Is lub ARBs, zwłaszcza jeśli jest to osoba w podeszłym wieku z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Często jednak nie powraca się do tego leczenia z uwagi na wspomnianą obawę pogorszenia filtracji kłębuszkowej czy też wystąpienia hiperkalemii. Warto więc rozważyć mit rzekomej nefrotoksyczności ACE-Is czy też ARBs — ten nadal powszechnie używany termin należało by zastąpić określeniem: zmiany eGFR zależne od zmian hemodynamicznych zachodzących pod wpływem ACE-Is czy też ARBs. Wspomniane zmiany hemodynamiczne, co jest powszechnie wiadome, są uwarunkowane naczyniorozszerzającym działaniem tych leków w zakresie tętniczek odprowadzających kłębuszków nerkowych. Powoduje to oczywiście zmniejszenie ciśnienia śródkłębuszkowego i pogorszenie filtracji kłębuszkowej szczególnie widoczne u chorych w podeszłym wieku, z PChN i wieloletnim nadciśnieniem tętniczym oraz zaburzonymi mechanizmami autoregulacji wewnątrznerkowego przepływu krwi. Nie można więc dalej określać ACE-Is czy też ARBs mianem leków nefrotoksycznych bowiem efekty ich działania hemodynamicznego doprowadzającego do obniżenia eGFR są zasadniczo odmienne od bezpośredniego uszkodzenia cewek (bezpośredniego działania nefrotoksycznego) wywołanego przez na przykład antybiotyki aminoglikozydowe, radiologiczne środki cieniujące, leki antyretrowirusowe czy niektóre chemioterapeutyki (cisplatyna) [5–7].

Wydaje się także konieczne ponowne ustalenie postępowania zapobiegającego wystąpieniu nefropatii pokontrastowej (CIN, *contrast-induced nephropathy*) w aspekcie kontynuacji stosowania czy też odstawienia leków hamujących układ RAA. Nefropatia pokontrastowa jest przykładem jatrogennego ostrego uszkodzenia nerek rozwijającego się do 72 godzin od ekspozycji na środek cieniujący. Występuje ona częściej u pacjentów w podeszłym wieku, ze współistniejącą PChN, chorobami sercowo-naczyniowymi, cukrzycą, leczonych jednocześnie NLPZ, diuretykami czy też metforminą. Na liście leków uznawanych za wpływające niekorzystnie na przebieg CIN są ACE-Is oraz ARBs. Z tego powodu w protokołach postępowania zapobiegającemu wystąpieniu CIN, czy też w wytycznych towarzystw radiologicznych, zaleca się odstawienie ACE-Is oraz ARBs na 48 godzin przed ekspozycją na środek cieniujący. Jak się wydaje, w chwili obecnej brakuje przekonujących dowodów, iż odstawienie ACE-Is

lub ARBs przed ekspozycją na środek cieniujący może przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania CIN. Postępowanie to budzi więc coraz więcej kontrowersji [8].

Innym ważnym problemem klinicznym jest postępowanie dotyczące leczenia ACE-Is/ARBs u chorych poddanych zabiegom operacyjnym (przerwanie leczenia vs. kontynuacja leczenia). Coca i wsp. w przeprowadzonej analizie 1594 przypadków chorych poddanych zabiegom kardiochirurgicznym porównali grupy pacjentów, u których w dniu operacji odstawiono ACE-I czy też stosowany uprzednio ARB, oraz grupę chorych, u których kontynuowano takie leczenie. Badacze ci zaobserwowali wprawdzie w okresie pooperacyjnym istotny statystycznie wzrost stężenia kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowych przed operacją, szczególnie w grupie chorych, którzy kontynuowali leczenie ACE-Is lub ARBs. Jednocześnie nie stwierdzono różnic w stężeniach markerów strukturalnego uszkodzenia nerek [lipokaliny 1 związanej z żelatyną neutrofilii (NGAL, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, cząsteczki 1 uszkodzenia nerek (KIM-1, *kidney injury molecule 1*), interleukiny 18 (IL-18)] pomiędzy grupą chorych, u których kontynuowano leczenie, a grupą, w której przerwano stosowanie ACE-I lub ARB. Wyniki tych badań wskazują, że AKI u chorych leczonych ACE-Is lub ARBs ma charakter czynnościowy, a nie wynika z *de facto* strukturalnego uszkodzenia nerek i jest odwracalna. Jednocześnie w tej grupie chorych o rozwoju AKI w okresie pooperacyjnym może decydować hipotensja wynikająca z wpływu środków znieczulających czy też rodzaj zastosowanej po operacji antybiotykoterapii (jeśli istniały wskazania do leczenia antybiotykiem) bądź zastosowanych leków przeciwbólowych [9]. Z kolei Whiting i wsp. w przeprowadzonej metaanalizie 6 badań klinicznych (3 badań randomizowanych i 3 kohortowych badań prospektywnych), obejmujących 1663 pacjentów, nie znaleźli uzasadnienia dla konieczności odstawienia leczenia ACE-Is lub ARBs jako strategii zapobiegania AKI u chorych poddanych koronarografii lub zabiegom kardiochirurgicznym [10]. Do podobnych wniosków doszli autorzy opublikowanej w 2018 r. metaanalizy obejmującej 9 badań klinicznych [łącznie 6022 pacjentów poddanych zabiegom operacyjnym (*noncardiac surgery*), uprzednio leczonych ACE-I lub ARB]. W badaniach tych porównywano strategię opartą na odstawieniu terapii ACE-I lub ARB w dniu zabiegu i utrzymanie

leczenia ACE-I lub ARB w dniu operacji i okresie pooperacyjnym. Autorzy metaanalizy w grupie chorych, u których kontynuowano leczenie ACE-I lub ARB, odnotowali większą częstość epizodów hipotonii w okresie okołoperacyjnym. Nie stwierdzono jednak zależności pomiędzy kontynuacją leczenia ACE-I lub ARB a wpływem tego postępowania na częstość incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [11]. Jak konkludują badacze, istnieje potrzeba przeprowadzenia badań randomizowanych, których celem będzie określenie zależności pomiędzy stosowaniem ACE-Is czy też ARBs w okresie przed- i pooperacyjnym i wpływem tego postępowania na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Podsumowując, można stwierdzić, że:

- zarówno ACE-Is oraz ARBs nie są lekami nefrotoksycznymi. Ich mechanizmy działania i wywierany efekt hemodynamiczny w zakresie mikrokrążenia nerkowego (spadek ciśnienia śródkiłębuszkowego) powodują odwracalne zmniejszenie filtracji kłębuszkowej;
- należy rozróżnić czynnościowy (zależny od zmian wewnątrznerkowego przepływu krwi) i strukturalny typ ostrego uszkodzenia nerek za pomocą dostępnych biomarkerów wczesnego uszkodzenia nerek, które powinny być szerzej wykorzystywane w praktyce klinicznej;
- wydaje się, że długotrwałe stosowanie ACE-Is oraz ARBs po przebytych incydencie AKI jest korzystne i wpływa na długofalowe zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jest ono również korzystne pod względem zahamowania uszkodzenia nerek po incydencie AKI i stanowi prewencję rozwoju PChN.

## Podwójna blokada układu RAA w chorobach nerek. Czy nadal jest dla niej miejsce we współczesnej nefrologii?

Od czasu wprowadzenia w latach 80. XX wieku ACE-Is oraz pojawienia się w połowie lat 90. XX w. ARBs leki te stały się podstawą leczenia pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz chorobami nerek. Zarówno ACE-Is, jak i ARBs mają ugruntowaną pozycję jako leki będące kluczowym elementem farmakologicznej nefroprotekcji, zwłaszcza w grupach chorych z pierwotnymi kłębuszkowymi chorobami nerek przebiegającymi



z białkomoczem. Korzystny wpływ zarówno ACE-Is, jak i ARBs wiąże się ze zmniejszeniem nie tylko ciśnienia systemowego, ale również ciśnienia śród-kłębuszkowego, co — jak już wspomniano — wiąże się ze spadkiem białkomoczu i zahamowaniem obniżania się filtracji kłębuszkowej, tym samym zmniejszeniem tempa progresji PChN do stadium schyłkowego [12]. Jednocześnie z efektami hemodynamicznymi obie grupy wspomnianych leków wywierają wiele korzystnych działań niehemodynamicznych, ograniczając stan zapalny, hamując włóknienie śródmiąższu nerki, agregację płytek, procesy apoptozy, ponadto poprawiają funkcję śródbłonna. Zarówno ACE-Is, jak i ARBs, stosowane w monoterapii, zmniejszają zachorowalność oraz śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej oraz u pacjentów z chorobami nerek. Korzystny wpływ i zdecydowana przewaga w porównaniu z innymi lekami wynikająca z blokowania układu RAA, jak wcześniej wspomniano, spowodowała że ACE-Is oraz ARBs stały się podstawą nefroprotekcji. Przełomowe badania kliniczne, takie jak badanie REIN z ramiprilem (*Ramipril efficacy in nephropathy*), badanie AASK (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*), czy też badanie BENEDICT (*Bergamo nephrologic diabetes complication trial*), w których u chorych z pierwotnymi glomerulopatiami przebiegającymi z białkomoczem oraz z nefropatią cukrzycową stosowano w monoterapii leczenie ACE-I, wykazały wyraźny korzystny wpływ tej grupy leków na pierwszorzędowe „nefrologiczne” punkty końcowe, w tym: opóźnienie podwojenia stężenia kreatyniny, opóźnienie rozwoju schyłkowej niewydolności nerek czy też zmniejszenie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z PChN [13–15]. Równie korzystne wyniki uzyskano w badaniach, w których stosowano ARBs (IDNT, RENAAL, DETAIL) [16–18].

Jednocześnie wiadomo, że niejednokrotnie stosując rekomendowane, terapeutyczne dawki ACE-Is lub ARBs w monoterapii, nie jest możliwe uzyskanie pełnej blokady układu RAA. Zahamowanie aktywności układu RAA i zmniejszenie syntezy na przykład aldosteronu zwykle obserwuje się w ciągu pierwszych miesięcy stosowania monoterapii ACE-Is lub ARBs. Na skutek istnienia tak zwanego zjawiska ucieczki aldosteronu (*escape phenomenon, aldosterone breakthrough*) długotrwałe podawanie ACE-Is czy też ARBs nie powoduje dalszego zmniejszenia syntezy aldosteronu [8, 9]. Jak się wydaje, problem

ten dotyczy około 30–50% pacjentów leczonych ACE-Is lub ARBs. Przypuszcza się, iż jednym z jego mechanizmów jest związana ze stosowaniem tych leków hiperkalemia stymulująca uwalnianie aldosteronu, czy też brak dostatecznego zahamowania syntezy AT II w czasie terapii ACE-Is [19–21]. Warto pamiętać, iż zahamowanie konwertazy angiotensyny powoduje wzrost syntezy angiotensyny I (AT I), która ulega przemianie do angiotensyny II (AT II) przez szlak niezależny od enzymu konwertującego (chymaza). Uzyskanie pełnej kontroli nad układem RAA wymaga połączenia ACE-I z ARB lub zastosowania również innych leków, na przykład z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRAs, *mineralocorticoid receptor antagonists*) czy też bezpośrednich inhibitorów reniny (DRIs, *direct renin inhibitors*). Skojarzenie ACE-I z ARB stało się podstawą koncepcji tak zwanej blokady podwójnej układu RAA. Rzadziej natomiast, choć takie schematy leczenia były stosowane w chorobach nerek do połączenia ACE-I z ARB, dołączano jeszcze lek z grupy DRI lub MRA (potrójna blokada układu RAA). Metodą, którą również wykorzystywano w hamowaniu zwiększonej aktywności układu RAA, choć nie znalazła ona szerszego zastosowania, było stosowanie w monoterapii wysokich dawek ARBs. Dawki te (*ultra-high doses*) przewyższały 2–3-krotnie dawki rekomendowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i pozwalały na zmniejszenie białkomoczu [22, 23]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że stosowanie wysokich dawek ARBs powoduje, iż zmiany w nerkach o typie stwardnienia kłębuszków nerkowych mogą być odwracalne [24].

Istnieją racjonalne przesłanki przemawiające za podwójną blokadą. Wykorzystuje ona dwa leki o odmiennych mechanizmach działania w celu osiągnięcia zamierzonego efektu — redukcji białkomoczu. Pozwala na zastosowanie nieco mniejszych dawek każdego z leków z osobna w fazie inicjacji terapii, jednocześnie umożliwia elastyczne zwiększanie dawki każdego z leków z osobna. Z kolei podwójna blokada, w której do ACE-I lub ARB dołączono antagonistę aldosteronu, zapobiega wspomnianemu zjawisku ucieczki aldosteronu i ogranicza jego niekorzystny wpływ. Biorąc pod uwagę szkodliwy wpływ, jaki aldosteron wywiera na układ sercowo-naczyniowy (nasilenie włóknienia serca i naczyń), oraz fakt, iż jest on również uznanym czynnikiem progresji PChN, postępowanie takie wydaje się całkowicie uzasadnione, choć nie jest powszechnie

stosowane z uwagi na ryzyko hiperkalemii. Warto pamiętać, że nadmiar aldosteronu powoduje osłabienie korzystnego wpływu ACE-I na przerost lewej komory (*refractory LV hypertrophy*) oraz osłabienie działania nefrotekcyjnego monoterapii ACE-I lub ARB [25]. Korzyści ze stosowania podwójnej blokady stwierdzono w licznych pracach doświadczalnych. W modelach zwierzęcych nefropatii cukrzycowej i niecukrzycowej choroby nerek wykazano, iż jednocześnie stosowanie leczenia ACE-I wraz z sartanem skuteczniej redukuje białkomocz i hamuje zmiany strukturalne w obrębie nerki niż stosowanie tych leków w monoterapii. W badaniach klinicznych wykazano wprawdzie większą redukcję białkomoczu w przypadku terapii podwójnej, mało jest natomiast danych dotyczących zahamowania progresji PChN do stadium schyłkowego wskutek zastosowania takiego leczenia [26, 27].

Jednym z pierwszych badań klinicznych, w których wykazano korzystny wpływ terapii podwójnej, opartej na łącznym stosowaniu ACE-I i ARB, było badanie o akronimie CALM (*The candesartan and lisinopril microalbuminuria study*), obejmujące chorych na cukrzycę typu 2 [28]. W tym wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniu uczestniczyło 200 pacjentów z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym oraz albuminurią. Chorych leczono kandesartanem w dawce 16 mg na dobę, lisinopilem w dawce 20 mg na dobę lub kombinacją obu leków. Po 12 tygodniach leczenia stwierdzono korzystny wpływ terapii podwójnej wyrażony istotną statystycznie redukcją wartości ciśnienia tętniczego oraz białkomoczu (*urinary albumin/creatinine ratio*) w porównaniu z leczeniem wyłącznie lisinopilem oraz wyłącznie kandesartanem. Wyniki tego badania oraz kolejnego badania CALM2 stanowiły podstawowe wskazanie do powszechnego stosowania i rekomendowania podwójnej blokady układu RAA w nefrologii. Tego typu postępowanie było przez wiele lat powszechne u chorych z kłębuszkowymi chorobami nerek przebiegającymi z białkomoczem. Wyniki trzech badań o akronimach ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with ramipril global endpoint trial*), ALTITUDE (*The Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints*), VA-NEPHRON-D (*Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) zmniejszyły nieco entuzjazm, z jakim stosowano podwójną blokadę u chorych z chorobami nerek.

W badaniu ONTARGET, w którym uczestniczyło 25 620 pacjentów z chorobami układu sercowo-

-naczyniowego, porównano efekty stosowania monoterapii ramiprilem oraz telmisartanem w porównaniu z terapią podwójną z zastosowaniem obu leków. W grupie leczenia podwójnego stwierdzono wprawdzie większą redukcję ciśnienia tętniczego i większe zmniejszenie albuminurii, ale odnotowano także zwiększoną częstość występowania hipotonii, AKI (łącznie z koniecznością leczenia nerkozastępczego), a także zwiększoną częstość występowania zagrażającej życiu hiperkalemii. Jednocześnie nie wykazano różnic w zakresie redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych między grupą chorych stosujących podwójną blokadę a pacjentami leczonymi monoterapią z udziałem ramiprilu czy telmisartanu [29].

Z kolei badanie ALTITUDE, porównujące skuteczność połączenia aliskirenu z ACE-I lub ARB oraz monoterapii ACE-I lub ARB u chorych z cukrzycową chorobą nerek z białkomoczem, zakończono przedwcześnie z powodu pogorszenia funkcji nerek, epizodów hipotonii oraz hiperkalemii u 69% badanych z grupy leczonej aliskirenem (ramię podwójnej blokady) [30].

W badaniu VA-NEPHRON-D w grupie chorych z nefropatią cukrzycową z białkomoczem w przebiegu cukrzycy typu 2, w której stosowano jednocześnie leczenie losartanem z lisinopilem, wykazano 34-procentowe zmniejszenie ryzyka spadku filtracji kłębuszkowej, osiągnięcia schyłkowego stadium PChN lub zgonu w porównaniu z grupą leczonych wyłącznie losartanem. Nie osiągnięto jednak istotności statystycznej ( $p = 0,07$ ), być może z uwagi na fakt, iż badanie to zakończono przedwcześnie ze względu na częstsze incydenty AKI i hiperkalemii w grupie stosującej podwójną blokadę [31]. Negatywne wyniki wspomnianych badań klinicznych spowodowały zmniejszenie zainteresowania leczeniem z zastosowaniem podwójnej blokady układu RAA. Dwa ostatnio wspomniane badania zakończono przedwcześnie z powodu wystąpienia licznych działań niepożądanych w grupie terapii podwójnej. Skrócenie przewidzianego protokołem czasu trwania badań nie pozwala na określenie roli terapii podwójnej w zakresie hamowania progresji PChN. W badaniach tych nie wykazano także różnic w śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych pomiędzy grupą stosującą podwójną blokadę układu RAA a grupą leczoną monoterapią.

Wyniki wspomnianych badań klinicznych spowodowały ograniczenie i w końcu zaprzestanie sto-

sowania podwójnej blokady, co zawarto również w ostrzeżeniach wydanych w Stanach Zjednoczonych przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2012 r. oraz w Europie przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w 2014 r.

Kluczem do zrozumienia niekorzystnych wyników trzech wspomnianych badań klinicznych, czyli zwiększenia częstości działań niepożądanych w grupie podwójnej blokady, jest dobór badanej populacji. W badaniach tych, a zwłaszcza w badaniu ONTARGET, uczestniczyli pacjenci w podeszłym wieku, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym z niewydolnością serca, podatni na hipotonię, stosujący jednocześnie leczenie moczopędne. Spośród badanych 24% miało PChN. Dobór populacji badanej mógł przez to przyczynić się do uzyskania niekorzystnych wyników, czyli wspomnianych działań niepożądanych w grupie leczonej podwójną blokadą RAA. W analizie *post hoc* badania ONTARGET wykazano wprawdzie redukcję białkomoczu w grupie podwójnej blokady jednakże u zaledwie 13% uczestników badania stwierdzano albuminurię, a 4% miało białkomocz. Badanie to z założenia przeprowadzono w grupie chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, nie było ono *sensu stricte* badaniem oceniającym wspomniane nefrologiczne punkty końcowe. Podwójna blokada układu RAA (pomimo wspomnianych ograniczeń) powinna być nadal brana pod uwagę w terapii chorób nerek i warto do niej powrócić. Nie jest to jednak leczenie, które można zaproponować każdemu choremu z PChN. Zasadne jest rozważenie leczenia podwójną blokadą układu RAA jedynie w grupie ściśle wyselekcjonowanych pacjentów [32]. Sytuacje kliniczne, w których można zastosować podwójną blokadę układu RAA, przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Stany kliniczne w przypadku których zasadne jest rozważenie zastosowania podwójnej blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) w przypadku nieskuteczności monoterapii u chorych z chorobami nerek

Pacjenci w młodszej wieku (brak redukcji białkomoczu w przypadku monoterapii lekiem hamującym układ RAA)
Chorzy glomerulopatiami nieukrzycowymi
Współistniejące nadciśnienie tętnicze
Stwierdzona albuminuria/białkomocz
Zachowana prawidłowa funkcja wydalnicza nerek
Wykluczona choroba naczyniowa tętnic nerkowych
Wysoki poziom <i>compliance</i> u chorych w zakresie przestrzegania diety ubogopotasowej

Warto na koniec wspomnieć, iż w 2016 r. Palevsky i wsp. opublikowali ponowną analizę badania VA-NEPHRON-D. Autorzy po raz kolejny wykazali zwiększoną częstość występowania AKI u chorych otrzymujących leczenie skojarzone (ACE-I + ARB) w porównaniu z monoterapią, ale równocześnie w grupie stosującej leczenia podwójne stwierdzono szybszy powrót funkcji nerek, mniejszą śmiertelność sercowo-naczyniową i mniejsze ryzyko progresji choroby nerek [33].

Podsumowując, podwójna blokada układu RAA niewątpliwie pozwala na dalszą redukcję białkomoczu i ma przewagę w tym względzie nad monoterapią. Jednocześnie brakuje wyraźnych danych z dostępnych badań klinicznych wykazujących jej wpływ na „nerkowe” twarde punkty końcowe, takie jak: podwojenie stężenia kreatyniny, czas do rozpoczęcia dializoterapii czy śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Biorąc jednak pod uwagę rolę białkomoczu w nasileniu procesów włóknienia mięszu nerki i bez wątplenia w progresji PChN, wszelkie działania zmierzające do redukcji białkomoczu, w tym stosowanie podwójnej blokady w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, należy uznać za zasadne.

## Terapia lekami blokującymi układ RAA u pacjentów z niewydolnością serca

Niewydolność serca (HF) to zespół objawów podmiotowych, którym mogą towarzyszyć odchylenia w badaniu fizykalnym, spowodowane zaburzeniami w budowie i/lub czynności serca. Występowanie niewydolności serca w zależności od przyjętej definicji dotyczy 1–2% dorosłej populacji w krajach rozwiniętych. W grupie powyżej 70. roku życia obejmuje nawet ponad 10% populacji [34]. Choroba ta stanowi istotny problem medyczny, społeczny i ekonomiczny. Pomimo nowoczesnej terapii rokowanie pacjentów z niewydolnością serca pozostaje złe.

Cele leczenia pacjentów z HF obejmują poprawę ich stanu klinicznego, wydolności wysiłkowej i jakości życia, zapobieganie hospitalizacjom oraz zmniejszenie śmiertelności całkowitej. Wykazano, że ACE-Is zmniejszają śmiertelność i chorobowość u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) i są zalecane u wszystkich objawowych chorych, u których nie stwierdza

się przeciwwskazań i braku tolerancji leku. Ponadto ACE-Is zaleca się u osób z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju HF, hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [34]. Niewątpliwie przełomowym badaniem dla leków z tej grupy okazało się badanie CONSENSUS. Programem objęto 253 chorych z zastoinową niewydolnością serca w IV klasie wg *New York Heart Association* (NYHA), losowo przydzielając ich do grupy leczonej enalapilem lub placebo. Sześć miesięcy później badanie przerwano po stwierdzeniu 44-procentowej śmiertelności w grupie placebo i 26-procentowej w grupie enalaprilu [35]. W przypadku kiedy ACE-Is nie są tolerowane lub są przeciwwskazane, u tych należy chorych stosować ARBs [34]. Pewne ograniczenia do stosowania ACE-Is oraz ARBs stanowią chorzy z HF z towarzyszącym ostrym uszkodzeniem nerek czy PChN. Pacjenci z eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byli wykluczani z badań klinicznych, dlatego w przypadku tej grupy chorych nie istnieje terapia o potwierdzonej skuteczności oparta na dowodach naukowych [34].

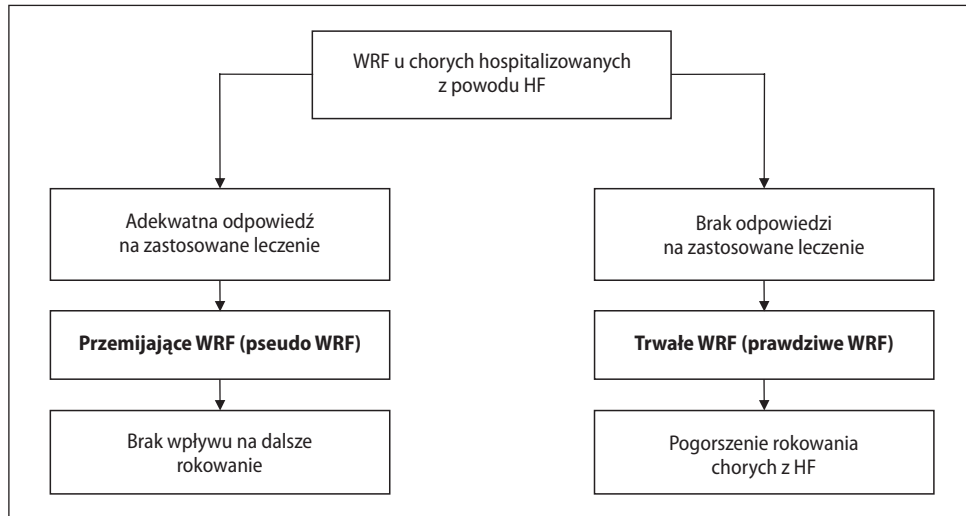
Niewydolność serca stanowi czynnik ryzyka rozwoju PChN, często oba te stany współistnieją. U około 1/3 pacjentów z HF stwierdza się łagodną do umiarkowanej postać PChN, a u około 1/4 z nich dochodzi do pogorszenia funkcji nerek (WRF, *worsening renal function*) w trakcie hospitalizacji z powodu HF [36]. Podczas gdy PChN jest niezależnym czynnikiem ryzyka niekorzystnego rokowania u pacjentów z HF, znaczenie przejściowego WRF u chorych hospitalizowanych z powodu HF nie zostało w pełni ustalone. W metaanalizie przeprowadzonej przez Dammana i wsp. [37], obejmującej ponad milion pacjentów z HF, u 32% badanych stwierdzono PChN wiążącą się z 2-krotnie zwiększonym ryzykiem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. W dodatkowej analizie obejmującej około 50 000 pacjentów z HF WRF wystąpiło u 23% pacjentów hospitalizowanych i wiązało się z 1,5-krotnie wyższym ryzykiem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Wykazano, że PChN, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze oraz stosowanie diuretyków są istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia WRF u tych chorych [37]. W literaturze istnieje wiele definicji WRF, uwzględniających różne bezwzględne i względne wartości wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy krwi [36]. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi u chorych hospitalizowanych z powodu HF ma odmienne znaczenie u pacjentów z PChN w stosun-

ku do tych z prawidłową wyjściową funkcją nerek. Znaczenie rokownicze ma nie tylko stwierdzenie pogorszenia funkcji nerek u tych chorych, ale przede wszystkim czas jego trwania. U części hospitalizowanych pacjentów WRF może mieć jedynie przemijający charakter wynikający z intensywnej terapii i nie musi świadczyć o gorszym rokowaniu tych chorych [36]. W celu ustalenia, czy WRF ma przemijający bądź trwały charakter, Sheerin i wsp. [38] zalecają, aby WRF u chorych w ostrej HF oceniać w czasie hospitalizacji, jak również przez kolejne trzy miesiące po wypisie ze szpitala. Definicja WRF powinna różnicować przejściowy spadek filtracji kłębuszkowej wynikający między innymi ze stosowanej farmakoterapii i adekwatnej odpowiedzi na leczenie z towarzyszącą poprawą kliniczną, z przewlekłe utrzymującym się spadkiem filtracji kłębuszkowej (w wyniku między innymi zbyt intensywnego leczenia diuretykiem pętlowym) prowadzącym do zaburzeń hemodynamicznych i neurohormonalnych, a w konsekwencji do rozwoju zespołu sercowo-nerkowego [39] (ryc. 1).

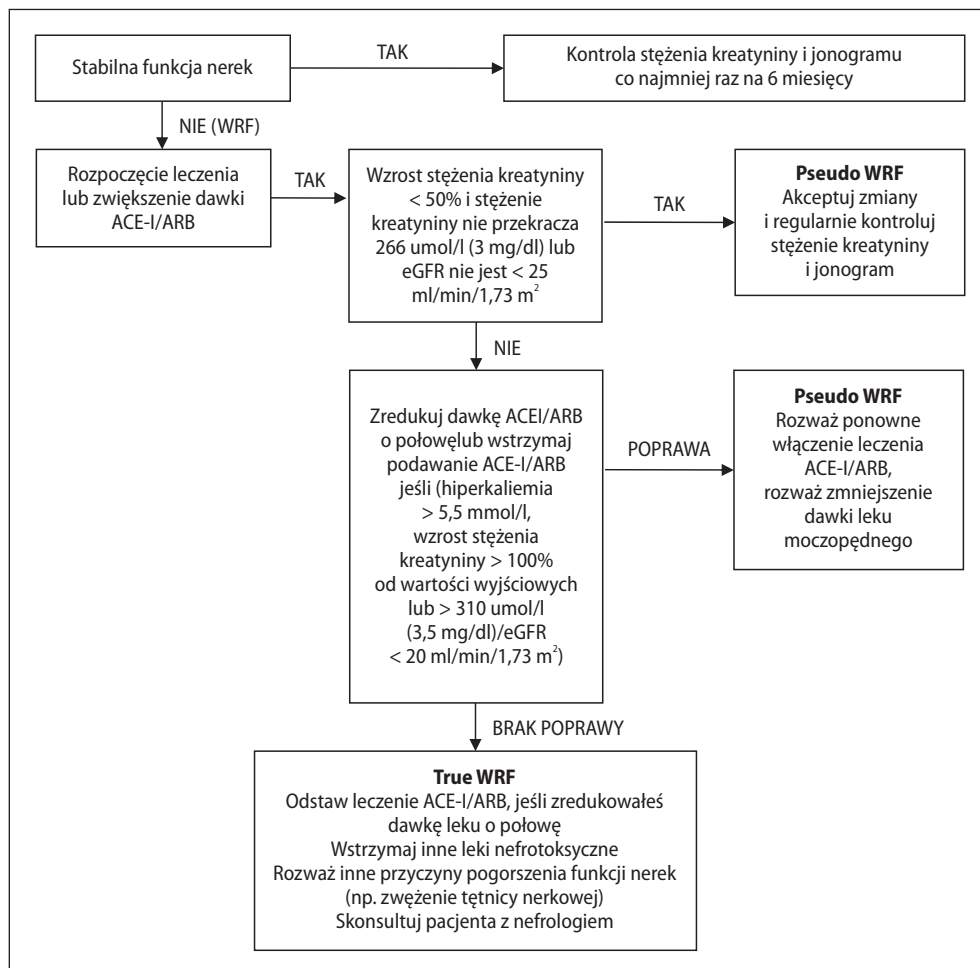
Pogorszenie funkcji nerek występuje stosunkowo często u pacjentów z HF, w trakcie rozpoczynania terapii lekami z grupy inhibitorów układu RAA oraz podczas dalszego zwiększania ich dawek [34]. Nie powinno to jednak skłaniać lekarzy do zaprzestawiania terapii tymi lekami, gdyż leki te zapewniają długoterminowe korzyści kliniczne [40]. W badaniu przeprowadzonym przez Testanigo i wsp. [41] w grupie pacjentów z dysfunkcją lewej komory wczesne WRF w podgrupie, w której do leczenia włączono ACE-I (enalapril), nie odnotowano niekorzystnego znaczenia rokowniczego w przeciwieństwie do podgrupy chorych z wczesnym WRF otrzymujących placebo. W grupie pacjentów otrzymujących placebo wczesne WRF wiązało się ze znacznie zwiększoną śmiertelnością. W metaanalizie przeprowadzonej przez Clarka i wsp. [40], obejmującej ponad 20 000 pacjentów ze skurczową dysfunkcją lewej komory, w grupie chorych, u których obserwowano WRF po włączeniu leczenia inhibitorami układu RAA, stwierdzono znacząco wyższą redukcję śmiertelności całkowitej w stosunku do grupy pacjentów bez WRF. Zatem WRF nie jest zespołem jednorodnym prognostycznie. Z tego powodu podstawowe znaczenie rokownicze ma mechanizm leżący u podłoża WRF u chorych z niewydolnością serca.

Na rycinach 2 i 3 przedstawiono praktyczne podejście do leczenia chorych z przewlekłą HF i towa-

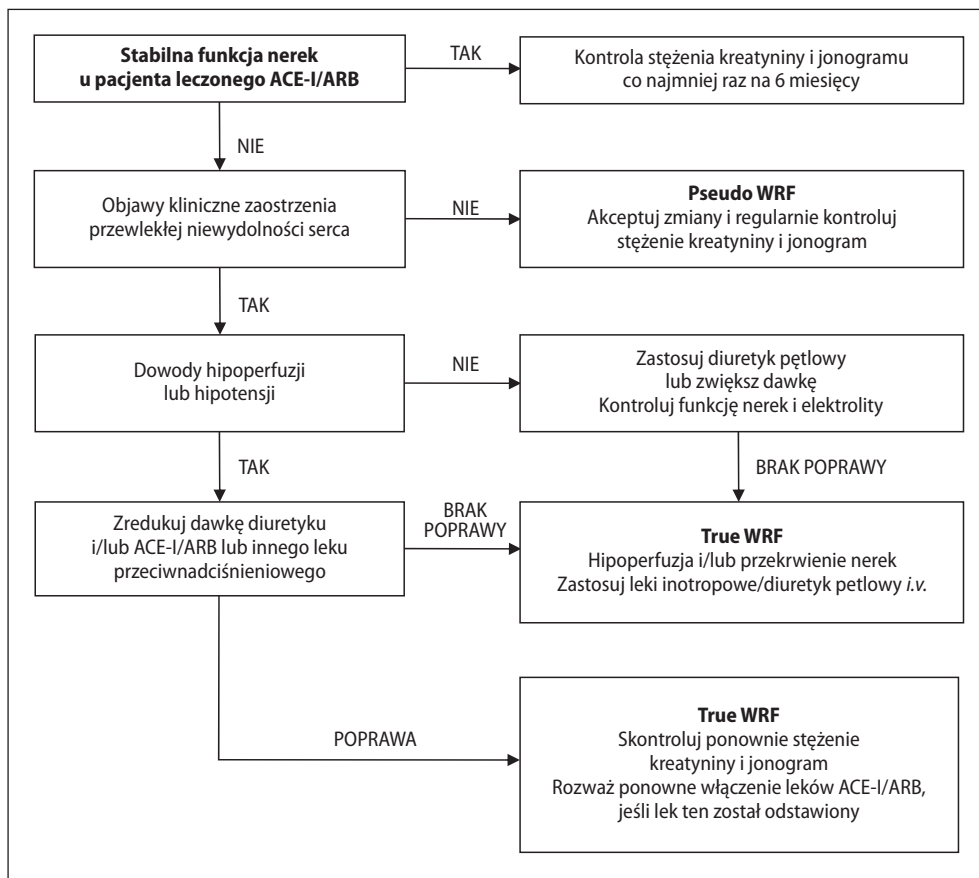




**Rycina 1.** Formy pogorszenia funkcji nerek (WRF, *worsening renal function*) u chorych z niewydolnością serca (HF, *heart failure*). Na podstawie: [36]



**Rycina 2.** Praktyczne podejście do leczenia chorych z przewlekłą niewydolnością serca (HF, *heart failure*) z towarzyszącą upośledzoną funkcją nerek — włączenie/intensyfikacja leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) lub sartanami (ARB, *angiotensin II receptor blocker*). WHR (*worsening renal function*) — pogorszenie funkcji nerek. Na podstawie: [39]



**Rycina 3.** Praktyczne podejście do leczenia chorych z przewlekłą niewydolnością serca (HF, *heart failure*) z towarzyszącą upośledzoną funkcją nerek — wskazania do odstawienia/redukcji dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) lub sartanami (ARB, *angiotensin II receptor blocker*). WRF (*worsening renal function*) — pogorszenie funkcji nerek; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie. Na podstawie: [39]

rzyszającą upośledzoną funkcją nerek z uwzględnieniem w terapii leków z grupy ACE-Is lub ARBs.

(2019) nie zaleca się równoczesnego stosowania ACE-Is i ARBs.

## Rola podwójnej blokady układu RAA w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Leki z grupy ACE-Is lub ARBs stanowią niezbędną składową terapii hipotensyjnej I rzutu w podstawowym algorytmie leczenia [42]. Obie klasy leków są najczęściej stosowanymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Stosowanie ARBs wiąże się z istotnie niższym odsetkiem pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w porównaniu z pozostałymi klasami leków oraz z podobną częstością przerywania leków w porównaniu z placebo [43]. Według wytycznych ESH/ESC dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018) oraz wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

## Hamowanie układu RAA w dobie pandemii koronawirusa (COVID-19)

Warto wspomnieć, że ludzki koronawirus 2 wywołujący zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (SARS-COV-2) wiąże się z komórkami docelowymi poprzez enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE-2), którego ekspresję można znaleźć w nabłonku dróg oddechowych i komórkach nabłonka jelita, nerki czy też w obrębie naczyń krwionośnych. Ekspresja ACE-2 jest znacznie zwiększona u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, chorobami układu sercowo-naczyniowego leczonych ACE-I lub ARB. Ekspresję ACE-2 można również zwiększyć, stosując ibuprofen i tiazolidynediony. Postawiono hipotezę, że leczenie cukrzycy i nadciśnienia za pomocą leków stymulujących ACE-2 może być przy-

czyną złego rokowania w COVID-19. Pojawiły się nawet sugestie, że blokery kanału wapniowego, które nie działają na układ RAA, powinny być lekami pierwszego rzutu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podczas pandemii COVID-19 [44]. Jednocześnie ACE-2 może być czynnikiem ochronnym, a w zwierzęcym modelu ciężkiego uszkodzenia płuc zastosowanie ACE-Is lub ARBs powodowało zahamowanie stopnia uszkodzenia płuc. Reynolds i wsp. nie stwierdzili związku między leczeniem ACE-Is lub ARBs a ciężkim przebiegiem klinicznym COVID-19 [45]. Stosowanie ACE-Is i ARBs jest częstsze wśród pacjentów z COVID-19, ponieważ są to głównie chorzy starsi, u których choroby sercowo-naczyniowe są częstsze. Brakuje dowodów na to, że ACE-Is lub ARBs wpływają na ryzyko COVID-19 [46, 47]. Oficjalne oświadczenie ESH z 15.04.2020 r. w aspekcie leczenia z zastosowaniem ACE-Is lub ARBs w czasie pandemii COVID-19 zdecydowanie sugeruje, że nie ma potrzeby przerywania takiego leczenia u stabilnych pacjentów z zakażeniem SARS-COV-2 i chorobą COVID-19. Leczenie z zastosowaniem ACE-Is i ARBs powinno być prowadzone zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych ESC/ESH 2018 [48].

## Piśmiennictwo

- Khan MS, Fonarow GC, Khan H, et al. Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2017; 4(4): 402–408, doi: [10.1002/ehf2.12204](https://doi.org/10.1002/ehf2.12204), indexed in Pubmed: [28869332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28869332/).
- Chalmers J, MacMahon S. Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study (PROGRESS): interpretation and implementation. *J Hypertens Suppl.* 2003; 21(5): S9–14, doi: [10.1097/00004872-200306005-00003](https://doi.org/10.1097/00004872-200306005-00003), indexed in Pubmed: [12953850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12953850/).
- Martínez-Milla J, García MC, Urquía MT, et al. Blockade of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Elderly Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease: Results of a Single-Center, Observational Cohort Study. *Drugs Aging.* 2019; 36(12): 1123–1131, doi: [10.1007/s40266-019-00709-1](https://doi.org/10.1007/s40266-019-00709-1), indexed in Pubmed: [31493202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493202/).
- Gayat E, Hollinger A, Cariou A, et al. FROG-ICU investigators. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2018; 44(5): 598–605, doi: [10.1007/s00134-018-5160-6](https://doi.org/10.1007/s00134-018-5160-6), indexed in Pubmed: [29766216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29766216/).
- Jones M, Tomson C. Acute kidney injury and nephrotoxins: mind your language. *Clin Med.* 2018; 18: 384–386, doi: [10.7861/clinmedicine.18-5-384](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-5-384), indexed in Pubmed: [30287431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287431/).
- Tomson C, Tomlinson LA. Stopping RAS Inhibitors to Minimize AKI: More Harm than Good? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(4): 617–619, doi: [10.2215/CJN.14021118](https://doi.org/10.2215/CJN.14021118), indexed in Pubmed: [30814113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814113/).
- Momoniat T, Ilyas D, Bhandari S. ACE inhibitors and ARBs: Managing potassium and renal function. *Cleve Clin J Med.* 2019; 86(9): 601–607, doi: [10.3949/ccjm.86a.18024](https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.18024), indexed in Pubmed: [31498767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498767/).
- Hiremath S, Kayibanda JF, Chow BJW, et al. Drug discontinuation before contrast procedures and the effect on acute kidney injury and other clinical outcomes: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2018; 7(1): 34, doi: [10.1186/s13643-018-0701-1](https://doi.org/10.1186/s13643-018-0701-1), indexed in Pubmed: [29467030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29467030/).
- Coca SG, Garg AX, Swaminathan M, et al. TRIBE-AKI Consortium. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocker use and acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(11): 2787–2799, doi: [10.1093/ndt/gft405](https://doi.org/10.1093/ndt/gft405), indexed in Pubmed: [24081864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24081864/).
- Whiting P, Morden A, Tomlinson LA, et al. What are the risks and benefits of temporarily discontinuing medications to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(4): e012674, doi: [10.1136/bmjopen-2016-012674](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012674), indexed in Pubmed: [28389482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389482/).
- Hollmann C, Fernandes NL, Biccadd BM. A Systematic Review of Outcomes Associated With Withholding or Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Before Noncardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2018; 127(3): 678–687, doi: [10.1213/ANE.0000000000002837](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002837), indexed in Pubmed: [29381513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29381513/).
- Bomback AS, Toto R. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: beyond the ACE inhibitor and angiotensin-II receptor blocker combination. *Am J Hypertens.* 2009; 22(10): 1032–1040, doi: [10.1038/ajh.2009.138](https://doi.org/10.1038/ajh.2009.138), indexed in Pubmed: [19661925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19661925/).
- Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. *Ramipril Efficacy in Nephropathy. J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(12): 2832–2837, doi: [10.1681/ASN.V12122832](https://doi.org/10.1681/ASN.V12122832), indexed in Pubmed: [11729254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11729254/).
- Wright JT, Bakris G, Greene Y, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2020; 288(19): 2421–2431, doi: [10.1001/jama.288.19.2421](https://doi.org/10.1001/jama.288.19.2421), indexed in Pubmed: [12435255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12435255/).
- Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 351(19): 1941–1951, doi: [10.1056/NEJMoa042167](https://doi.org/10.1056/NEJMoa042167), indexed in Pubmed: [15516697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15516697/).
- Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345(12): 851–860, doi: [10.1056/NEJMoa011303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303), indexed in Pubmed: [11565517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11565517/).
- Shahinfar S, Lyle PA, Zhang Z, et al. RENAAL Investigators, Asian RENAAL Study Investigators, RENAAL Investigators, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345(12): 861–869, doi: [10.1056/NEJMoa011161](https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161), indexed in Pubmed: [11565518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11565518/).
- Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004; 351(19): 1952–1961, doi: [10.1056/NEJMoa042274](https://doi.org/10.1056/NEJMoa042274), indexed in Pubmed: [15516696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15516696/).
- Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6(5): 539–545, doi: [10.1016/j.ejheart.2004.04.013](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.04.013), indexed in Pubmed: [15301999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15301999/).
- Bomback AS, Rekhman Y, Klemmer PJ, et al. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007; 3(9): 486–492, doi: [10.1038/ncpneph0575](https://doi.org/10.1038/ncpneph0575), indexed in Pubmed: [17717561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17717561/).
- Sato A, Hayashi K, Naruse M, et al. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension.* 2003; 41(1): 64–68, doi: [10.1161/01.hyp.0000044937.95080.e9](https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000044937.95080.e9), indexed in Pubmed: [12511531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12511531/).
- Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, et al. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int.* 2005; 68(3): 1190–1198, doi: [10.1111/j.1523-1755.2005.00511.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00511.x), indexed in Pubmed: [16105050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16105050/).
- Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, et al. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(10): 3038–3045, doi: [10.1681/ASN.2005020138](https://doi.org/10.1681/ASN.2005020138), indexed in Pubmed: [16120821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16120821/).

24. Adamczak M, Gross ML, Krtil J, et al. Reversal of glomerulosclerosis after high-dose enalapril treatment in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(11): 2833–2842, doi: [10.1097/01.asn.0000095248.91994.d3](https://doi.org/10.1097/01.asn.0000095248.91994.d3), indexed in Pubmed: [14569093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14569093/).
25. Donderski R, Manitius J. The role of aldosterone in kidney diseases and hypertension. Is it worth using mineralocorticoid receptor antagonists in clinical practice? *Arterial Hypertens.* 2019; 23(1): 1–7, doi: [10.5603/ah.a2018.0016](https://doi.org/10.5603/ah.a2018.0016).
26. Ruggenenti P. Dual renin-angiotensin system blockade for nephroprotection. *Nephrol Ther.* 2017; 13 Suppl 1: S43–S45, doi: [10.1016/j.nephro.2017.02.006](https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.02.006), indexed in Pubmed: [28577742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577742/).
27. 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(2): 181–192, doi: [10.33549/physiolres.933607](https://doi.org/10.33549/physiolres.933607), indexed in Pubmed: [28471687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28471687/).
28. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.* 2000; 321(7274): 1440–1444, doi: [10.1136/bmj.321.7274.1440](https://doi.org/10.1136/bmj.321.7274.1440), indexed in Pubmed: [11110735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11110735/).
29. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9638): 547–553, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2), indexed in Pubmed: [18707986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18707986/).
30. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367(23): 2204–2213, doi: [10.1056/NEJMoa1208799](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208799), indexed in Pubmed: [23121378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121378/).
31. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 369(20): 1892–1903, doi: [10.1056/NEJMoa1303154](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154), indexed in Pubmed: [24206457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24206457/).
32. Rutkowski B, Tylicki L. Nephroprotective action of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease patients: the landscape after ALTITUDE and VA NEPHRON-D trails. *J Ren Nutr.* 2015; 25(2): 194–200, doi: [10.1053/j.jrn.2014.10.026](https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.10.026), indexed in Pubmed: [25576239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25576239/).
33. Palevsky PM, Zhang JH, Seliger SL, et al. VA NEPHRON-D Study. Incidence, Severity, and Outcomes of AKI Associated with Dual Renin-Angiotensin System Blockade. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(11): 1944–1953, doi: [10.2215/CJN.03470316](https://doi.org/10.2215/CJN.03470316), indexed in Pubmed: [27679519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27679519/).
34. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members, Document Reviewers, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37(27): 2129–2200, doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128), indexed in Pubmed: [27206819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206819/).
35. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987; 316(23): 1429–1435, doi: [10.1056/NEJM198706043162301](https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301), indexed in Pubmed: [2883575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2883575/).
36. Filippatos G, Farmakis D, Parisis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J.* 2014; 35(7): 416–418, doi: [10.1093/eurheartj/ehs515](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs515), indexed in Pubmed: [24334714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24334714/).
37. Damman K, Valente MAE, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014; 35(7): 455–469, doi: [10.1093/eurheartj/ehs386](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs386), indexed in Pubmed: [24164864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24164864/).
38. Sheerin NJ, Newton PJ, Macdonald PS, et al. Worsening renal function in heart failure: The need for a consensus definition. *Int J Cardiol.* 2014; 174: 484–491, doi: [10.1111/j.1523-1755.2005.00511.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00511.x), indexed in Pubmed: [24801076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24801076/).
39. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J.* 2015; 36(23): 1437–1444, doi: [10.1093/eurheartj/ehv010](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv010), indexed in Pubmed: [25838436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25838436/).
40. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(1): 41–48, doi: [10.1002/ejhf.13](https://doi.org/10.1002/ejhf.13), indexed in Pubmed: [24453097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24453097/).
41. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(6): 685–691, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963256](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963256), indexed in Pubmed: [21903907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21903907/).
42. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019; 5(1): 1–86.
43. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Kardiol Pol.* 2019; 77: 71–159, doi: [10.5603/KP.2019.0018](https://doi.org/10.5603/KP.2019.0018), indexed in Pubmed: [30816983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816983/).
44. Fang L, Karakiulakis G, Roth M, et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): e21, doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8), indexed in Pubmed: [32171062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171062/).
45. Reynolds HR, Adhikari S, Iturrate E, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): 2441–2448, doi: [10.1056/NEJMoa2008975](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975), indexed in Pubmed: [32356628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32356628/).
46. Mancía G, Rea F, Corrao G, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): 2431–2440, doi: [10.1056/NEJMoa2006923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923), indexed in Pubmed: [32356627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32356627/).
47. Tedeschi S, Giannella M, Bartoletti M, et al. Clinical Impact of Renin-angiotensin System Inhibitors on In-hospital Mortality of Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 899–901, doi: [10.1093/cid/ciaa492](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa492), indexed in Pubmed: [32339215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339215/).
48. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, Renin-Angiotensin System (RAS) blockers and COVID-19. April 15th 2020. <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-covid-19/>.