

ULOGA RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON SISTEMA U PROGRESIJI HRONIČNE SLABOSTI BUBREGA

Dejan Petrović¹, Aleksandra Nikolić², Biljana Stojimirović³

¹Klinika za urologiju i nefrologiju, KC "Kragujevac", Kragujevac

²Klinika za internu medicinu, KC "Kragujevac", Kragujevac

³Institut za urologiju i nefrologiju, Klinika za nefrologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

THE ROLE OF RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN THE PROGRESSION OF CHRONIC RENAL FAILURE

Dejan Petrović¹, Aleksandra Nikolić², Biljana Stojimirović³

¹Clinic of Urology and Nephrology, CC "Kragujevac", Kragujevac

²Clinic of Internal Medicine, CC "Kragujevac", Kragujevac

³Institute of Urology and Nephrology, Clinic of Nephrology, CC of Serbia, Belgrade, SCG

SAŽETAK

Renin-angiotenzin aldosteron sistem ima značajnu ulogu u nastanku proteinurije, razvoju glomeruloskleroze i ožiljavanju tubulointercijuma. Angiotenzin II smanjuje sadržaj nefrina u tankoj opni stopalastih produžetaka podocita, i udruženo sa povećanim hidrostatskim pritiskom u kapilarima glomerula doprinosi pojačanoj filtraciji proteina plazme i razvoju proteinurije. Pojačana i produžena reapsorpcija proteina (proteinski stres), u epitelnim ćelijama proksimalnih tubula, dovodi do aktivacije gena i povećanog stvaranja i oslobađanja vazoaktivnih i inflamatornih medijatora. Oslobođeni medijatori uzrokuju inflamaciju intersticijuma, proliferaciju fibroblasta, povećano stvaranje i deponovanje proteina vanćelijskog matriksa, i ožiljavanje tubulointercijuma. Povećana koncentracija aldosterona stimuliše pojačano stvaranje i oslobađanje PAI-1 u endotelnim i glatkomišićnim ćelijama krvnih sudova bubrega. Povećan nivo PAI-1 doprinosi povećanom nakupljanju proteina vanćelijskog matriksa u kapilarima glomerula i peritubulskom prostoru tubulointercijuma, što za posledicu ima razvoj glomeruloskleroze i ožiljavanje tubulointercijuma. Blokiranje renin-angiotenzinaldosteron sistema (blokatori renina, blokatori konvertaze angiotenzina I, blokatori receptora za angiotenzin II, antagonisti aldosterona) značajno doprinosi usporavanju progresije hronične slabosti bubrega.

Ključne reči: angiotenzin II, aldosteron, progresija, hronična slabost bubrega, terapijska strategija.

UVOD

Hroničnu slabost bubrega odlikuje progresivno i nepovratno smanjenje jačine glomerulske filtracije. Povećan arterijski krvni pritisak, povećan gubitak belančevina mokraćom, poremećaj metabolizma lipida i poremećaj metabolizma glukoze su najznačajniji faktori rizika koji doprinose razvoju i napredovanju hronične slabosti bubrega (1-4). Renin-angiotenzin aldosteron sistem ima značajnu ulogu u nastanku proteinurije, razvoju glomeruloskleroze i ožiljavanja tubulointercijuma (1-4).

ABSTRACT

The renin-angiotensin-aldosterone system has important role in development of proteinuria, glomerulosclerosis and scarring of tubulointerstitium. Angiotensin II decreases nephrine in thin membrane of epithelial podocyte foot processes and together with the increase of glomerular hydraulic pressure (intraglomerular capillary pressure) contributes to increased ultrafiltration of plasma proteins and development of proteinuria. Increased and prolonged reabsorption of proteins within proximal tubule cells alters functional possibilities of these cells. It can be either due to greater amount of proteins metabolized within these cells or due to action of specific proteins. Albumin and other proteins, which are accumulated within lumen of proximal tubules as a consequence of disturbed glomerular permeability, stimulate production of cytokines, chemokines and extracellular matrix proteins in proximal tubule cells/epithelium, thus causing inflammation and fibrogenic reactions of tubulointerstitium. Increased concentration of aldosterone stimulates increased production and release of PAI-1 in endothelial and vascular smooth muscle cells of renals artery. Increased level of PAI-1 contributes to increased deposition of extracellular matrix proteins in glomerular capillary and peritubular space of tubulointerstitium, with the consequence of development of glomerulosclerosis and scarring of tubulointerstitium. Inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system (rennin blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II type 1 receptor blockers, aldosterone antagonist) significantly contributes to slowing progression of chronic renal failure.

Key words: angiotensin II, aldosterone, progression, chronic renal failure, strategy of therapy.

Renin-angiotenzin-aldosteron sistem

Angiotenzinogen, stvoren u jetri, pod dejstvom renina iz jukstaglomerulskih ćelija bubrega pretvara se u angiotenzin I. Angiotenzin I pod dejstvom enzima konvertaze angiotenzina I iz endotela kapilara pluća, se pretvara u angiotenzin II, koji se vezuje za površinu ćelija nadbubrega i stimuliše povećano stvaranje i

oslobađanje aldosterona, (shema 1)(5-7). Pored konvertaze angiotenzina I (ACE) i drugi enzimi (*tonins, serin protease chymase*) dovode do stvaranja angiotenzina II iz angiotenzina I (5-7). Svoja dejstva angiotenzin II ostvaruje preko AT₁ i AT₂ receptora (5-7). Pored angiotenzina II otkriveni su i drugi peptidi, kao što je angiotenzin IV, koji svoje dejstvo ostvaruje aktivacijom AT₄ receptora na površini epitelnih ćelija proksimalnih tubula (5-7). Angiotenzin II stimuliše povećano stvaranje i oslobađanje aldosterona. Aldosteron je glavni regulator volumena ekstracelularne tečnosti i metabolizma jona kalijuma (8, 9).

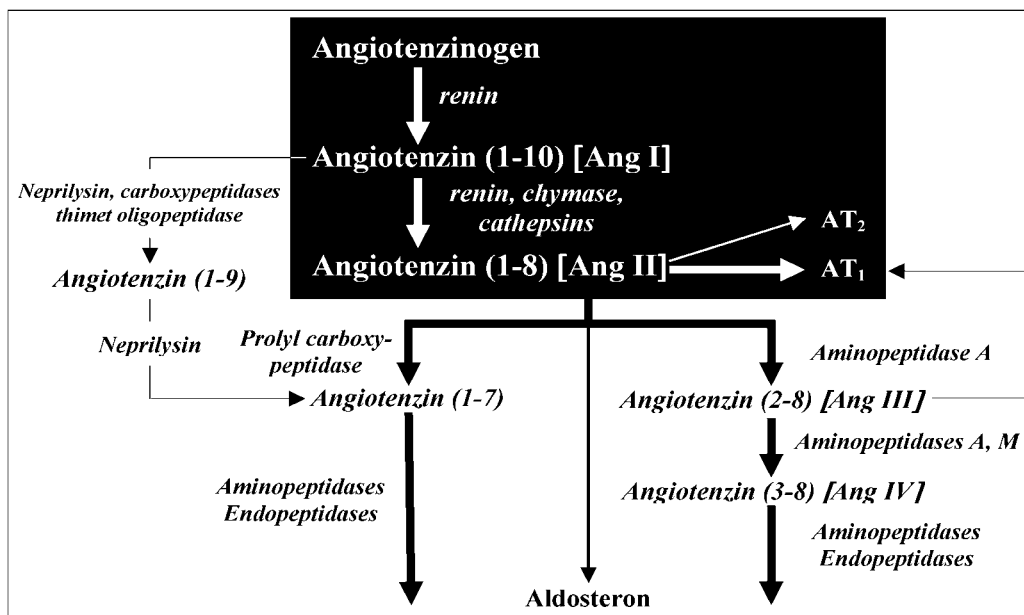
Uticaj renin-angiotenzin-aldosteron sistema na oštećenje bubrega

Smanjenje broja nefrona, nezavisno od primarnog oštećenja bubrega, praćeno je razvojem adaptivnih hemodinamskih promena (glomerulska hipertenzija) u preostalim neoštećenim nefronima (10-13). Povećanje hidrostatskog pritiska u kapilarima glomerula posredovano je mehanizmima koji zavise od angiotenzina II (10-13). Angiotenzin II je centralni medijator hemodinamskih promena u kapilarima glomerula, ali i brojnim nehemodinamskim dejstvima. Značajno doprinosi ubrzanom opadanju funkcije bubrega. Ti nehemodinamski mehanizmi uključuju povećano stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala, citokina, ćelijskih adhezionih molekula i proožiljnih faktora rasta, koji stimulišu mezanigijumske ćelije da pojačano stvaraju proteine vanćelijskog matriksa (10-13).

Angiotenzin II oštećuje opnu stopalastih produžetaka podocita (filtracione pukotine), i udruženo sa povećanim hidrostatskim pritiskom u kapilarima glo-

merula doprinosi pojačanoj filtraciji proteina plazme i razvoju proteinurije (10-13). Povećana filtracija i nakupljanje proteina u podocitima za posledicu ima povećano ispoljavanje *desmin-a* (pokazatelj oštećenja podocita), smanjeno ispoljavanje *synaptopodin-a* (fenotipska karakteristika podocita) i pojačano stvaranje i oslobađanje TGF_{β1}, glavnog stimulusa za povećano stvaranje i deponovanje proteina vanćelijskog matriksa u glomerulima. Transformišući faktor rasta beta-1 (TGF_{β1}) stimuliše ispoljavanje α-glatko-mišićnog aktina u mezangijumskim ćelijama i njihovo preobraćanje u miofibroblaste. Blokatori konvertaze angiotenzina I smanjuju ushodnu regulaciju TGF 1 u podocitima i pojačano ispoljavanje α-glatko-mišićnog aktina u mezangijumskim ćelijama. To za posledicu ima smanjeno stvaranje i nakupljanje proteina vanćelijskog matriksa u mezangijumu, i sprečavanje razvoja procesa glomeruloskleroze (14, 15).

Adaptivno povećanje hidrostatskog pritiska u kapilarima glomerula uslovljava povećanu filtraciju proteina plazme, njihovo nakupljanje u lumenu proksimalnih tubula i povećanu reapsorpciju od strane epitelnih ćelija proksimalnih tubula (16-21). Pojačana i produžena reapsorpcija proteina (proteinski stres) uslovljava pojačanu aktivnost epitelnih ćelija proksimalnih tubula. Kao odgovor na *proteinski stres*, u epitelnim ćelijama proksimalnih tubula dolazi do ushodne aktivacije gena koji kodiraju vazoaktivne i inflamatorne medijatore (ET-1 - endotelin 1, MCP - monocitni hemotaksični protein 1, RANTES-Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted, osteopontin), shema 2 (16-21). Ti molekuli se oslobađaju



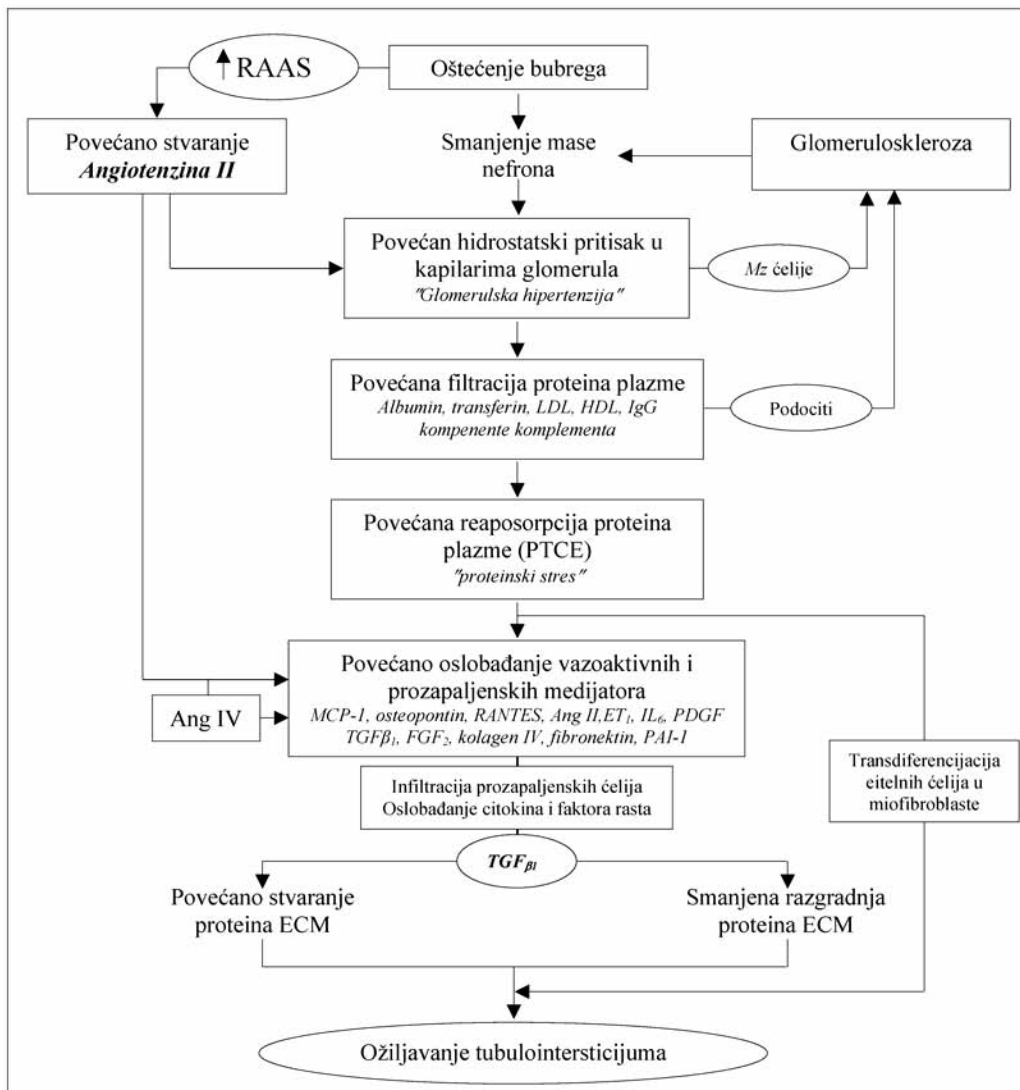
Modifikovano prema referenci [6].

Shema 1. Renin-angiotenzin sistem (RAS)

kroz bazolateralnu membranu epitelnih ćelija proksimalnih tubula u intersticijum bubrega i ispoljavaju hemotaksično dejstvom na monocite i T-limfocite (16-21). Aktivisane infiltrativne ćelije (monociti/makrofagi) oslobađaju transformišući faktor rasta beta-TGF β_1 , koji dovodi do aktivacije fibroblasta intersticijuma, njihove proliferacije, povećanog stvaranja i deponovanja proteina vanćelijskog matriksa, što sve za posledicu ima remodelovanje tubulointersticijuma (16-21). Angiotenzin II preko AT1 receptora stimuliše epitelne ćelije proksimalnih tubula da pojačano stvaraju i oslobađaju TGF β_1 , što dodatno doprinosi ožiljavanju bubrežnog parenhima. Angiotenzin II, koji se filtrira kroz zid kapilara glomerula, na površini epitelnih ćelija

proksimalnih tubula se pod dejstvom aminopeptidaze N razgrađuje do angiotenzina IV. Angiotenzin IV preko AT $_4$ receptora u epitelnim ćelijama proksimalnih tubula stimuliše povećano stvaranje i oslobađanje PAI-1 (inhibitor aktivatora plazminogena-1), koji blokira stvaranje plazmina, sprečava razgradnju proteina vanćelijskog matriksa u intersticijumu bubrega i ubrzava proces ožiljavanja tubulointersticijuma (shema 2)(16-23).

Oslobađanje vazoaktivnih i inflamatornih supstanija iz epitelnih ćelija proksimalnih tubula u intersticijum, doprinosi inflamaciji intersticijuma, proliferaciji fibroblasta, povećanom stvaranju i deponovanju proteina vanćelijskog matriksa, a sve to doprinosi ožiljavanju tubulointersticijuma (16-23).



PTCE - epitelne ćelije proksimalnih tubula, Mz - mezangijumske ćelije, LDL - lipoproteinske čestice male gustine, HDL - lipoproteinske čestice velike gustine, IgG - imunoglobulin G, Ang II - angiotenzin II, Ang IV - angiotenzin IV, MCP-1 - monocitni hemotaksični protein-1, ET-1 - endotelin-1, RANTES - *Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted*, IL $_6$ - interleukin-6, PDGF - trombocitni faktor rasta, FGF-2 - fibroblastni faktor rasta-2, TGF β_1 - transformišući faktor rasta beta-1, PAI-1 - inhibitor aktivatora plazminogena.

Shema 2. Uticaj renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) na progresiju hronične slabosti bubrega

Aldosteron, nezavisno od renin-angiotenzin sistema, doprinosi razvoju glomeruloskleroze i ožiljavanju tubulointercijuma (8, 9, 24). Povećana koncentracija aldosterona stimuliše pojačano stvaranje i oslobađanje PAI-1 u endotelnim i glatko-mišićnim ćelijama krvnih sudova bubrega (remodelovanje krvnih sudova bubrega posredovano aldosteronom), (shema 3). Povećan nivo PAI-1 doprinosi povećanom nakupljanju proteina vanćelijskog matriksa u kapilarima glomerula i peritubulskom prostoru tubulointercijuma, što za posledicu ima razvoj glomeruloskleroze i ožiljavanje tubulointercijuma (8, 9, 24). Aldosteron, takođe, stimuliše i povećano stvaranje i oslobađanje TGF 1 u endotelnim ćelijama krvnih sudova bubrega, koji ima značajnu ulogu u procesu ožiljavanja bubrežnog parenhima (8, 9, 24).

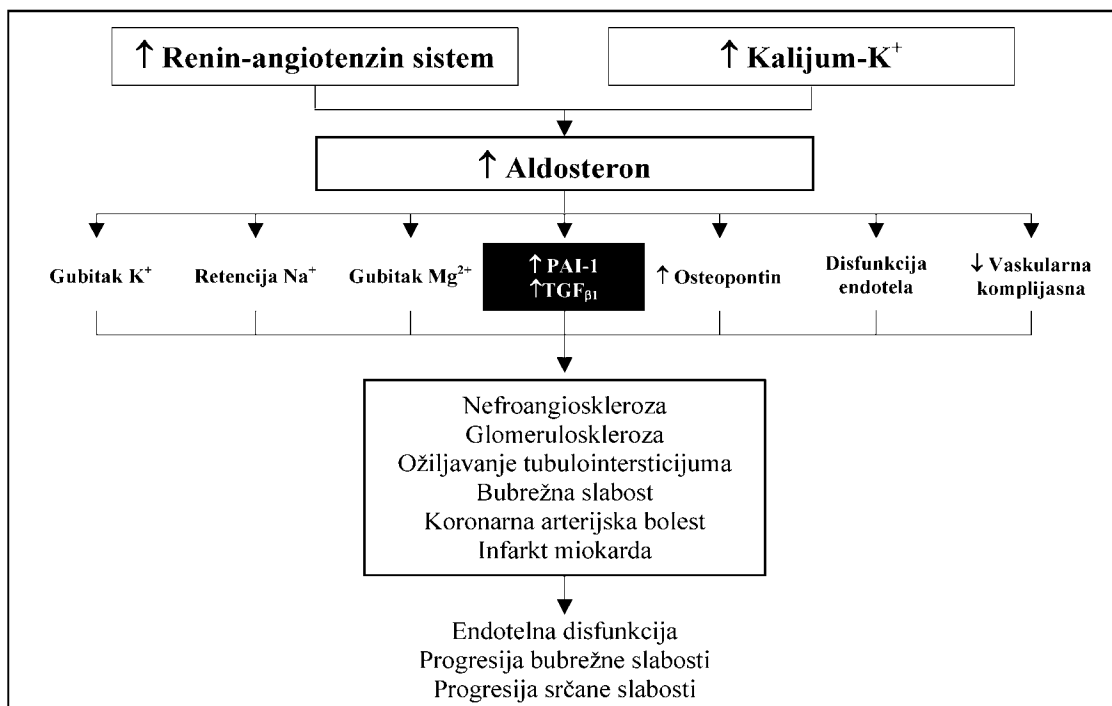
Terapijska strategija

Primarni cilj nefrologa jeste rano otkrivanje bolesti bubrega, otkrivanje faktora rizika za progresiju hronične bolesti bubrega, i pravovremena primena odgovarajuće terapije (renoprotektivna strategija) u cilju sprečavanja progresivnog opadanja jačine glomerulske filtracije, shema 4 (25).

Upotreba blokatora konvertaze angiotenzina I i/ili blokatora receptora za angiotenzin II kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega

Primenu blokatora konvertaze angiotenzina I kod bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega treba započeti što ranije (klirens endogenog kreatinina > 60 mL/min), a lečenje treba da traje ≥ 36 meseci, da bi se ispoljio efekat njihove primene i postigla remisija bolesti (1-4, 26). Blokatori konvertaze angiotenzina I sprečavaju stvaranje angiotenzina II, dok antagonisti AT1 receptora blokiraju dejstvo angiotenzina II (5, 6). Blokatori konvertaze angiotenzina I smanjuju proteinuriju ne samo smanjenjem hidrostatskog pritiska u kapilarima glomerula, već i smanjenjem veličine pora zida kapilara glomerula (uticajem na semipermeabilnost glomerulske membrane) i očuvanjem integriteta tanke opne filtracionih pukotina (25). Nizak unos soli (2,0 - 3,0 g NaCl/24h) stimuliše unutrašnji renin-angiotenzin sistem, povećano stvaranje lokalnog angiotenzina II, što potencira zaštitno dejstvo ACE inhibitora i doprinosi manjem izlučivanju proteina mokraćom. Kod bolesnika sa visokim unosom soli (> 3,0 g NaCl/24h), zaštitno dejstvo blokatora konvertaze angiotenzina I može se podstaknuti primenom diuretika (ACE inhibitori + hidrhotiazid + visok dijetetski unos NaCl) (25).

U kliničkoj studiji AIPRI (*Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency*) dokazano je da terapija blokatorima konvertaze angiotenzina I umanjuje stepen opadanja jačine glomerulske filtracije (26). U kliničkoj studiji REIN (*Ramipril Efficacy In Nephropathy*) bolesnici sa proteinurijom ≥ 3,0 g/24h, tretirani preparatima blokatora konvertaze



TGF_{β1} - transformišući faktor rasta beta-1, PAI-1 - inhibitor aktivatora plazminogena jedan

Shema 3. Dejstva aldosterona

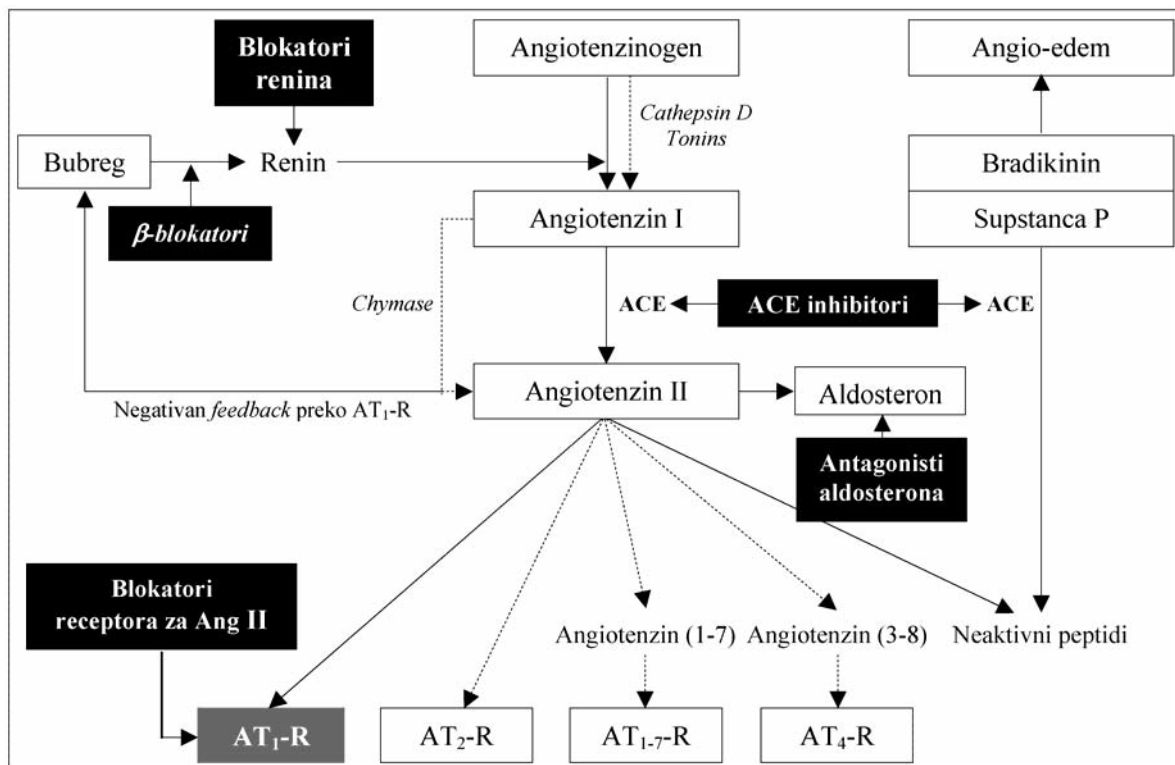
angiotenzina I imaju značajno manji stepen opadanja bubrežne funkcije, manji rizik od dvostrukog povećanja koncentracije kreatinina u serumu, i manji rizik od razvoja završnog stadijuma hronične slabosti bubrega, u poređenju sa bolesnicima koji su tretirani konvencionalnom terapijom (26).

Kao neželjena dejstva upotrebe blokatora konvertaze angiotenzina I mogu da se jave hiperkalemija i akutno smanjenje jačine glomerulske filtracije-JGF. Incidencija nekontrolisane hiperkalemije, kod bolesnika koji su na terapiji blokatorima konvertaze angiotenzina I, koja zahteva da se prekine sa daljom primenom ACE inhibitora, iznosi 2% (1). Kod bolesnika sa obostranom stenozom bubrežnih arterija, smanjenim intravaskularnim volumenom i teškom kongestivnom slabošću srca, može doći do razvoja akutne bubrežne insuficijencije. Kod takvih bolesnika lečenje treba započeti sa minimalnim dozama ACE inhibitora, a zatim ih postepeno povećavati u zavisnosti od arterijskog krvnog pritiska i proteinurije. Dvadeset četiri sata pre prve primene blokatora konvertaze angiotenzina I (ACE inhibitora) treba obustaviti primenu diuretika, zbog smanjenja intravaskularnog volumena i mogućnosti razvoja akutne bubrežne insuficijencije posle primene ACE inhibitora. Sedam dana posle primene ACE inhibitora treba odrediti koncentraciju kalijuma i kreatinina u serumu, (shema 4). Blago povećanje koncentracije kreatinina u serumu (< 30%) nastaje usled hemodinamskih promena, tj. smanjenja hidrostatskog pritiska u kapilarima

glomerula (25). Ukoliko se primenom ACE inhibitora ne smanji proteinurija treba dodati i druge lekove koji mogu doprineti smanjenju proteinurije: blokatori receptora za angiotenzin II (ukoliko je koncentracija $K^+ < 5$ mmol/L) ili nedihidropiridinske blokatore kanala za kalcijum ($K^+ > 5$ mmol/L), i male doze nesteroidnih antiinflamatornih lekova-NSAIDs (3, 8).

U kombinaciji sa antagonistima aldosterona stepen renoprotektivnog dejstva je još veći, ali postoji povećan rizik od razvoja hiperkalemije (3, 8, 24). Rezultati do sada učinjenih kliničkih ispitivanja su pokazali da selektivni blokator receptora za aldosteron (*Eplerenone-Inspra tabl. 200 mg/dan*), nakon osam nedelja upotrebe, statistički značajno smanjuje proteinuriju, u odnosu na bolesnike koji su tretirani samo enalaprilom. Ukoliko se *eplerenone* kombinuje sa blokatorima konvertaze angiotenzina I stepen smanjenja proteinurije je veći (8, 9, 24).

Direktan inhibitor renina-DRI (*direct renin inhibitor*) značajno smanjuje plazma reninsku aktivnost-PRA, kao i koncentraciju angiotenzina I, angiotenzina II i aldosterona u serumu (27). Direktni blokator renina-DRI, aliskiren, u Sjedinjenim Američkim Državama-SAD je odobren od strane FDA (*Food and Drug Administration*) za lečenje hipertenzije (*Aliskiren tabl. 150 mg 1-2 tabl./dnevno* u lečenju arterijske hipertenzije) (27). Rezultati kliničkih studija AVOID (*Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes*) i ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetic*



Shema 4. Terapijska strategija: blokiranje renin-angiotenzin-aldosteron sistema

Nephropathy) treba da ukažu na klinički značaj aliskiren-a na smanjenje proteinurije i sprečavanje ubrzanog opadanja jačine glomerulske filtracije kod bolesnika sa hroničnim oštećenjem bubrega (27).

Blokatori vazopeptidaze su novi antihipertenzivni lekovi koji istovremeno blokiraju konvertazu angiotenzina I (ACE) i neutralnu endopeptidazu-NEP, koja katalizuje hidrolizu atrijalnog natriuretskog peptida-ANP i natriuretskog peptida tipa C. Istovremeno blokiranje RAAS i sistema NEP za posledicu ima vazodilataciju, natriurezu, diurezu, smanjenje periferne vaskularne rezistencije i krvnog pritiska, značajno više u odnosu na blokatore konvertaze angiotenzina I (shema5)(3).

Blokatori receptora za endotelin-1 mogu značajno doprineti smanjenju inflamacije i usporavanju ožiljavanja tubulointercijuma (25).

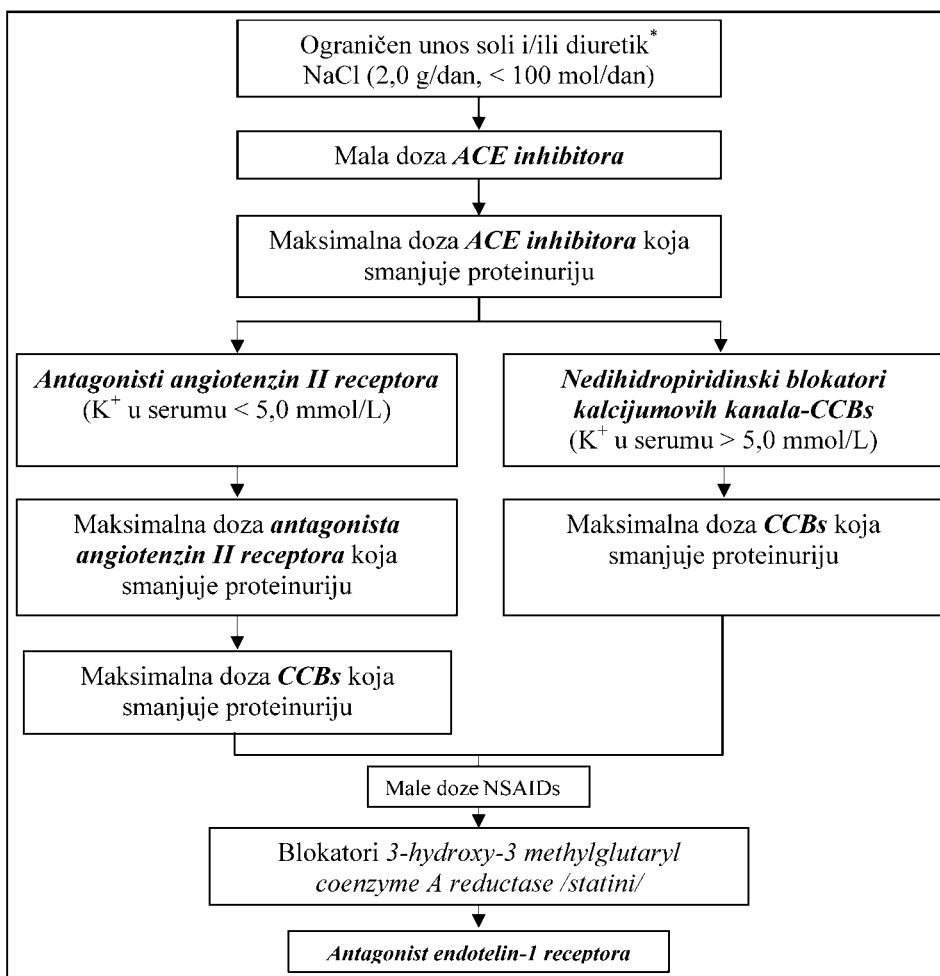
Hiperlipidemija se često javlja kod bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega, posebno kod bolesnika sa proteinurijom (28-30). Hiperlipidemija doprinosi većem stepenu oštećenja glomerula i tubulo-

intersticijuma. Smanjenje nivoa lipida, upotrebom blokatora reduktaze HMG-CoA, umanjuje stepen progresivnog oštećenja glomerula. Kod bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega, bez kardiovaskularnih bolesti, ciljni nivo LDL holesterola treba da bude ≤ 130 mg/dL ($\leq 3,36$ mmol/L). Kod bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima ili drugim oblicima aterosklerotskih bolesti ciljni nivo LDL holesterola treba da bude 100 mg/dL ($\leq 2,6$ mmol/L) (28-30).

Upotreba blokatora konvertaze angiotenzina I i/ili blokatora receptora za angiotenzin II kod bolesnika sa srčanom i hroničnom slabošću bubrega

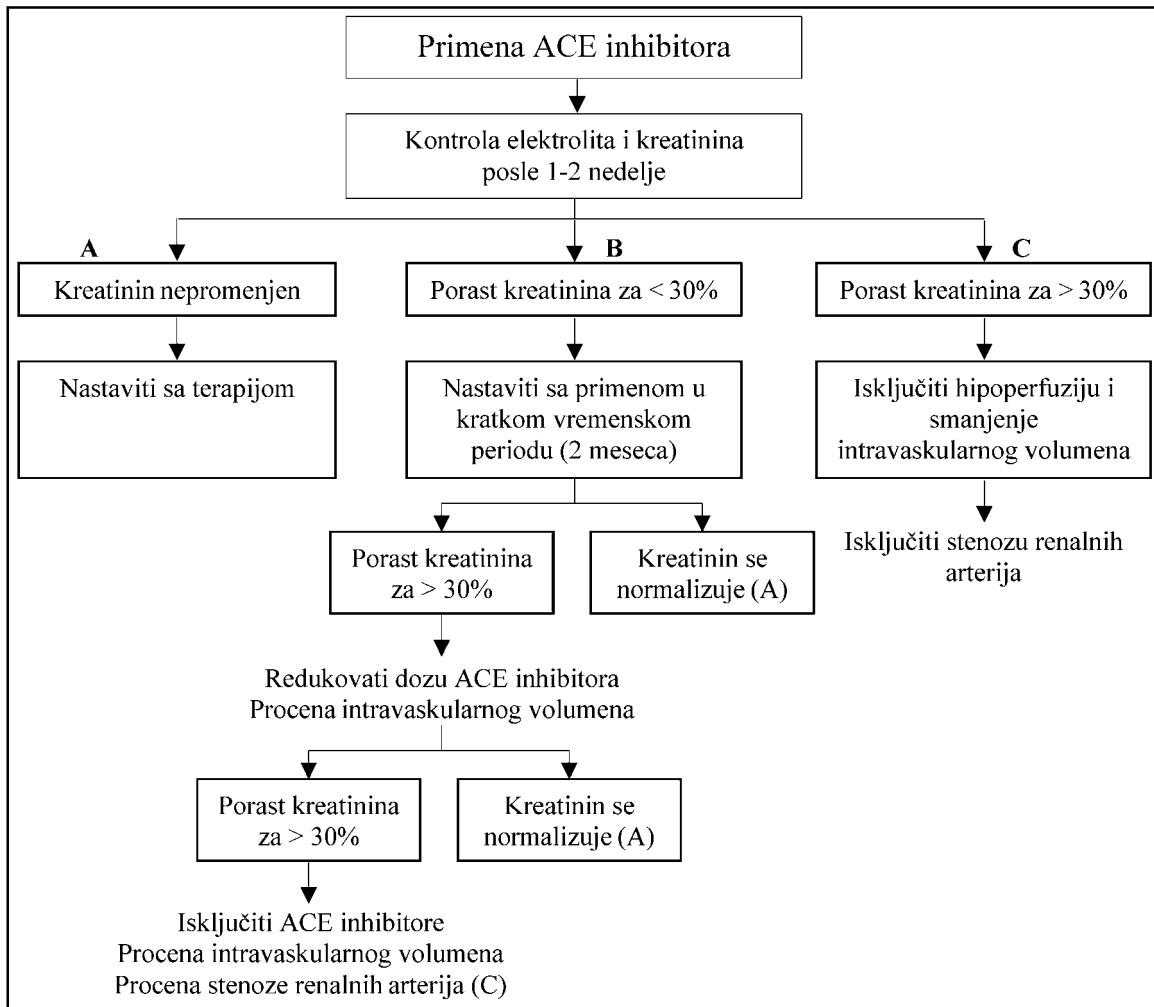
Prevalencija bolesnika sa kardio-renalnom insuficijencijom iznosi $> 50\%$ u populaciji bolesnika sa srčanom slabošću i klirensom endogenog kreatinina manjim od 60 mL/min, uključujući bolesnike sa koncentracijom kreatinina u serumu $> 2,0$ mg/dL (31, 32).

Jedna trećina do jedne polovine bolesnika sa srčanom insuficijencijom ima bubrežnu insuficijenciju (JGF < 60 mL/min). Bubrežna insuficijencija je i



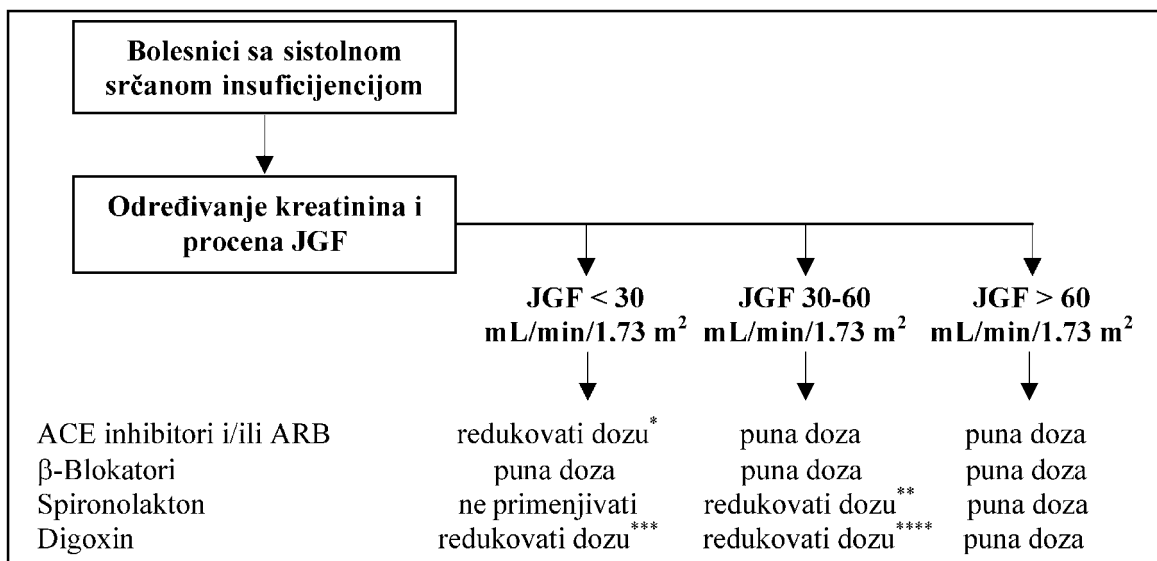
*24 sata pre primene prve doze ACE inhibitora obustaviti primenu diuretika

Shema 5. Algoritam za smanjenje stepena izlučivanja proteina mokraćom



Modifikovano prema referenci [29].

Shema 6. Algoritam za upotrebu ACE inhibitora kod bolesnika sa bolestima bubrega



*Lisinopril 2,5-5,0 mg/dnevno, **Maximalna dnevna doza 0,25 mg, ***Digoxin 0,125 mg/II dan, ****Digoxin 0,250 mg/II dan

Shema 7. Terapijski algoritam za bolesnike sa sistolnom srčanom insuficijencijom, baziran na stepenu bubrežne funkcije

snažan prediktor mortaliteta bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Upotreba blokatora konvertaze angiotenzina I poboljšava preživljavanje bolesnika sa istovremenom srčanom i bubrežnom insuficijencijom (JGF = 30-60 mL/min) (33,34). Rana kardiovaskularna terapijska strategija bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega podrazumeva primenu andola (male doze: 100 mg/dnevno), blokatora konvertaze angiotenzina I i/ili blokatora receptora za angiotenzin II i beta-blokatora, kod svih bolesnika sa stadijumom hronične bolesti bubrega 4 i 5, i bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega (33, 34). Spironolakton poboljšava ishod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, ali kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom povećan je rizik za razvoj hiperkalemije (ne treba ga primenjivati kod bolesnika kod kojih je JGF \leq 30 mL/min) (33, 34). Rezultati kliničke studije CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*) ukazuju da primena blokatora konvertaze angiotenzina I kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom (JGF = 30 - 60 mL/min) nije praćena pogoršanjem funkcije bubrega niti razvojem hiperkalemije. Kod bolesnika sa JGF \leq 30 mL/min preporučuje se primena blokatora konvertaze angiotenzina I u malim dozama (lisinopril 2,5 mg do 5 mg/dnevno) uz odgovarajući monitoring funkcije bubrega i elektrolita u serumu (shema 6)(33, 34). Kod bolesnika sa srčanom i hroničnom slabošću bubrega (JGF = 30-60 mL/min), maksimalna dnevna doza spironolaktona treba da iznosi 25 mg, dok kod bolesnika sa JGF \leq 30 mL/min spironolakton ne treba primenjivati (33). Kod bolesnika sa srčanom i hroničnom slabošću bubrega (JGF $<$ 60 mL/min) dilakor treba primeniti u dozi od 0,250 mg/II dan, a kod bolesnika sa JGF $<$ 30 mL/min u dozi od 0,125 mg/II dan (33, 34).

ZAKLJUČAK

Blokiranje renin-angiotenzin-aldosteron sistema značajno doprinosi sprečavanju ubrzanog opadanja jačine glomerulske filtracije. Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin-aldosteron sistem uključuju lekove koji direktno blokiraju stvaranje i oslobađanje renina ili angiotenzina II (blokatori renina i blokatori konvertaze angiotenzina I), lekove koji antagonizuju dejstvo angiotenzina II na receptore (blokatori receptora za angiotenzin II), antagoniste receptora za aldosteron, i novu klasu lekova koji imaju dvostruko dejstvo, tzv., blokatori vazopeptidaza-VIPs, koji blokiraju konvertazu angiotenzina I i neutralnu endopeptidazu-NEP (3, 27).

Blokiranje RAAS sistema, stroga kontrola krvnog pritiska i metabolička kontrola *diabetes mellitus-a*, smanjenje stepena proteinurije i promena načina života

(prestanak pušenja, povećana fizička aktivnost, smanjenje telesne težine) mogu sprečiti i/ili usporiti opadanje bubrežne funkcije (3). Cilj primenjene terapije jeste da, kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega, ciljni arterijski krvni pritisak bude $<$ 120/80 mmHg, proteinurija $<$ 0,3 g/24h, LDL holesterol $<$ 2,6 mmol/L ($<$ 100 mg/dL) i da HbA1c bude manji od 7,0% (35, 36). Višestruka blokada RAAS obezbeđuje veći stepen renoprotektivnog dejstva, manji stepen izlučivanja proteina mokraćom i sporije opadanje jačine glomerulske filtracije (shema 7)(35-39).

LITERATURA

1. Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N. Chronic Renal Disease: Renoprotective Benefits of Renin-Angiotensin System Inhibition. *Ann Intern Med* 2002; 136(8): 604-15.
2. Ruggenti P, Aros C, Remuzzi G. Renin-Angiotensin System, Proteinuria, and Tubulointerstitial Damage. In: *The Renin-Angiotensin System and Progression of Renal Diseases*. Wolf G (ed). *Contrib Nephrol*, Basel, Karger, 2001, vol 135, pp 187-199.
3. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(Suppl 99): 57-65.
4. Remuzzi G. Nephropathic nature of proteinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 8(6): 655-63.
5. Siragy HM. AT₁ and AT₂ Receptors in the Kidney: Role in Disease and Treatment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(3 Suppl 1): 4-9.
6. Hilgers KF, Mann JFE. ACE Inhibitors versus AT₁ Receptor Antagonists in Patients with Chronic Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(4): 1100-8.
7. Ruster C, Wolf G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Progression of Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11): 2985-91.
8. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(10): 1984-92.
9. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004; 66(1): 1-9.
10. Brenner BM. Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest* 2002; 110(12): 1753-8.
11. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116(2): 288-96.

12. Aros C, Remuzzi G. The rennin-angiotensin system in progression, remission and regression of chronic nephropathies. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 3): 45-53.
13. Codreanu I, Perico N, Remuzzi G. Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System: The Ultimate Treatment for Renal Protection? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(3 Suppl 1): 34-8.
14. Schieppati A, Remuzzi G. The future of renoprotection: Frustration and promises. *Kidney Int* 2003; 64(6): 1947-55.
15. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; 69(12): 2131-47.
16. Stojimirović B, Petrović D. Uticaj proteinurije na oštećenje tubulointercijuma. *Med Pregl* 2003; LVI(7-8): 351-4.
17. Abbate M, Remuzzi G. Proteinuria as a Mediator of Tubulointerstitial Injury. *Kidney Blood Press Res* 1999; 22(1-2): 37-46.
18. Burton CJ, Combe C, Walls J, et al. Secretion of chemokines and cytokines by human tubular epithelial cells in response to proteins. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(11):2628-33.
19. Benigni A. Tubulointerstitial disease mediators of injury: the role of endothelin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 6): 50-2.
20. Remuzzi G. A unifying hypothesis for renal scarring linking protein trafficking of the different mediators of injury. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 6):58-60.
21. Bruzzi I, Benigni A, Remuzzi G. Role of increased glomerular protein traffic in the progression of renal failure. *Kidney Int* 1997; 52(Suppl 62): 29-31.
22. Gesualdo L, Grandaliano G, Schena FP. Angiotensin IV and Renal Diseases. In: *The Renin-Angiotensin System and Progression of Renal Diseases*. Wolf G. Ed. *Contrib Nephrol*, Basel, Karger, 2001, 135: 63-71.
23. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Esteban V, Rodriguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Carvajal G, et al. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(1): 16-20.
24. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role eplerenone:evolving perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(10): 1984-92.
25. Pisoni R, Ruggenenti P, Remuzzi G. Renoprotective Therapy in Patients With Nondiabetic Nephropathies. *Drugs* 2001; 61(6): 733-45.
26. Chiurciu C, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Renal Protection in Nondiabetic Patients: The Data of the Meta-Analyses. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(3 Suppl 1): 58-63.
27. Segall L, Covic A, Goldsmith DJA. Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9): 2435-9.
28. Obrenović R, Petrović D, Glišić B, Majkić-Singh N, Trbojević J, Stojimirović B. Influence of proteinuria on disorders of lipoprotein metabolism. *Jugoslav Med Biohem* 2005; 24(4): 259-64.
29. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Uticaj proteinurije na poremećaj metabolizma lipoproteina (a). *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(12): 921-6.
30. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Uticaj proteinurije na poremećaj metabolizma apolipoproteina. *Med Pregl* 2005; LVIII (3-4): 142-6.
31. Schrier RW. Role of Diminished Renal Function in Cardiovascular Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1): 1-8.
32. Gil P, Justo S, Caramelo C. Cardio-renal failure: on emerging clinical entity. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(9): 1780-3.
33. Shlipak M.G. Pharmacotherapy for Heart Failure in Patients with Renal Insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138(11): 917-24.
34. Berl T, Henrich W. Kidney-Heart Interactions: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *CJASN* 2006; 1(1): 8-18.
35. Devonald MAJ. Targeting the rennin-angiotensin system in patients with renal disease. *JRSM* 2002; 95(8): 391-7.
36. Stojimirović B, Petrović D. Klinički značaj kontrole faktora rizika u sprečavanju progresije hronične slabosti bubrega. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(6): 585-91.
37. Wenzel UO. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Progression of Renal Disease: Evidence from Clinical Studies. In: *The renin-Angiotensin System and Progression of Renal Diseases*. Wolf D (ed). *Contrib Nephrol*, Basel, Karger, 2001, vol 135, pp 200-211.
38. Siragy HM. Angiotensin AT1 and AT2 receptors-the battle for health and disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(11): 3128-30.
39. Ferrari P. Prescribing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic kidney disease. *Nephrology* 2007; 2(1): 81-9.