

SOSNOWSKI, Jakub, PANEK, Elias, JASŁOWSKI, Damian, RZESZUTKO, Mateusz, RACZKIEWICZ, Przemysław, PANASIUK, Dominika, SKRĘTOWICZ, Mateusz, SZPONAROWICZ, Patrycja, SNOPKOWSKI, Bartosz & KORZEC, Tomasz. The Use of angiotensin converting enzyme inhibitors in chronic kidney disease - a review of the literature. Journal of Education, Health and Sport. 2023;21(1):62-71. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.21.01.007>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43301>
<https://zenodo.org/record/7848206>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przyniesane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 27.03.2023. Revised: 27.03.2023. Accepted: 20.04.2023. Published: 20.04.2023.

The use of angiotensin converting enzyme inhibitors in chronic kidney disease - a review of the literature

Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w przewlekłej chorobie nerek - przegląd piśmiennictwa

Jakub Sosnowski

kubasosnowski1@wp.pl

<https://orcid.org/0009-0009-5590-9653>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Elias Panek

eliaszpanek@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-3291-8188>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Damian Jasłowski

damian.jaslowski997@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1943-7213>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Mateusz Rzeszutko

mateuszrzeszutko8@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-1368-551X>

Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Pawła II w Zamościu

Przemysław Raczkiewicz

600700200x@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4986-4833>

Students' Scientific Association at the Chair and Department of General and Pediatric Ophthalmology, Medical University of Lublin, 20-079 Lublin, Poland

Dominika Panasiuk

domin.panasiuk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2899-2630>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Mateusz Skrętowicz

mateusz.skrętowicz@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-8889-4718>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Patrycja Szponarowicz

szponarowicz.p@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-1403-8379>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Bartosz Snopkowski

barteksnopkowski@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-2800-592X>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Tomasz Korzec

tkorzec96@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9396-951X>

Szpital Wojewódzki Im.Św.Łukasza Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej W Tarnowie

ABSTRACT

Introduction: Chronic Kidney Disease (CKD) has become one of the most common chronic diseases of the XXI century and affects around 16% of the world's population. Despite the advancements of contemporary science and a range of therapeutic methods it considered a progressive and irreversible process. Nevertheless, use of ACEI halts the progression of the disease and postpones the necessity of renal replacement therapy and is the method of choice for this group of patients.

Purpose of the work: The article reviews current literature and writing regarding Chronic Kidney Disease (CKD) and the impact of ACEI on the progression of this condition.

Materials and methods: The sources available in the PubMed database have been analyzed using the keywords: “ACEI”, “angiotensin-converting-enzyme inhibitors”, “chronic kidney disease”, “CKD”. Related publications to the topic of the work have been selected and utilized.

Description of the state of knowledge: Pharmacological therapy using ACEI is the main method of treatment for patients with CKD and should primarily serve to reduce proteinuria and control blood pressure. It inhibits the progression of the disease and delays the development of end-stage renal failure. However, the treatment of CKD using ACEI is controversial in cases of advanced stages of the disease.

Summary: ACEI inhibitors are one of the major advances in the treatment of patients dealing with CKD. Due to the increasing number of cases of the disease being observed, further research will be needed regarding the use of these drugs. Particularly ambiguous is the therapy for patients with advanced, just before end-stage renal failure, which will require a more in-depth analysis of these cases.

Key words: ACEI, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, chronic kidney disease, CKD

ABSTRACT

Wprowadzenie: Przewlekła choroba nerek stała się jedną z chorób przewlekłych XXI wieku i dotyczy ok. 16% populacji. Pomimo rozwoju współczesnej medycyny i szerszych możliwości terapeutycznych jest procesem postępującym i nieodwracalnym. Jednak stosowanie ACEI pozwala zahamować jej postęp i odroczyć w czasie konieczność zastosowania leczenia nerkozastępczego oraz jest metodą z wyboru u tej grupy pacjentów.

Cel pracy: W niniejszym artykule dokonano przeglądu aktualnej literatury i piśmiennictwa dotyczących przewlekłej choroby nerek oraz wpływu ACEI na postęp tego schorzenia.

Materiały i metodyka: przeanalizowano źródła dostępne w bazie PubMed operując hasłami: "ACEI", "angiotensin-converting-enzyme inhibitors", "chronic kidney disease", "CKD", wybrano i wykorzystano publikacje spokrewnione z tematem pracy.

Opis stanu wiedzy: Terapia farmakologiczna z zastosowaniem ACEI jest główną metodą leczenia pacjentów z PChN i ma przede wszystkim służyć zmniejszeniu białkomoczu oraz kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. Hamuje progresję choroby oraz opóźnia rozwój schyłkowej niewydolności nerek. Budzi jednak kontrowersje leczenie PChN z zastosowaniem ACEI w przypadku zaawansowanego stadium choroby.

Podsumowanie: ACEI stanowią jeden z głównych postępów leczenia pacjentów zmagających się z PChN. W związku z obserwowaniem coraz większej liczby przypadków choroby potrzebne będą dalsze badania nad zastosowaniem powyższych leków. Szczególnie niejednoznaczna jest terapia u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek, bezpośrednio przed schyłkową niewydolnością, co wymagać będzie wnikliwszej analizy tych przypadków.

Słowa klucz: ACEI, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, chronic kidney disease, CKD

WPROWADZENIE

Przewlekła choroba nerek to problem zdrowia publicznego na skalę światową[15]. Jest konsekwencją wzrostu częstości występowania cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, pierwotnych chorób nerek i otyłości[1,20]. Wiąże się z wysoką częstością chorób układu sercowo-naczyniowego oraz schyłkowej niewydolności nerek, a w konsekwencji przyczynia się do upośledzenia jakości życia społeczeństwa[5,20]. Według niektórych źródeł staje się nową pandemią i jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych[6]. Szacuje się, że na PChN choruje średnio ok. 600 mln osób - w Polsce 4-5 mln - a liczba ta stale rośnie, co generuje wysokie koszty dla opieki zdrowotnej i nadal stanowi poważne wyzwanie[10, 12].

Strategia ograniczania liczby pacjentów z PChN ma znaczący wpływ na funkcjonowanie zdrowia publicznego, dlatego niezbędne jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii, która ma na celu spowolnienie postępu tej choroby[13].

PChN definiowana jest jako wielobjawowy zespół chorobowy powstały w następstwie zmniejszenia liczby czynnych nefronów utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące, co spowodowane jest strukturalnymi(nieprawidłowa budowa) lub czynnościowymi(nieprawidłowa funkcja) defektami

nerek[21]. Kluczową rolę w jej patogenezie odgrywają przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny[1,2]. Ma najczęściej charakter postępujący i jest procesem nieodwracalnym, w wyniku czego zaburzona zostaje zdolność ustroju do utrzymania równowagi metabolicznej, wodno-elektrolitowej oraz kwasowo-zasadowej i prowadzi do kumulacji toksyn i szkodliwych produktów przemiany materii w organizmie[20].

Oznaczanie GFR jest istotnym badaniem oceniającym i monitorującym funkcjonowanie nerek[14]. Wyróżnia się 5 stadiów PChN w zależności od wartości GFR(ryc.1):

Stage	Description	GFR (mL/min/1.73 m²)
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60–89
3	Moderate ↓ GFR	30–59
4	Severe ↓ GFR	15–29
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)

Ryc. 1. Stages of CKD, KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease[23].

Ważną rolę w rozwoju i progresji PChN odgrywa zwiększona aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron(RAA)[7], a szczególnie podwyższone stężenie angiotensyny II, w związku z tym terapie farmakologiczne z zastosowaniem leków blokujących działanie tego hormonu(ACEI) ograniczają negatywne skutki jego działania oraz stanowią kamienie milowe w postępowaniu klinicznym u tych pacjentów[12, 16].

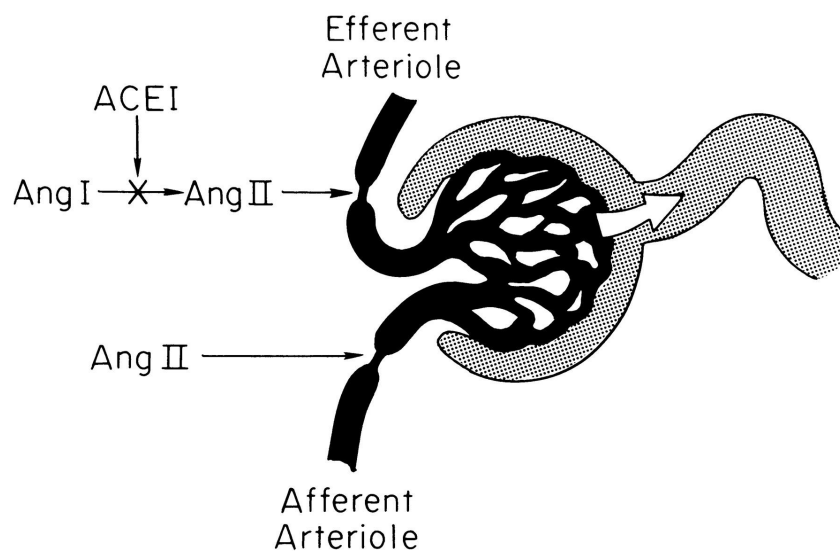
DZIAŁANIE ACEI

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę to wysoce selektywna grupa leków opóźniająca postęp choroby i zapewniająca działanie ochronne na nerki(nefroprotekcja). Są bezpieczne, ponieważ nie interferują bezpośrednio z pozostałymi składowymi układu RAA. Zostały zarekomendowane jako terapia z wyboru i są preferowanym sposobem leczenia białkomoczu i nadciśnienia tętniczego - głównych wskaźników ryzyka PChN - opóźniając progresję do schyłkowej niewydolności nerek, co pozwala na poprawę jakości i długości życia dotkniętych chorobą[5,7,15].

ACEI hamują konwersję angiotensyny I do angiotensyny II – istotnego czynnika wazokonstrykcyjnego(obkurczającego naczynia). Zmniejszają ogólnoustrojowy opór naczyniowy bez zwiększania częstości akcji serca oraz sprzyjają natriurezie i efektowi antybiakomoczowemu[1]. Udowodniono, że inhibitory ACE obniżają wartość ciśnienia w kłębuszku nerkowym poprzez zarówno spadek BP, jak i rozkurcz tętniczek odprowadzających(ryc. 2)[4]. Są podstawową terapią zarówno u dorosłych jak i dzieci, przyczyniając się do optymalizacji ciśnienia tętniczego oraz redukując białkomocz[30].

Fibrogeneza prowadzi do zastępowania zdrowej i funkcjonalnej tkanki przez białka macierzy pozakomórkowej, głównie kolageny, a to w konsekwencji przyczynia się do upośledzenia czynności nerek. ACEI zwiększają selektywność przepuszczalności błony filtrującej i w ten sposób znoszą ekspozycję mezangium na czynniki białkowe (hamują działanie profibrotyczne). Jak dotąd nie odnaleziono lepszych metod terapeutycznych, które byłyby zarówno bezpieczne jak i skuteczne w hamowaniu fibrogenyzy nerek, w związku z czym ACEI stanowią niekwestionowaną wydajność w renoprotekcji[3].

ACEI mogą hamować lub nawet odwracać dysfunkcję śródbłonna naczyń i w ten sposób zmniejszać prawdopodobieństwo wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, głównej przyczyny śmierci pacjentów z PChN[25].



Ryc. 2. Mechanizm działania ACEI. Zastosowanie inhibitora ACE zmniejsza opór tętniczk odprowadzających i obniża ciśnienie wewnątrzkiłbuszkowe[4].

ACEI w zaawansowanej przewlekłej chorobie nerek

Dotychczasowe źródła publikacji materiałów naukowych, popartych badaniami, budzą wiele sprzeczności i są rozbieżne. Jedne wskazują na zadowalające efekty leczenia zaawansowanego stadium PChN po zastosowaniu ACEI, natomiast inne dowodzą za pogorszeniem funkcji nerek i wystąpieniem niekorzystnych działań ubocznych[33].

Stosowanie ACEI w łagodnej i umiarkowanej postaci PChN wiąże się z wolniejszym tempem spadku przesączania kłębuszkowego, dlatego u tych pacjentów obserwuje się mniejsze ryzyko powikłań nerkowych oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych[17].

Niektóre badania jednoznacznie wskazują, że nawet w 5 stadium PChN leczenie skutecznie spowalnia progresję choroby nerek, a przy tym opóźnia konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Należy jednak zwiększyć czujność przy stosowaniu tej terapii, aby zapobiec m.in.. niebezpiecznej hiperkaliemii[8].

Zaleca się jak najszybsze włączenie inhibitorów ACE również w zaawansowanych stadiach choroby, jeśli tylko nie występują przeciwwskazania oraz kontynuować leczenie w dawce dostosowanej do aktualnego poziomu filtracji kłębuszkowej.

Istnieją dowody na to, że kontynuacja terapii przynosi korzystne efekty nawet u pacjentów z zaawansowaną PChN (GFR < 15 ml/min/1,73m²), jednak wskazaniem do jej zaprzestania są: hiperkaliemia niereagująca na leczenie, rozwój niedociśnienia, szybkie pogorszenie funkcjonowania nerek (postępujący spadek eGFR). Należy wówczas ściśle kontrolować i monitorować parametry nerkowe oraz elektrolity [32]. Zaleca się odstawienie ACEI w czasie wystąpienia działań niepożądanych m.in. hiperkaliemii i AKI, do momentu ustąpienia problemu i normalizacji parametrów. Trwałe zaprzestanie leczenia może jednak potencjalnie zwiększyć ryzyko sercowo-naczyniowe w przyszłości, dlatego ze względu na kardioprotekcję sugeruje się kontynuację terapii z użyciem ACEI [27]. Spośród blokerów układu R-A-A ACEI okazały się lepsze od ARB w mechanizmie działania farmakologicznego [26].

Według opinii niektórych badaczy wstrzymanie leczenia ACEI jest nieuzasadnione i może wręcz przyspieszyć progresję do schyłkowej niewydolności nerek [8]. W jednym z badań stwierdzono, że Benazepril (lek z grupy ACEI) okazał się bezpieczny także u pacjentów ze stęż. kreatyniny > 266 umol/l i spowalniał progresję PChN [29].

Zaprzestanie stosowania ACEI wiąże się ze znacznie większym ryzykiem śmierci i rozwoju schyłkowej niewydolności nerek, co nieuchronnie prowadzi do konieczności zastosowania terapii nerkozastępczej (dializy, transplantacji nerek) [34]. Z kolei wyniki innych badań dały dowody na to, że odstawienie ACEI niewątpliwie opóźniło rozpoczęcie tej terapii u większości pacjentów [31].

Podwyższone stężenie jonów K⁺ jest czynnikiem ograniczającym stosowanie inhibitorów ACE, a częstość występowania hiperkaliemii wzrasta proporcjonalnie do stadium PChN, dlatego też leczenie ACEI szczególnie u osób z dysfunkcją nerek wymaga okresowej kontroli stężenia jonów potasu [9, 11]

Według publikacji włoskich naukowców wzrost stężenia fosforanów, będący konsekwencją obniżonej funkcji nerek w przebiegu PChN, przyczynia się do konieczności wcześniejszych dializ, dlatego stwierdzono, że fosforany osłabiają nefroprotecyjne działanie ACEI [22].

Pomimo tego, że zastosowanie ACEI zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu, hiperkaliemii i niedociśnienia w stadium 3-5 PChN, swoją skutecznością nadal przewyższały inne leki hipotensyjne i przynosiły najlepsze efekty w zapobieganiu negatywnych powikłań nerkowych, incydentom sercowo-naczyniowym oraz zgonom z przyczyn chorób układu krążenia [28]. Przy doborze preparatu i dawki ACEI uzasadnionym jest uwzględnienie skutków takiego leczenia oraz zindywidualizowanie planów terapeutycznych u konkretnych pacjentów [26]. Od pewnego czasu trwają badania "STOP-ACEI", które mają pomóc w odpowiedzi na pytanie czy odstawienie inhibitorów ACE może ustabilizować i zahamować progresję PChN do schyłkowej niewydolności nerek, a w konsekwencji opóźnić rozpoczęcie terapii nerkozastępczej. Istnieje hipoteza, że u pacjentów z zaawansowaną PChN wykorzystanie ACEI może przyspieszyć progresję do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego poprzez wewnątrznerkowe efekty hemodynamiczne [1].

WNIOSKI

1. Inhibitory ACE stosowane powinny być u wszystkich pacjentów z PChN, szczególnie z białkomoczem, niezależnie od wielkości BP.
2. Leczenie rozpoczyna się możliwie jak najwcześniej [12].
3. Dawki dostosowane powinny być do wielkości filtracji kłębuszkowej w celu skutecznego obniżenia białkomoczu i ciśnienia tętniczego.

4. W niektórych przypadkach zaleca się stosowanie możliwie najwyższych tolerowanych dawek leków[16].
5. Obniżenie GFR bezpośrednio po włączeniu ACEI nie jest wskazaniem do zaprzestania leczenia.
6. Terapia PChN z zastosowaniem ACEI wykazuje lepszy wpływ na progresję choroby w porównaniu z brakiem takiego leczenia[35].
7. Niski GFR oraz wiek nie powinny stanowić przeciwwskazań do leczenia ACEI, chociaż musi być ono przeprowadzone pod czujnym i odpowiednim nadzorem[22].
8. Niezbędne są dalsze badania w celu oceny skuteczności leczenia inhibitorami ACE u pacjentów z zaawansowaną postępującą PChN[18]. Zamiarem projektu STOP ACEI jest znalezienie odpowiedzi dotyczącej tego problemu, a jego wynik będzie miał ogromne znaczenie zarówno dla pacjentów, jak i klinicystów.

PODSUMOWANIE:

Obok chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i otyłości PChN stała się jedną z chorób cywilizacyjnych i należy postrzegać ją jako istotny problem zdrowia publicznego. Celem powinno być wdrażanie innowacyjnych programów, które przyniosłyby korzyści kliniczne, a jednocześnie zapewne wpłynęłyby na obniżenie kosztów terapii.

ACEI stanowią jeden z głównych postępów w leczeniu PChN i dają niewątpliwie wielkie nadzieje na przyszłość. Obecnie leczenie zaawansowanej choroby z zastosowaniem ACEI pozostawia wiele znaków zapytania i nie jest jednomyślnie akceptowalne. Dotychczasowe prace naukowców dają jednak możliwość dotarcia do jednej niepodważalnej prawdy o PChN.

BIBLIOGRAFIA:

1. Ahmed A, Jorna T, Bhandari S. Should We STOP Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in Advanced Kidney Disease? *Nephron*. 2016;133(3):147-58. doi: 10.1159/000447068. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27336470.
2. Impellizzeri D, Esposito E, Attley J, Cuzzocrea S. Targeting inflammation: new therapeutic approaches in chronic kidney disease (CKD). *Pharmacol Res*. 2014 Mar;81:91-102. doi: 10.1016/j.phrs.2014.02.007. Epub 2014 Mar 3. PMID: 24602801.
3. François H, Chatziantoniou C. Renal fibrosis: Recent translational aspects. *Matrix Biol*. 2018 Aug;68-69:318-332. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.013. Epub 2017 Dec 30. PMID: 29292218.
4. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1998 Apr 14;97(14):1411-20. doi: 10.1161/01.cir.97.14.1411. PMID: 9577953.
5. Nakamichi T, Itoh S. [The effects and new insights of ARB on CKD management]. *Nihon Rinsho*. 2009 Apr;67(4):783-7. Japanese. PMID: 19348243.
6. Norris K, Vaughn C. The role of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition in chronic kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003 May;1(1):51-63. doi: 10.1586/14779072.1.1.51. PMID: 15030297.
7. Zhang F, Liu H, Liu D, Liu Y, Li H, Tan X, Liu F, Peng Y, Zhang H. Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Aug 8;19(9):72. doi: 10.1007/s11906-017-0771-9. PMID: 28791529.
8. Hsu TW, Liu JS, Hung SC, Kuo KL, Chang YK, Chen YC, Hsu CC, Tarng DC. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med*. 2014 Mar;174(3):347-54. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12700. PMID: 24343093.

9. Santoro A, Mandreoli M. [Hyperkalemia as a limiting factor in the use of drugs that block the Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS)]. *G Ital Nefrol*. 2018 May;35(3):2018-vol3. Italian. PMID: 29786183.
10. Nissenson AR, Collins AJ, Hurley J, Petersen H, Pereira BJG, Steinberg EP. Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Aug;12(8):1713-1720. doi: 10.1681/ASN.V1281713. PMID: 11461944.
11. Valdivielso JM, Balafa O, Ekart R, Ferro CJ, Mallamaci F, Mark PB, Rossignol P, Sarafidis P, Del Vecchio L, Ortiz A. Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease in the New Era of Kidney Protection Therapies. *Drugs*. 2021 Sep;81(13):1467-1489. doi: 10.1007/s40265-021-01555-5. Epub 2021 Jul 27. Erratum in: *Drugs*. 2021 Oct;81(15):1819. PMID: 34313978.
12. Ripley E. Complementary effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in slowing the progression of chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2009 Jun;157(6 Suppl):S7-S16. doi: 10.1016/j.ahj.2009.04.008. PMID: 19450722.
13. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, McCullough K, Marks A, Black C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD007751. doi: 10.1002/14651858.CD007751.pub2. PMID: 21975774.
14. Riegersperger M, Sunder-Plassmann G. How to prevent progression to end stage renal disease. *J Ren Care*. 2007 Jul-Sep;33(3):105-7. doi: 10.1111/j.1755-6686.2007.tb00053.x. PMID: 19160880.
15. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Novel drugs and intervention strategies for the treatment of chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Oct;76(4):536-50. doi: 10.1111/bcp.12195. PMID: 23802504; PMCID: PMC3791977.
16. Hou FF, Zhou QG. Optimal dose of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker for renoprotection. *Nephrology (Carlton)*. 2010 Jun;15 Suppl 2:57-60. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01315.x. PMID: 20586951.
17. Prasad N, Yadav AK, Kundu M, Jaryal A, Sircar D, Modi G, Sahay M, Gopalakrishnan N, Vikrant S, Varughese S, Baid-Agrawal S, Singh S, Gang S, Parameswaran S, Ghosh A, Kumar V, Jha V. Renin-angiotensin blocker use is associated with improved cardiovascular mortality in Indian patients with mild-moderate chronic kidney disease-findings from the ICKD study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Dec 20;9:1060148. doi: 10.3389/fmed.2022.1060148. PMID: 36606058; PMCID: PMC9807808.
18. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, Ku E. Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *Am J Kidney Dis*. 2018 Dec;72(6):873-884. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.010. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30201547.
19. de Goeij MC, Liem M, de Jager DJ, Voormolen N, Sijpkens YW, Rotmans JI, Boeschoten EW, Dekker FW, Grootendorst DC, Halbesma N; PREPARE-1 Study Group. Proteinuria as a risk marker for the progression of chronic kidney disease in patients on predialysis care and the role of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker treatment. *Nephron Clin Pract*. 2012;121(1-2):c73-82. doi: 10.1159/000342392. Epub 2012 Oct 30. PMID: 23128440.
20. Kefale B, Tadesse Y, Alebachew M, Engidawork E. Management Practice, and Adherence and Its Contributing Factors among Patients with Chronic Kidney Disease at Tikur Anbessa Specialized Hospital: A Hospital Based Cross-Sectional Study. *Int J Nephrol*. 2018 Jul 29;2018:2903139. doi:

10.1155/2018/2903139. Retraction in: *Int J Nephrol*. 2019 Feb 5;2019:9043263. PMID: 30805215; PMCID: PMC6362475.

21. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1294-1304. doi: 10.1001/jama.2019.14745. PMID: 31573641; PMCID: PMC7015670.

22. Dattolo PC, Gallo P, Michelassi S, Paudice N, Cannavò R, Romoli E, Fani F, Tsalouchos A, Mehmetaj A, Ferro G, Sisca S, Pizzarelli F. Conservative management of chronic kidney disease stage 5: role of angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Nephrol*. 2016 Dec;29(6):809-815. doi: 10.1007/s40620-016-0290-9. Epub 2016 Mar 25. PMID: 27015900.

[23] https://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm

24. Fu EL, Clase CM, Evans M, Lindholm B, Rotmans JI, Dekker FW, van Diepen M, Carrero JJ. Comparative Effectiveness of Renin-Angiotensin System Inhibitors and Calcium Channel Blockers in Individuals With Advanced CKD: A Nationwide Observational Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2021 May;77(5):719-729.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.006. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33246024.

25. Werner C, Pöss J, Böhm M. Optimal antagonism of the Renin-Angiotensin-aldosterone system: do we need dual or triple therapy? *Drugs*. 2010 Jul 9;70(10):1215-30. doi: 10.2165/11537910-000000000-00000. PMID: 20568830.

26. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F, Jia J, Yan T, Liu Y, Lin S. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3-5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs*. 2020 Jun;80(8):797-811. doi: 10.1007/s40265-020-01290-3. PMID: 32333236; PMCID: PMC7242277.

27. Leon SJ, Carrero JJ. Adverse effects during treatment with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; should we stay or should we stop? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023 Feb 16. doi: 10.1097/MNH.0000000000000878. Epub ahead of print. PMID: 36811640.

28. Qin Y, Chen T, Chen Q, Lv JY, Qi N, Wu C, He J. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 May;25(5):503-11. doi: 10.1002/pds.3941. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26786323.

29. Zhang GH, Hou FF, Zhang X, Liu QF. [Can angiotensin-converting enzyme inhibitor be used in chronic kidney disease patients with serum creatinine level greater than 266 micromol/L?]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005 Aug;44(8):592-6. Chinese. PMID: 16194413.0

30. Chan EY, Ma AL, Tullus K. When should we start and stop ACEi/ARB in paediatric chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol*. 2021 Jul;36(7):1751-1764. doi: 10.1007/s00467-020-04788-w. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33057769.

31. Chen JY, Tsai IJ, Pan HC, Liao HW, Neyra JA, Wu VC, Chueh JS. The Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers on Clinical Outcomes of Acute Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 20;12:665250. doi: 10.3389/fphar.2021.665250. PMID: 34354583; PMCID: PMC8329451.

32. Shah R, Sparks MA. Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease: how low can the kidney function go? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Mar;28(2):171-177. doi: 10.1097/MNH.0000000000000484. PMID: 30585852.

33. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, Valente M, Cockwell P, Topham PS, Cleland JG, Khwaja A, El Nahas M. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Feb;31(2):255-61. doi: 10.1093/ndt/gfv346. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26429974; PMCID: PMC4725389.
34. Walther CP, Winkelmayr WC, Richardson PA, Virani SS, Navaneethan SD. Renin-angiotensin system blocker discontinuation and adverse outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Sep 27;36(10):1893-1899. doi: 10.1093/ndt/gfaa300. PMID: 33367872; PMCID: PMC8633426.
35. Silvariño R, Rios P, Baldovinos G, Chichet MA, Perg N, Sola L, Saona G, De Souza N, Lamadrid V, Gadola L. Is Chronic Kidney Disease Progression Influenced by the Type of Renin-Angiotensin-System Blocker Used? *Nephron*. 2019;143(2):100-107. doi: 10.1159/000500925. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31203280.