

PRACE POGLĄDOWE

Mjr lek. MICHAŁ WAWRESZUK, mjr dr med. RYSZARD GAJDOSZ

LEKI HAMUJĄCE ENZYM PRZEKSZTAŁCAJĄCY ANGIOTENSYNĘ W CHOROBYCH UKŁADU SERCOWO-NĄCZYNIOWEGO

(z Oddziału Chorób Wewnętrznych Szpitala Wojskowego w Elku;
Ordynator: plk lek. G. Szymański
i z Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej tegoż Szpitala;
Ordynator: mjr dr med. R. Gajdosz)

W ostatnim dziesięcioleciu obserwuje się wzrastające zainteresowanie substancjami hamującymi aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (6, 14, 18, 20).

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) jest głównym hormonalnym układem odpowiedzialnym za regulację ciśnienia tętniczego i gospodarki wodno-elektrolitowej (6, 14, 18, 19).

Już w r. 1934 Goldblat (wg 6) wykazał, że niedokrwienie nerki w warunkach doświadczalnych u psa prowadzi do powstania nadciśnienia tętniczego. Doświadczenie to zapoczątkowało badania nad rolą tego narządu w patogenezie nadciśnienia tętniczego (NT) i doprowadziło do zidentyfikowania czynników odpowiedzialnych za wzrost ciśnienia na skutek niedokrwienia nerki. Wykazano, że renina jest wytwarzana w ziarnistościach komórek tzw. aparatu przykłębkowego — w ścianie tętniczki doprowadzającej oraz w komórkach *macula densa* w dalszym odcinku cewki nerkowej (6). Do czynników regulujących wytwarzanie reniny zalicza się przede wszystkim zmiany napięcia ściany tętniczki doprowadzającej i zmiany średniego ciśnienia lub ciśnienia tętna w tętnicy nerkowej oraz stężenia sodu w cewce dystalnej (6, 18). Dokładny mechanizm tej regulacji nie jest ostatecznie wyjaśniony. Wzrost stężenia reniny w osoczu stwierdza się w sytuacjach, w których dochodzi do nagłego obniżenia ciśnienia krwi oraz w warunkach ograniczenia sodu w diecie lub nadmiernej jego utraty z moczem. Zmiana pozycji ciała z leżącej na stojącą zwiększa aktywność reniny (6). Wytwarzanie jej jest także regulowane przez współczulny układ nerwowy (6, 12). Renina powoduje powstanie angiotensyny I (A I) z wytwarzanej w wątrobie alfa₂-globuliny zwanej angiotensynogenem przez doczepienie od niego decapeptydu. Enzym przekształcający (KA) będący nieswoistą egzopeptydazą, zawierającą cynk, głównie podczas przepływu krwi przez płuca przekształca A I przez doczepienie dwupeptydu w oktapeptyd — angiotensynę II (A II).

Przypuszcza się, że w obrębie kory nadnerczy z A II powstaje angiotensyna III, będąca heptapeptydem, która wpływa na zwiększenie wy-

tworzenia aldosteronu przez pobudzenie receptorów warstwy kłębkowatej (14, 18). A II jest najsilniejszą ze znanych substancji powodujących skurcz mięśni gładkich w ustroju (14). Oddziałuje na receptory w ścianie naczyń krwionośnych powodując ich skurcz, a tym samym wzrost oporu obwodowego i ciśnienia tętniczego. A II wykazuje też właściwości pobudzania wydzielania katecholamin przez rdzeń nadnerczy i nasila ich efekt kurczący naczynia. Wywiera również wpływ na czynność ośrodkowego układu nerwowego: powoduje zwiększenie pragnienia, wzmożenie wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH, wazopresyny) oraz obrotu katecholamin w mózgu (14, 19). Pomimo licznych badań doświadczalnych, jak i klinicznych, nie udało się jednoznacznie określić fizjologicznej relacji zachodzącej pomiędzy sekrecją ADH i aktywnością układu RAA (19).

Badania (wg 15) wykazują istnienie w obrębie naczyń niezależnego od nerkowego układu renina-angiotensyna. Jak wiadomo w licznych doświadczeniach, aktywacja mózgowego układu RAA może być przyczyną NT (13, 19).

Enzym przekształcający jest identyczny z kinezą II rozkładającą nonapeptyd bradykininę, należąca do kinin hormonów tkankowych rozszerzających naczynia (7, 18). Wskazuje to na współzależność między dwoma układami nerkowymi o odmiennych właściwościach fizjologicznych (6, 18).

Bradykinina pobudza syntezę prostaglandyn w nerkach. Prostaglandyny wpływają na opór obwodowy i ciśnienie krwi dzięki właściwościom rozszerzania (PGE_2 , PGI_2) lub obkurczania (PGF_2 -alfa) naczyń (5, 8). Hipoteza Lee (wg 6) zakłada niedobór tych związków w patogenezie pierwotnego NT. Szczególne znaczenie może mieć prostacyklina wytwarzana w ścianie naczyń krwionośnych, która działa rozszerzająco na mięśniówkę gładką tętnic i hamuje agregację płytek.

A II może mieć działanie obkurczające naczynia przez pobudzenie receptorów opiatowych i wydzielenie peptydów opiatowych (enkefalkiny, endorfiny) w ośrodkowym układzie nerwowym, zwojach układu współczulnego oraz rdzeniu nadnerczy (6, 19).

Opracowanie w ostatnich latach metod określania reniny i angiotensyny we krwi pozwoliło na zbadanie zachowania się tych substancji w różnych postaciach nadciśnienia (6, 18). Wykazano większe stężenie reniny u osób z NT złośliwym oraz u większości chorych ze zwężeniem tętnicy nerkowej. Nie stwierdzono tego w przebiegu przewlekłych obustronnych chorób nerek. Zachowanie się reniny w NT pierwotnym stało się w ostatnich latach przedmiotem dużego zainteresowania wielu ośrodków. Przyczyniły się do tego przede wszystkim badania Laragha i wsp. (wg 6), którzy stwierdzili u 27% badanych osób z NT pierwotnym zmniejszone stężenie we krwi; u 16% było ono zwiększone, a tylko u 57% — prawidłowe.

W ostatnim okresie pojawiły się prace, które nie potwierdzają zależności między stężeniem reniny we krwi a przebiegiem klinicznym NT i jego powikłań. Grupa badaczy z Uniwersytetu Columbia w Stanach Zjedn. Am. Phn., kierowana przez Laragha (wg 6), sugeruje ochronne działanie niskiego stężenia reniny przed powikłaniami naczyniowymi. Dużo uwagi poświęcono nadciśnieniu pierwotnemu z niskim stężeniem reniny, upatrując w nim możliwość odrębnej postaci choroby.

W patogenezie NT związków z układem RAA należy upatrywać w gospodarce sodem (pogląd Tobiana), z wydzielaniem przedsionkowego czynnika sodopędnego (ANF), serotoniny (wg 6). Wysunięta w r. 1948 przez Page'a teoria mozaikowa o wieloczynnikowej patogenezie NT nadal jest aktualna. Aktualne są powiązania układu RAA z nerwowym, humoralnym czy hemodynamicznym. Badania dowodzą istnienia nadal nieznanymi jeszcze mechanizmów NT.

Teoretycznie, istnieje możliwość zablokowania układu RAA na różnych piętrach. Od połowy lat pięćdziesiątych znane są analogi A II, blokujące receptor A II w ścianie naczyń krwionośnych, z których najlepiej poznana jest saralazyna (14). Znalazła ona zastosowanie głównie w diagnostyce NT naczyniowo-nerkowego, u chorych ze zwiększonym stężeniem reniny w osoczu. Obniżenie ciśnienia krwi pod wpływem saralazyny wskazuje na związek przyczynowy NT ze zwiększoną aktywnością naczynioskurczową niedokrwionej nerki i pozwala spodziewać się skutecznego obniżenia po operacji (18). Konieczność podawania saralazyny pozajelitowo uniemożliwia wykorzystanie tego leku w przewlekłym leczeniu.

Drugą grupę leków stanowią substancje hamujące aktywność KA. Prace *Ferreiry* i wsp. doprowadziły do wyizolowania z jadu żmii *Bothrops jararaca* peptydów, które wykazują właściwości hamowania KA na zasadzie kompetencji. Pierwszym z tych związków był nonapeptyd (teprotyd) SQ 20881 (6, 18). Ze względu na konieczność stosowania dożylnego, lek ten także nie znalazł zastosowania w przewlekłym leczeniu NT.

W r. 1977 *Ondetti* i wsp. (wg 11) wprowadzili do lecznictwa niepeptydowy syntetyczny związek pod nazwą roboczą SQ 14,225, który skutecznie hamował KA po podaniu doustnym. Został on nazwany kaptoprylem (*Captopril*, *Lopirin*, *Lopiril*) lub kapotenem (*Capoten*). Jest produkowany w postaci tabletek 25 mg i 50 mg. Stosowane są dawki nie przekraczające 75—150 mg na dobę, w trzech porcjach. Jest zwykle skuteczny w leczeniu NT, zastoinowej niewydolności krążenia (6, 7, 14, 18, 20). Kaptoryl (K) był pierwszym doustnym lekiem hamującym enzym przekształcający angiotensynę (IKA), który znalazł szersze zastosowanie kliniczne.

Zdaniem *Karlberga* i wsp. (wg 7) u chorych z niskim stężeniem reniny w osoczu wyniki leczenia K są gorsze. Należy stosować wówczas większe dawki dla osiągnięcia tego samego efektu hipotensyjnego, co u chorych z prawidłowym stężeniem reniny w osoczu. Na ogół tylko w początkowym okresie leczenia, obserwuje się dodatnią korelację między wyjściowym stężeniem reniny w osoczu a spadkiem ciśnienia. Natomiast podczas długotrwałego leczenia, efekt hipotensyjny K jest niezależny od wyjściowego poziomu reniny i A II w osoczu. Zdaniem *Havelki* i wsp. (wg 5), brak dodatniej korelacji między stopniem obniżenia ciśnienia a wyjściowym stężeniem reniny w osoczu, może zależeć od współdziałania leków hamujących wydzielanie reniny (propranolol), względnie pobudzających jej wydzielanie (leki moczopędne). Uważa się obecnie, że NT naczyniowo-nerkowe stanowi główne wskazanie do stosowania IKA, a długotrwałe leczenie IKA można nawet traktować jako alternatywę leczenia operacyjnego.

Stwierdza się liczne objawy niepożądane tego leku (5, 6, 7, 14), spowodowane obecnością wolnej grupy sulfhydrylowej, jak: wysypka i świąd skóry, neutropenia, eozynofilia, granulocytoza, zaburzenia czucia smaku, niekiedy śródmiąższowe zapalenie nerek lub glomerulopatie z zespołem nerczycowym lub ostrą niewydolnością nerek.

Mechanizm ostrej niewydolności nerek, jako powikłania po K, nie jest dostatecznie poznany. Być może, w następstwie gwałtownego spadku ciśnienia, dochodzi do ostrego niedokrwienia nerek i zaburzenia autoregulacji przesączania kłębkowego z istotnym upośledzeniem, a nawet zahamowaniem filtracji. Dlatego u chorych z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych, a zwłaszcza ze zwężeniem jednej tętnicy nerkowej, należy stosować K z dużą ostrożnością (1). Zjawisko to jest odwracalne po odstawieniu leku.

Ciąża stanowi przeciwwskazanie do leczenia K, ponieważ lek łatwo przenika przez barierę łożyskową oraz naczyniowo-nerkową płodu (7), pomimo że nie stwierdzono działania teratogennego.

K nie wykazuje szkodliwego wpływu na metabolizm węglowodanów, nawet, jak dowodzą liczne badania doświadczalne i kliniczne, ma działanie korzystne, polegające na zwiększeniu wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę (4). K poprawia tolerancję glukozy. Obiecujące wydają się być stosowanie K w cukrzycy z nefropatią. Badania *Mogensen* (wg 10) wykazały, że leczenie hipotensyjne zmniejsza postępowanie uszkodzenia nerek u osób z cukrzycą z zaburzoną funkcją nerek.

Są prowadzone badania nad nowymi IKA pozbawionymi wolnej grupy sulfhydrylowej i wykazującymi również wybiórcze działanie hamujące KA (tzw. druga generacja). W przeciwieństwie do K, który hamuje aktywność KA przez chelatowanie jonów cynku zawartych w cząsteczce tego enzymu, IKA drugiej generacji działają przez kompetycyjne blokadę miejsc przyłączenia substratu do KA (20).

Pierwszym przedstawicielem nowej generacji IKA był enalapryl (Reniten, Renitec, Vasotec), znany pod nazwą roboczą MK 421. Jest on prototypem leków pochodnych N-karboksymetylowych-dwupeptydów opracowanych przez *Patchettego* i wsp. (wg 12). Nie powoduje on istotnych objawów ubocznych występujących po leczeniu K. Efekt farmakologiczny enalaprylu utrzymuje się dłużej niż K, dzięki czemu może być stosowany jeden raz na dobę. Jest produkowany w postaci tabletek 5 mg, 10 mg i 20 mg; przeciętna dawka dobową wynosi 10—40 mg. Enalapryl, podobnie jak K, może spowodować wystąpienie niewydolności nerek u chorych ze zwężeniem tętnic nerkowych (6).

Istnieją dwie grupy leków, z którymi IKA nie powinny być łączone: leki moczopędne oszczędzające potas (obawa hiperkalemii) oraz inhibitory syntezy prostaglandyn (indometacyna, kwas metylosalicylowy i inne niesterydowe leki przeciwzapalne), które znoszą działania hemodynamiczne (6, 18).

Zahamowanie KA charakteryzuje się zmianami hormonalnymi, hemodynamicznymi i zmianą czynności nerek.

Zmiany hormonalne to przede wszystkim zmniejszenie stężenia A II i aldosteronu w surowicy. Towarzyszy temu wzrost stężenia A I i reniny, angiotensyny II i prostaglandyn. Efekt obniżenia ciśnienia tętniczego w leczeniu

długotrwałym zależy nie tylko od hamowania KA, ale również od wzrostu bradykininy, prostaglandyn (zwłaszcza E_2), zmniejszenia efektu adrenergicznego związanego z obserwowanym obniżeniem poziomu noradrenaliny, prawdopodobnie także od hamowania rozpadu enkefalin i beta endorfin (6, 18).

Zmiany hemodynamiczne poprzez rozszerzenie tętnic, obniżenie oporu obwodowego i ciśnienia tętniczego wyrażają się wzrostem objętości minutowej serca.

Czynność nerek podczas leczenia IKA pozostaje na ogół nie zaburzona (3). W odpowiednio stosowanych dawkach leków mimo obniżenia ciśnienia tętniczego, filtracja kłębkowa utrzymuje się na zwykłym poziomie, dzięki redukcji naczyniowego oporu nerkowego.

IKA znajdują zastosowanie w różnych postaciach NT z wyjątkiem pierwotnego aldosteronizmu (6, 14), nie tylko w leczeniu zaawansowanych lecz także wczesnych okresów NT. Mogą być stosowane samodzielnie, jako leki pierwszego rzutu, albo w połączeniu z innymi lekami. Szczególnie silnie działają w skojarzeniu z lekami moczopędnymi. IKA wykazują przewagę nad innymi „wazodylatorami”, ponieważ nie powodują przyspieszonej czynności serca, nie wywołują również hipotonii ortostaticznej (14).

Kojarzenie z lekami blokującymi kanał wapniowy i lekami moczopędnymi wydaje się być szczególnie pożyteczne. Reakcje nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego zdarzają się u chorych po intensywnym leczeniu moczopędnym, z obniżonym poziomem sodu w surowicy. Zalecane są w leczeniu NT u chorych w wieku starszym, ponieważ nie wywierają niekorzystnego działania na ośrodkowy układ nerwowy, nie działają depresyjnie na mięsień sercowy, nie zmniejszają przepływu wieńcowego i nerkowego. Cenną zaletą jest możliwość stosowania ich u chorych z cukrzycą i niewydolnością krążenia, często towarzyszących nadciśnieniu (4).

Wykazano również bezpośredni wpływ cytoprotekcyjny IKA na komórki mięśnia sercowego. Tą właściwość wykorzystano już z powodzeniem u chorych z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego w celu ograniczenia wielkości strefy martwicy (8). Mechanizm tego działania nie jest znany.

Korzystne wyniki leczenia NT stwierdzono u chorych z astmą oskrzelową (2).

Okazało się, że IKA bywają wysoce skuteczne u chorych z niewydolnością krążenia oporną na inne, znane dotąd sposoby leczenia farmakologicznego (6, 7, 16, 18). Pobudzenie układu adrenergicznego i osi RAA jest wczesnym wyrównawczym objawem w niewydolności krążenia. Mechanizm ten z czasem staje się szkodliwy, prowadząc do zaostrzenia niewydolności krążenia, z zatrzymaniem w ustroju sodu i wody oraz rozwinięcia się pełnoobjawowego zespołu obwodowego. W ciężkiej i przewlekłej niewydolności krążenia IKA mogą być stosowane jako lek uzupełniający leczenie klasyczne. Także jako jedyny lub w skojarzeniu z lekami moczopędnymi w umiarkowanej i lekkiej postaci niewydolności krążenia.

Mogą przywracać zaburzony przez długotrwałe leczenie moczopędne gradient komórkowo-pozakomórkowy potasu i magnezu w mięśniu serco-

wym, a tym samym zmniejszać możliwość występowania groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca (16).

W związku z działaniem rozszerzającym naczynia i korzystnym wpływem IKA na profil lipidowy surowicy krwi (17) są próby zastosowania ich w przewlekłych zaburzeniach krążenia obwodowego oraz w leczeniu chorych z nadciśnieniem płucnym (9).

Stwierdza się postępy nad syntezą nowych IKA (20). W sumie zsyntetyzowano około 10 związków wykazujących cechy hamowania KA, które znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej (7). Wprowadzenie IKA spowodowało wiele badań, zapoczątkowało nowy kierunek leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, zwiększyło możliwości lecznicze, zwłaszcza w przypadkach opornych na dotychczasowe leczenie.

PIŚMIENNICTWO

1. Aldigier J. i wsp.: *Am. J. Cardiol.*, 1982, 49, 1447. — 2. Bertoli L. i wsp.: *Postrad. Med. J.*, 1986, 62 (suppl. 1), 47. — 3. Bruner H. i wsp.: *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1987, 9 (suppl. 3), 6. — 4. Dominguez J. R. i wsp.: *Postrad. Med. J.*, 1986, 62 (suppl. 1), 66. — 5. Havelka J. i wsp.: *Am. J. Cardiol.*, 1982, 49, 1467. — 6. Januszewicz W., Sznajderman M.: *Nadciśnienie tętnicze*. Warszawa 1987. — 7. Kolber-Postępska B.: *Wiad. Lek.*, 1987, 16, 1104. — 8. Lefer A. M. i wsp.: *Pharmacology*, 1984, 29, 61. — 9. Łazowski J.: *Pol. Tyg. Lek.*, 1983, 38, 1393. — 10. Mogensen C. E.: *Br. Med. J.*, 1982, 285, 66.
11. Ondetti M. A.: *Science*, 1977, 196, 441. — 12. Patchett A. i wsp.: *Nature*, 1980, 288, 280. — 13. Phillips M. I.: *Fed. Proc.*, 1983, 42, 2667. — 14. Reszewska J. i wsp.: *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1986, 75, 225. — 15. Rosenthal J. H. i wsp.: *Hypertension*, 1984, 6, 383. — 16. Rudolph W. i wsp.: *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1987, 9 (suppl. 2), 43. — 17. Simon A. C. i wsp.: *Am. J. Med.*, 1984, 76, 71. — 18. Sznajderman M., Januszewicz W., Cybulska I.: *Leczenie nadciśnienia*. Warszawa 1988. — 19. Więcek A.: *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1983, 69, 1, 69. — 20. Więcek A.: *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1986, 76, 291.

Wpłynęło: 2.06.1989 r.