



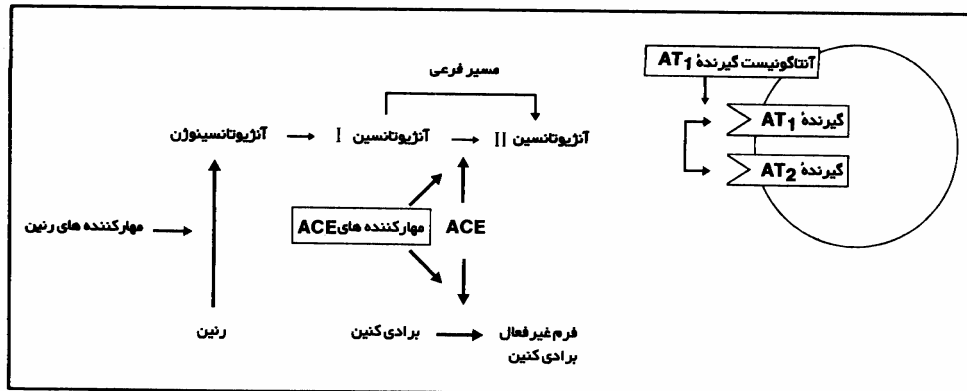
## مهارکننده‌های آنژیوتانسین II

ترجمه: دکتر نوید بوذری - واحد علمی پخش هجرت

بسیار مشابه یکدیگرند. حال آن که مکانیسم اثر آن‌ها با هم فرق می‌کند.

**سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون**  
این سیستم نقش کلیدی در تنظیم و حفظ وضعیت همودینامیک ایفا می‌کند. مکانیسم‌های پیچیده غددی و هورمونی دخیل در سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون تأثیرات عمده‌ای بر حجم خون، مقاومت عروق محیطی و برون ده قلبی دارند. اجزای این سیستم عبارتند از: رنین، آنژیوتانسین، آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، کیماز (chymase)، آنژیوتانسین II، آلدوسترون و انواع گوناگونی از گیرنده‌ها و تنظیم‌کننده‌ها (regulator) (شکل ۱).

طبق آمار هنوز بیماری‌های قلب و عروق شایع‌ترین علت مرگ و میر در دنیا می‌باشند. مهم‌ترین عامل خطر این بیماری‌ها، بالا بودن فشار خون است. سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون نقش اساسی را در بیمارهای قلب و عروق ایفا می‌کند و مهار این سیستم یکی از اصلی‌ترین راه‌های پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های قلب و عروق می‌باشد. مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs) مدت ۲۰ سال است که در درمان پرفشاری خون و نارسایی قلب استفاده می‌شوند و مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARBs) جدیدترین گروه داروهای ضد فشار خون به حساب می‌آیند. اثرات بالینی این دو گروه دارویی



شکل ۱ - سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون

مهم‌ترین اثر آنژیوتانسین II بر قلب، عروق و کلیه‌ها می‌باشد و به گونه‌ای عمل می‌کند که بتواند فشار خون را طی چند دقیقه تا چند ساعت بالا ببرد. همچنین این آنزیم سبب ترشح آلدوسترون و تسریع رشد بعضی از سلول‌های قلبی و عروقی نیز می‌شود. فعالیت‌های سمپاتیک این آنزیم شامل اثرات آن بر عروق و ابران کلیه و انقباض آن‌ها و نیز افزایش ترشح اپی نفرین و در نتیجه، بالا رفتن فشار خون می‌باشد. از طرف دیگر آنژیوتانسین II با تحریک ترشح آلدوسترون از کورتکس آدرنال سبب افزایش حجم مایع در عروق و افزایش بازجذب توبولی سدیم می‌شود. آنژیوتانسین II، گیرنده‌های مختلفی دارد که از میان آن‌ها دو گیرنده AT<sub>1</sub> و AT<sub>2</sub> نقش فیزیولوژیک مهم‌تری نسبت به بقیه دارند. به نظر می‌رسد که اثرات آنژیوتانسین II بر گیرنده AT<sub>1</sub> تا حدودی برعکس اثرات آن بر گیرنده AT<sub>2</sub> باشد (جدول ۱).

واکنش‌های سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون با ترشح رنین آغاز می‌شوند. اصلی‌ترین منبع ترشح رنین کلیه‌ها می‌باشند. رنین یک آنزیم کاتالیتیک می‌باشد که در سلول‌های مجاور گلومرولی (juxtaglomerular) ذخیره و ترشح می‌شود. عواملی که سبب ترشح رنین از این سلول‌ها می‌شوند عبارتند از: تغییرات در فشار خون آرتریول‌ها، تغییرات در غلظت سدیم، اثر مستقیم اعصاب سمپاتیک بر کلیه‌ها و عوامل مختلف هورمونی. اثر اصلی رنین تسهیل تبدیل آنژیوتانسینوژن به آنژیوتانسین I است. پس از آن، ACE آنژیوتانسین I را به فرم فعال آن یعنی آنژیوتانسین II تبدیل می‌کند. ACE دارای فعالیت غیراختصاصی است و علاوه بر واکنش فوق، در شکستن ملکول‌های برادی کینین و ماده P نیز دخیل است. لازم به ذکر است که مواد دیگری نیز برای تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II وجود دارند مانند کیماز (chymase) بافتی و تونین‌ها.

## جدول ۱ - اثرات تحریک آنژیوتانسین II

نوع گیرنده	اثرات یافتنی
AT <sub>1</sub>	انقباض عضلات صاف، هیپرپلازی عروق، افزایش قدرت انقباض قلب و هیپرتروفی قلب، سنتز کلاژن و فیبروز میوکارد، افزایش انقباض عروق وایران کلیوی و افزایش فیلتراسیون گلومرولی، افزایش ترشح آلدوسترون و کاتکول آمین‌ها، افزایش ترشح هورمون ضد ادرار (ADH)، افزایش تشنگی و نوشیدن آب
AT <sub>2</sub>	مهار هیپرپلازی عروق، گشاد شدن عروق توسط برادی کینین و نیتریک اکساید، کاهش سنتز کلاژن توسط افزایش فعالیت کلاژناز

### مهارکننده‌های ACE

پتاسیم استفاده نمایند یا مبتلا به اختلالات کلیوی باشند. در کمتر از یک درصد موارد، به دنبال اولین دوز دارو آنژیوادم ایجاد می‌شود که می‌تواند کشنده باشد. در ۴ تا ۲۰ درصد مصرف‌کنندگان ACEIs سرفه خشک گزارش شده است که به دنبال قطع دارو متوقف می‌شود. استفاده از این داروها در حاملگی ممنوع است. از این گروه تاکنون ۸ دارو مورد تایید FDA قرار گرفته است که عبارتند از: کاپتوپریل، انالاپریل، ایزینوپریل، کیناپریل، پریندوپریل، رامی پریل، تراندوپریل و فوزینوپریل.

### مسددهای گیرنده آنژیوتانسین (ARBs)

به دنبال استفاده از این مسددها میزان آنژیوتانسین II در خون بالا می‌رود ولی اثرات تنگ کننده عروقی آن مهار می‌شود. ARBs سبب افزایش سطح کینین‌ها در خون نمی‌شوند و این تفاوت بین ARBs با مهارکننده‌های ACE می‌باشد. تاکنون ۶ داروی ARBs مورد تایید FDA قرار

مهار این آنزیم، تولید آنژیوتانسین II را به کلی متوقف نمی‌کند زیرا مکانیسم‌های دیگری نیز در تولید آنژیوتانسین II دخیلند. گرچه به دنبال مصرف ACEIs، تولید آنژیوتانسین II به‌طور کامل از بین نمی‌رود ولی مصرف این داروها در درمان افزایش فشار خون بسیار موثر است و بخشی از این اثرات ناشی از خاصیت گشادکنندگی عروقی برادی کینین، پروستاگلاندین‌ها و نیز افزایش تولید نیتریک اکساید (NO) می‌باشد. مهارکننده‌های ACE به خوبی تحمل می‌شوند و بر خلاف بیشتر داروهای ضد افزایش فشار خون، عوارض جانبی آن‌ها وابسته به دوز نیست. این داروها بالقوه می‌توانند سبب افت فشار خون، افزایش پتاسیم خون و اختلال عملکرد کلیه‌ها شوند. اندازه‌گیری سطح پتاسیم خون در مصرف‌کنندگان این داروها ضروری است به خصوص اگر از پتاسیم، یا از داروهای مدر نگهدارنده



مقاومت عروق محیطی آن‌ها کاهش قابل توجهی نشان خواهد داد. ضمناً در افرادی که به علت مصرف داروهای مدر حجم خون کمی دارند با مصرف ACEIs، کاهش فشار خون مشخص‌تر خواهد بود.

### نارسایی قلب

شواهد نشان می‌دهد که درمان زود هنگام نارسایی قلب سبب پیشگیری از پیشرفت بیماری می‌شود و بدین ترتیب و با این هدف اقدام به مصرف دارو می‌شود. درمانی که تنها هدف آن پیشگیری از ایجاد احتقان باشد ناکافی است. استفاده از ACEIs در بیمارانی که نارسایی سیستولی قلبی دارند بسیار موثر است. به تازگی توصیه شده است تمامی بیماران مبتلا به نارسایی قلب از ACEIs استفاده کنند مگر این که ممنوعیتی داشته باشد و یا این که بیمار قادر به تحمل آن نباشد. داروهای ACEIs سبب کاهش خطر مرگ و نیز مورد بستری در بیمارستان می‌گردند. در مطالعه‌ای که بر روی عده زیادی از بیماران مبتلا به نارسایی قلب انجام شد مشخص شد که تجویز روزانه ۴۰ میلی‌گرم انالاپریل سبب ۲۷ درصد کاهش در مرگ و میر می‌شود. تجویز روزانه ۱۰ میلی‌گرم رامی‌پریل احتمالاً سبب کاهش مرگ‌های ناشی از حوادث قلبی - عروقی، سکته قلبی و نارسایی قلب می‌شود. این اثرات مستقل از اثرات این دارو در کم کردن فشار خون می‌باشد.

مصرف ARBs در مراحل اولیه نارسایی قلب

گرفته است که معروف‌ترین آنها لوزارتان (Losartan)، والزارتان (Valsartan)، کاندزارتان (Candesartan) و ایربزارتان (Irbesartan) می‌باشند. ARBs سبب ایجاد سرفه نمی‌شوند ولی می‌توانند میزان پتاسیم خون را بالا ببرند و یا سبب اختلال عملکرد کلیه شوند. بروز آنژیوادم به دنبال مصرف ARBs کمتر اتفاق می‌افتد و در یک مطالعه نشان داده شده است که ۳۰ درصد افرادی که به دنبال مصرف ARBs دچار آنژیوادم می‌شوند سابقه این عارضه را به دنبال مصرف ACEs نیز داشته‌اند. مصرف این داروها در دوران حاملگی ممنوع است.

### افزایش فشار خون

بالا بودن فشار خون یکی از عوامل خطر بیماری‌های قلب و عروق است؛ لذا پایین آوردن فشار خون سبب کاهش خطر بیماری‌های قلب و عروق می‌شود. مهارکننده‌های ACE جهت درمان اولیه پرفشاری خون در بیماران مبتلا به نارسایی قلب، در آن‌هایی که به دنبال سکته قلبی دچار اختلالات سیستولی شده‌اند، و همچنین در بیمارانی که مبتلا به دیابت قندی بوده و دفع پروتئین از ادرار دارند توصیه می‌شود. مصرف ARBs تنها در مواردی که بیمار نتواند ACEIs را تحمل کند توصیه می‌شود. تمامی مهارکننده‌های ACE می‌توانند سبب کاهش فشار خون شوند و اثرات کامل آن‌ها چند هفته بعد از شروع درمان ظاهر می‌شود. در بیمارانی که سطح رنین خون آن‌ها بالاست به دنبال شروع درمان،

## نفروپاتی

شایع‌ترین علت نارسایی مزمن کلیه دیابت می‌باشد. بیمارانی که هم دیابت و هم پرفشاری خون دارند بیشتر در معرض خطر ابتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌باشند. نتایج خوب استفاده از ACEIs در بهبود وضعیت کلیوی بیماران دیابتی ثابت شده است. داروهای ARBs نیز در این زمینه موثرند. این که کدامیک از این دو گروه دارویی در پیشگیری از نفروپاتی موثرترند هنوز معلوم نیست و تاکنون هیچ مطالعه‌ای به منظور مقایسه اثرات این دو گروه دارویی در بیماران کلیوی مبتلا به دیابت نوع I و II و نیز افراد غیردیابتی به عمل نیامده است. مصرف ACEIs در بیماران مبتلا به دیابت نوع I سبب کند شدن روند نارسایی کلیه می‌شود لذا انجمن دیابت آمریکا، ACEIs را به عنوان داروی انتخابی در درمان بیماران مبتلا به پرفشاری خون و دیابت نوع I که دفع آلبومین در ادرار دارند معرفی کرده است. در مطالعات محدودتری نشان داده شده است که ACEIs حتی سبب کاهش دفع پروتئین در مبتلایان به دیابت نوع II که فشار خون طبیعی دارند نیز می‌شوند. گرچه تاکنون هیچ یک از ARBs جهت پیشگیری از نفروپاتی مورد تایید قرار نگرفته‌اند ولی نتایج سه مطالعه بزرگ بر روی این داروها، به وضوح اثرات آن‌ها را در این زمینه ثابت می‌کند. بر اساس نتایج این بررسی‌ها در سال ۲۰۰۲، انجمن دیابت آمریکا، داروهای ARBs را برای مصرف در بیماران مبتلا به دیابت نوع II که

و پیش از مرحله C (مرحله‌ای که نارسایی قلب همراه با اختلال در عملکرد قلب و اختلالات ساختمانی قلب بوده و در بیمار علایم بیماری ظاهر شده باشد) توصیه نمی‌شود. البته علت این امر این است که تمامی مطالعات انجام شده بر روی ARBs در بیمارانی بوده است که در مراحل پیشرفته نارسایی قلب بوده‌اند. همچنین توصیه شده است که این داروها به بیمارانی داده شود که به علت سرفه، افت فشار خون، افزایش پتاسیم یا آنژیوادم قادر به مصرف ACEIs نباشند. در مطالعه‌ای که اثرات لوزارتان و کاپتوپریل مورد مقایسه قرار گرفته بودند نشان داده شد که نارسایی قلب و مرگ و میر در مصرف کنندگان لوزارتان کمتر بوده است. بر اساس این نتایج تصمیم گرفته شد که بررسی دیگری بر روی داروهای ARBs و بر روی عده بیشتری از افراد انجام شود که بدین ترتیب گزارش شد که لوزارتان نسبت به کاپتوپریل بهتر تحمل می‌شود و عده کمتری از دریافت کنندگان آن به علت عوارض جانبی، مصرف دارو را قطع می‌کنند؛ ولی بر خلاف نتایج مطالعه قبل اثرات این دو دارو بر روی موارد بستری شدن ناشی از حوادث قلبی - عروقی و نیز مرگ و میر مشابه هم بودند. آخرین آزمایشات بالینی که در مورد ARBs انجام شده است بررسی اثرات والزارتان بوده که نتایج به دست آمده حاکی از آن است که والزارتان سبب ۱۳ درصد کاهش در مرگ و میر شده و ۲۷/۵ درصد مورد بستری شدن ناشی از نارسایی قلب را کم کرده است.



(amlodipine) در بیماران مبتلا به دیابت نوع II به عمل آمد نشان داده شد که ایربزارتان نسبت به آملودیپین ۳۷ درصد موثرتر است. والزارتان نیز موجب ۴۳/۸ درصد کاهش نفروپاتی در بیماران دیابتی شد. حال آن که آملودیپین تنها سبب ۸/۵ درصد کاهش نفروپاتی گردید.

به نظر می‌رسد که استفاده توأم از ACEIs و ARBs اثرات بهتری داشته باشد زیرا سبب مهار بهتر سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون و افزایش برادی کینین می‌شود. البته این اثرات باید به اثبات برسند و در این زمینه مطالعات طولانی مدت در حال انجام هستند.

#### منبع

Boyd S.T, King D.S. Angiotensin II inhibition: Expanding the roles of ACE inhibitors and ARBs. Drug Topics 2002, June 3: 57 - 66.

دفع پروتئین دارند نیز توصیه نموده است. اثرات ARBs در پیشگیری از نفروپاتی مستقل از اثرات ضد افزایش فشار خون آن‌ها می‌باشد. نتایج به دست آمده در مورد سه داروی لوزارتان، والزارتان و ایربزارتان بسیار امیدوار کننده بوده است ولی در مورد سایر داروهای این گروه باید مطالعات بیشتری انجام شود. یافته‌هایی که در بررسی مربوط به اثر لوزارتان در بیماران مبتلا به دیابت نوع II به دست آمده نشان می‌دهد که مصرف این دارو سبب ۲۸ درصد کاهش در نارسایی مزمن کلیه و ۲۵ درصد کاهش در افزایش کراتی نین می‌شود که هر دو عدد فوق از نظر آماری قابل توجه می‌باشند. مصرف ایربزارتان نیز در بیمار مبتلا به دیابت نوع II بسیار موثر بوده است به طوری که باعث شده است از افرادی که به مرحله دفع پروتئین می‌رسند ۷۰ درصد کاسته شود. در تحقیقی که برای مقایسه اثرات ایربزارتان و آملودیپین

