

آثار محافظت‌کنندگی مهارکننده‌های آنزیم مبدل (ACEIs) در کلیه

ترجمه و تلخیص: دکتر فرشاد روشن‌ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

در اکثر موارد نارسائی پیش‌رونده کلیه از طریق مکانیسم‌های غیراختصاصی رخ می‌دهد که می‌توان آنرا از علت اصلی صدمه کلیوی افتراق داد. پیشرفت بیماری با بروز اسکروز در گومرول‌ها و فیبروز توبولواینترستیشل همراه است. فقدان خودتنظیمی و اتساع عروق آوران کلیه زمینه را برای پرفشاری سیستمیک خون آماده می‌نماید. رشد گومرول یک عامل حاشیه‌ای برای گسترش اسکروز گومرولی به شمار می‌آید.

بررسی‌های بالینی و تجربی نشان می‌دهد که مهارکننده‌های ACE* ممکنست باعث جلوگیری از آسیب فزاینده کلیه شوند، علاوه بر این بنظر می‌رسد که این اثر می‌تواند تا حدودی مستقل از آثار همودینامیک داروهای بازدارنده ACE باشد.

آثار این داروها بر کاهش تولید آنژیوتانسین II یا تجمع کینین‌ها در دست بررسی است. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده که مصرف ACEIs موجب کاهش پروتئینوری شده پیشرفت بیماری کلیوی را (در حدی گسترده‌تر از کاهش فشارخون) کند می‌نماید.

۱- پرفشاری خون در بیماری کلیه

چنانچه بیماران اورمیک هایپرتانسیو با اسکروز کلیوی به نحو موفقیت‌آمیزی یک کلیه پیوندی را از دهنده‌ای با فشارخون طبیعی دریافت نمایند، فشارخون بعضی از این بیماران طبیعی خواهد شد. بنابراین شگفت‌آور نخواهد بود که پرفشاری خون در بیماران گرفتار نارسائی کلیه را امری معمول و عادی در نظر بگیریم.

فشارخون به ناهنجاریهای جزئی عملکرد کلیه حساس است به گونه‌ای که فشارخون در مراحل از سندرم نفروتیک (در کودکان با حداقل

تغییرات آسیب گومرولی) علی‌رغم میزان عادی فیلتراسیون گومرولی به نحوی قابل بازگشت بالا می‌رود.

هنگامیکه بیماران به مراحل واپسین نارسائی کلیه می‌رسند حدود ۹۰ درصد آنان گرفتار پرفشاری خون می‌شوند. مکانیسمی که از طریق آن اختلال عملکرد کلیه منجر به افزایش فشارخون می‌شود به قرار زیر است:

■ رابطه میان پرفشاری خون و دفع سدیم از

ادرار مختل می‌شود.

■ سیستم رنین - آنژیوتانسین (RAS) به نحو

نامتناسبی فعال می‌گردد.

- فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک در نتیجه فعال شدن گیرنده‌های شیمیائی درون کلیه و بی‌کفایتی نیتريت اندوژن افزایش می‌یابد.
- توانائی عوامل مدولار بخش مرکزی کلیه (Renomedullary) در کاهش فشارخون تقلیل پیدا می‌کند.
- مهار کننده‌های رقابتی آنزیم سنتزکننده

علت مهم برای نارسائی کلیه در نظر می‌گیرند. تصور می‌شود که نفرواسکلروزیس خوش‌خیم از مراحل واپسین فشارخون اولیه باشد. قبلاً چنین تصور می‌شد که هیپرتانسیون بر عملکرد کلیه اثر می‌گذارد این کار از طریق ایجاد صدمات عروقی و ایسکمی گلومرول‌ها انجام می‌گیرد. بهر حال اخیراً پیشنهاد شده که صدمه

99 چنانچه بیماران اورمیک هایپرتانسیو با اسکروز کلیوی به نحو موفقیت‌آمیزی، یک کلیه پیوندی را از دهنده‌ای با فشارخون طبیعی دریافت نمایند، فشارخون بعضی از این بیماران طبیعی خواهد شد. 66

نیتريك اكسايد (NOS) تجمع می‌یابد. لذا یک یا چند تا از مکانیسم‌های بالا کلیه را مستعد بروز صدمات ایجاد شده بوسیله یک فشارخون سیستمیک بالا رفته می‌نماید. اتساع عروق پیش گلومرولی و از دست رفتن خود-تنظیمی کلیه احتمالاً واجد اهمیت است چرا که این عوامل موجبات گسترش هیپرتانسیون گلومرولی را هنگامیکه فشارخون سیستمیک بالا می‌رود فراهم می‌نمایند.

گلومرول از طریق مکانیسم‌های دیگری مثل پرفیوژن بالای گلومرول‌ها به علت اتساع عروق آوران کلیه یا از دست رفتن خود تنظیمی آن صورت می‌گیرد. این توالی وقایع در بسیاری از مدل‌های آسیب کلیوی از قبیل حذف کلیه، صدمات ایمنی کلیه و دیابت قندی خاطر نشان شده است. مواجهه جریان خون جزئی (میکروسیرکولیشن) با فشارخون بالا رفته موجب بروز سلسله‌ای از وقایع می‌شود که نهایتاً منجر به گلومرولواسکلروزیس قطعه‌ای خواهد شد. این رابطه میان اورپرفیوژن گلومرولی و یاهیپرتانسیون گلومرولی از مفهوم بدیل «گلومرولونفریت» حمایت می‌کند، در واقع کار بیش از حد برای گلومرول صدمه زننده به شمار می‌آید.

۲- صدمه کلیوی ناشی از فشارخون

هنگامیکه درمان (کنترل) موثری برای پرفشاری خون در دسترس نباشد، ۵ درصد بیماران گرفتار فشارخون اولیه دچار نارسائی کلیه به عنوان پی‌آمد فشارخون بدخیم می‌شوند.

هرچند شاهد مستقیمی مبنی بر اینکه «فشار کاپیلری گلومرول در بیماران کلیوی بالا می‌رود» وجود ندارد اما شواهد غیرمستقیم (براساس مدل‌های ریاضی دفع دکستران) نشان می‌دهد که فشار کاپیلری گلومرول‌ها

در صورت آغاز کنترل موثر پرفشاری خون احتمال وقوع فشارخون وخیم به نحو قابل ملاحظه‌ای کاهش پیدا می‌کند. به هر حال نفرواسکلروزیس خوش‌خیم را به عنوان یک

در بیماران دیابتی دچار آلبومینوری بالاست.

جریان خون جزئی کاپیلرهای گلومرولی ممکنست مستعد دریافت آسیبهایی ناشی از فشارخون باشند. گلومرولواسکلروزیس قطعه‌ای که تصور می‌شود از جهت همودینامیکی سنگ بنای غیراختصاصی صدمات گلومرولی باشد در بسیاری از انواع بیماریهای گلومرولی و از آن جمله در بیماریهای التهابی (گلومرولونفریت) و غیرالتهابی (نفروپاتی دیابتی) رخ می‌دهد.

● معمولاً در مبتلایان به نارسایی کلیه، فعالیت رنین پلاسما نرمال و داروهای مهارکننده ACE در این بیماران مؤثر است. 66

شواهد تجربی نشان می‌دهد که عوامل همودینامیکی و نیز غیرهمودینامیکی نقش مهمی در توسعه گلومرولواسکلروزیس سگمنتال ایفا می‌کنند. این توسعه هنگامی رخ می‌دهد که گلومرولی بزرگ شده باشد.

۳- آثار حفاظتی داروهای ACEIs، از کلیه مکانیسمهای همودینامیکی و غیرهمودینامیکی

در سال ۱۹۸۶ بوسیله آندرسون و همکارانش پیشنهاد شد که داروهای بازدارنده آنزیم مبدل (ACEIs) بیش از سایر گروههای دارویی ضدفشارخون، توانائی کند کردن پیشرفت نارسائی کلیه را دارند از این رو آثار نفروپروتکتیو این داروها مطرح شد. بکارگیری انالاپریل در موشهایی که رنین بالائی دارند موجب کاهش فشارخون و نیز کاهش پروتئینوری و جلوگیری از گسترش گلومرولواسکلروزیس گردید این یافته‌ها نشان داد که آثار مثبت حاصل از انالاپریل بیشتر از زمانی بود که حیوانات تحت تجربه با استفاده همزمان از سه دارو (رزپین + هیدرالازین + هیدروکلروتیازید) تحت درمان قرار گرفتند (جدول ۱) به علت آنکه انالاپریل - و نه ۲ داروی تلفیقی - موجب کاهش فشار داخل گلومرولی می‌شود پیشنهاد شده که احتمال دارد آثار نفروپروتکتیو انالاپریل به علت کاهش فشارخون گلومرولی دارو باشد. از آنجا که نتایج فوق بوسیله همه پژوهشگران تکرار نشد اعلام گردید

گروه بیماران	فشار شریانی	فشار کاپیلرهای گلومرولی	پروتئینوری (mg ظرف ۲۴ ساعت)	گلومرولواسکلروزیس (درصد)
گروه درمان نشده‌ها	۱۵۴ ± ۸	۶۸ ± ۲	۹۵ ± ۸	۲۲/۵ ± ۴/۴
گروه تحت سه درمانی	۱۰۷ ± ۲	۶۵ ± ۱	۱۰۸ ± ۸	۲۴/۵ ± ۱/۵
گروه دریافت‌کننده انالاپریل	۱۰۷ ± ۳	۵۲ ± ۱	۲۰ ± ۲	۱/۴ ± ۰/۲

جدول ۱- اثر انالاپریل و درمان با سه دارو (رزپین + هیدرالازین + هیدروکلروتیازید) بر پیشرفت بیماری کلیوی در Rat (مدل آسیب کلیوی).

که علت عدم تکرار یافته‌ها می‌تواند به تفاوت مدل‌های تجربی و نیز وضعیت سدیم سروم حیوانات مربوط باشد، به عنوان مثال در یک مطالعه، Ramipril موجب کاهش آلبومینوری در موش‌های دیابتی شد که از رژیم کم نمک استفاده می‌کردند اما در حیواناتی که رژیم پر نمک داشتند این کاهش دیده نشد.

معمولاً در مبتلایان به نارسائی کلیه فعالیت رنین پلاسما نرمال است و داروهای مهارکننده ACE در این بیماران موثر است. در مدل‌های تجربی صدمه کلیوی، اندازه‌گیری سطح mRNA رنین تأیید نمود که حتی در شرایطی که فعالیت رنین پلاسما پائین بوده میزان رنین گلومرولی بالا رفته است. آقای Fogo و همکارانش اعلام نمودند که احتمال دارد بخشی از اثر مهارکننده‌های ACE در مهار گسترش گلومرولواسکلروز، مستقل از آثار همودینامیک آنها روی فشارمویرگی گلومرول است.

●● آلبومینوری یک مولفه نسبی از صدمه گلومرولی به دست می‌دهد، البته سالها طول می‌کشد تا پیشرفت نارسایی کلیه را در انسان مشاهده کنیم. ●●

Ray و همکارانش در ۱۹۹۰ پی بردند که آنژیوتانسین II به گونه‌ای وابسته به دوز موجب تحریک پرولیفراسیون در سلول‌های مزانشیال جنین انسانی از طریق گیرنده‌های خاص خود می‌شود همچنین یک اثر مشابه میتوزنیک در سلول‌های مزانشیال بالغین دیده شده است. به هرحال مهار ACE نه

فقط موجب کندی توسعه گلومرولواسکلروزیس شد بلکه مانع افزایش مورد انتظار در تعداد سلول‌های مزانشیال و اندوتلیال گردید. این مشاهدات نشانگر آن بود که مهارکننده‌های ACE ممکنست به گونه‌ای انتخابی بر سلول‌های مزانشیال اثر بگذارند که نقشی کلیدی در گسترش گلومرولواسکلروز دارند.

۴- بازدارنده‌های ACE و پروتئینوری
آلبومینوری یک مولفه نسبی از صدمه گلومرولی به دست می‌دهد، البته سالها طول می‌کشد تا پیشرفت نارسائی کلیه را در انسان مشاهده کنیم. در یکی از بررسی‌های انجام شده، بازدارنده‌های ACE موجب کاهش دفع پروتئین در بیماران دیابتی و غیردیابتی با بیماری گلومرولی و پروتئینوری گردید، علاوه براین هنگامیکه سیستم رنینی تحریک شده بود اثر ضد پروتئینوری قابل توجه‌تر بود ضمناً اثر ممانعت از دفع پروتئین ادرار داروهای ACEs هنگامیکه مصرف بالای نمک موجب تضعیف فعالیت سیستم رنین گردید بزرگتر بود.

این موضوع هنوز روشن نشده که آیا اثر مهارکننده‌های ACE بر پروتئینوری بوسیله آثار آنها روی فشارخون سیستمیک وساطت می‌شود یا خیر. در یک مطالعه آینده‌نگر دارای گروه کنترل در بیمارانی با نفروپاتی دیابتی، انالاپریل موثرتر از متاپرولول (یک بتابلاکر کاردیوسلکتیو) موجب کاهش پروتئینوری گردید. یک کاهش مشابه در پروتئینوری مستقل از فشارخون در بیماران دیابتی گرفتار

میکروآلبومینوری که تحت درمان با «رامی پرل» بودند گزارش شد.

بسیاری از نتایج تجربی گزارش شده با توجهات همودینامیکی ساده آثار بازدارنده‌های ACE بر آلبومینوری تقابل دارد. با بکاربردن «لیزینوپرل» توانستند فشارخون را برای چندین هفته در بیماران گرفتار پروتئینوری پائین نگه‌دارند. هنگامیکه فشارخون را با اینفوزیون دوزهای پره‌سور آنژیوتانسین II (AGII) به سطح پیش از درمان برگردانیدند، دفع ادراری پروتئین همچنان پائین باقی ماند. اثر مهارکننده‌های ACE روی پروتئینوری به نحو چشمگیری با نوع دارو ارتباط دارد. از نکات قابل ذکر اینکه مشاهده شده که ACEis نیاز به دو هفته تجویز دارند تا اثر آنها روی پروتئینوری به حداکثر برسد، این مشاهدات ممکن است شواهد غیرمستقیمی مبنی بر مشارکت آثار غیرهمودینامیک ACEis بر روی پروتئینوری فراهم کند.

● اثر مهارکننده‌های ACE روی پروتئینوری به نحو چشمگیری با نوع دارو ارتباط دارد. ●●

نتایج حاصل از بررسی‌های تجربی نشان داده که اثر ضدپروتئینوری مهارکننده‌های ACE منحصرراً از طریق توانائی آنها در جلوگیری از آثار AG - II رخ نمی‌دهد. در یکی از بررسی‌ها مشخص شد که اثر ضد پروتئینوری انالاپرل نسبت به لوسارتان (مُسَدِد وِیژِه گیرنده آنژیوتانسین II ساب تایپ I) برتری دارد. اینکه اثر کاهش پروتئینوری مهارکننده‌های ACE به

علت کاهش صدمات گلوامرولی باشد هنوز قطعی نیست و از آنجا که در صورت قطع مصرف ACEis حداقل در کوتاه‌مدت، پروتئینوری به سطوح ما قبل درمان باز نمی‌گردد، این امکان وجود دارد که آثار عملکردی و یا همودینامیک رخ داده باشد.

۵- مهارکننده‌های ACE و پیشرفت نارسائی کلیه

در بعضی از مطالعات اولیه پیشنهاد شده بود که برای کاهش فشارخون، داروهای مهارکننده ACE موثرتر از سایر عوامل ضدفشارخون، مانع پیشرفت نارسائی کلیه می‌شوند.

Ruilope و همکارانش (در سال ۱۹۸۸) کاهش تصفیه گلوامرولی (GFR) را در بیماران دچار نارسائی کلیه که فشارخون آنها با داروهای ضدفشارخونی غیر گروه مهارکننده‌های ACE، کنترل شده بود مقایسه نمودند. هنگامیکه این بیماران داروی ضدفشارخونشان را به مدت ۲۴ ساعت با کاپتوپرل عوض کردند کاهش GFR از آنچه قبلاً مشاهده شده بود کمتر گردید، هر چند نمی‌توان تاثیرات زمینه‌ای داروهای ضدفشارخون قبلی را نادیده گرفت.

در یک تحلیل گذشته‌نگر، پیشرفت بیماری کلیوی در ۳۹ بیمار دچار پرفشاری خون که ضمناً نارسائی کلیه هم داشتند و داروهای ACEis مصرف می‌کردند با وضعیت ۴۱ بیمار مشابه که داروهای ضدفشارخون دیگری دریافت می‌نمودند مقایسه گردید. حاصل کار نشان داد که سطح سرومی کراتینین به نحو معنی داری در بیماران دریافت کننده ACEis کمتر

تفاوت معنی‌داری در میزان کاهش GFR میان گروه بیماران تحت درمان با انالاپریل و گروه دیگری که از سایر داروهای پائین آورنده فشارخون استفاده می‌کردند مشاهده و گزارش شد.

در فرانسسه نتایج مقدماتی یک تحقیق در دست انجام در مورد مقایسه انالاپریل با بتا-بلاکرها در ۹۹ بیمار گرفتار نارسائی کلیه نشان داد که سرانجام بیمارانی که کارشان به دیالیز کشیده شد در گروه انالاپریل کمتر از گروه دیگر بود (۱۹ درصد در مقابل ۳۵ درصد).

باید توجه داشت که صرفنظر از این خاصیت که داروهای مهارکننده ACE در مقایسه با سایر داروهای ضد فشارخون به نحو موثرتری مانع پیشرفت نارسائی کلیه می‌شوند، این داروها از عوامل موثر کنترل فشارخون به شمار آمده و به نحو مطلوبی هم تحمل می‌شوند به علاوه از آنجا که بیش از ۸۰ درصد بیماران با نارسائی پیشرفته کلیه نیاز به درمان با چند دارو دارند واقعاً امکان کنترل فشارخون بدون گنجاندن داروهای ACEIs در این مجموعه تلفیقی، وجود ندارد.

در خاتمه با توجه به این که مهارکننده‌های آنزیم مبدل بطور معمول نیاز به زمینه‌های بالینی دارند تردیدی نیست که گسترش این داروها موجب غنی‌سازی ابزارهای درمانی نفرولوژیست‌ها می‌شود هرچند مکانیسم دقیق عمل آنها در کلیه صدمه دیده تاکنون ناشناخته باقی مانده است.

منابع:

Orth S., Nowicki M., Wiecek A.
Nephroprotective Effect of ACE Inhibitors
Drugs 46 (suppl. 2): 189 - 196, 1993.

سایر داروهای ضد فشارخون	مهارکننده‌های ACE (mg/l)	کراتینین سرم (mg/l)
۲۳/۹	۲۳/۳	۱- قبل از درمان
۲۵/۵	۲۷/۰	۲- ماه اول درمان
۲۶/۹	۲۶/۱	۳- ماه سوم درمان
۲۹/۶	۲۵/۸	۴- ماه ششم درمان
۳۴/۵	۲۶/۵	۵- ماه دوازدهم درمان

جدول ۲- میانگین سطوح کراتینین سرم در بیماران گرفتار نارسائی کلیه که تحت درمان با داروهای مهارکننده ACE هستند (n=۳۹) یا با داروهای دیگری فشارخون آنها کنترل شده است. (n=۴۱).

از گروه مشابه بود (جدول شماره ۲) محققین دیگری نیز به این نتیجه رسیدند که استفاده از کاپتوپریل موجب کاهش تخریب (آسیب‌دیدگی) عملکرد کلیه در بیماران فشارخونی که ضمناً دیابت وابسته به انسولین و پروتئینوری داشتند می‌شود.

در بررسی دیگری که در سال ۱۹۹۲ انجام شد، ۴۰ بیمار گرفتار پرفشاری خون که ضمناً دیابت هم داشتند و عملکرد کلیوی آنها دچار صدمه شده بود به صورت اتفاقی (راندام) دو دسته شدند. گروهی انالاپریل و گروه دوم متاپرولول (از داروهای بتا بلاکر) دریافت نمودند. نتایج این تحقیق نشان داد که کاهش GFR در گروه اول (انالاپریل) کمتر از گروه دوم بود هرچند کاهش فشارخون هر دو دارو در هر دو گروه یکسان بود.

در یک مطالعه دیگر، طی یک پیگیری دو ساله