

## Angiotensiin II retseptorite blokaatorid (antagonistid) ja nende koht tänapäeva kardioloogias

Ilja Lapidus – Lääne-Tallinna Keskhaigla

### RAS, angiotensin II, alternatiivsed teed, ARB

**Reniin-angiotensiinsüsteem (RAS) on organismi üks olulisemaid vererõhku, vee- ja elektrolüütide tasakaalu reguleerivaid fermentsüsteeme. Angiotensiin II (A II) on selle ensümaatilise kaskaadi tähtsaim lõpp-produkt. RASi blokeerimine ravimitega on andnud märkimisväärseid positiivseid tulemusi arteriaalse hüpertensiooni, südame- ja neerupuudulikkuse ravis. Angiotensiin II retseptorite blokaatorid pärsvivad RASi lõpplüli, angiotensiin II (1. tüüp) retseptoreid selektiivselt. Mitme haigusseisundi korral on angiotensiin II retseptorite blokaatoreid (ARB) peetud esmavaliku ravimiks. Eestis on neid veel vähe kasutatud.**

Reniini avastamisest on möödunud rohkem kui 100 aastat ja üle 60 aasta on möödunud ajast, kui H. Goldblatt kaasautoritega näitas, et ühe neeruarteri ahenemise korral tekkis koeral arteriaalne hüpertensioon (AH). Selgus et AH põhjustas reniin (angiotensiin), mida produtseeris isheemiline neer. Tegemist oli tõepoolest revolutsioonilise avastusega. Ei kulunud palju aega, kui avastati kogu reniin-angiotensiinsüsteemi (RAS) ensümaatiline kaskaad. 1970. aastal avaldati esimesed tööd, milles näidati angiotensiin II (A II) südant ja neere kahjustavat toimet. Selgus, et patsientidel, kelle seerumis oli reniini aktiivsus suur, esineb oluliselt suurem risk haigestuda südamelihaseinfarkti ja insuliti. Tekkis põhimõtteliselt uus AH ja südamepuudulikkuse (SP) patogeneesi neurohormonaalne mudel ning RASi farmakoloogilisest blokaadist sai üks võimalustest uurida südame-veresoonkonna haiguste (SVH) patogeneesi.

RASi blokeerivate preparaatide sünteesimine on oluliselt kaasa aidanud, et mõista selle süsteemi rolli nii vererõhu regulatsioonis kui AH, SP ja kroonilise neerupuudulikkuse (NP) patogeneesis (1). Võimalus ravida AHd ja SPd, blokeerides RASi, realiseerus 1970. aastatel saralasiini, angiotensiin II retseptorite antagonisti kasutusele võtmisega (2). Saralasiin vähendas vererõhku hüpertensioosetel haigetel ja parandas hemodünaamikat SP korral.

Saralasiini tuli manustada intravenoosselt ning suuremate annuste puhul ilmnis preparaadi osaline agonistlik mõju A II retseptoritele (2). Kaptopriil oli esimene suu kaudu manustatav angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor, mis leidis laia kliinilist kasutamist. Tänapäeval kasutatakse AKE inhibiitoreid laialdasemalt AH ja SP ravis. Tänu nende proteiinuuriat vähendavale toimele on AKE inhibiitorid saanud NP ravi oluliseks osaks. Kuna AKE ei ole spetsiifiline ferment, siis ka AKE inhibiitorite "nõrgaks kohaks" on nende toime ebaspetsiifilisus. Sagedamini esinevad kõrvaltoimed on kõha ning angioödeem. Viimaste aastate suuremaks saavutuseks RASi mõjuvate spetsiifilise toimega ja suu kaudu manustatavate ravimite arendamisel on angiotensiin II (1. tüüpi) retseptor-blokaatorite (ARB) sünteesimine ning praktikasse juurutamine (1).

### Reniin-angiotensiinsüsteem

RAS on ensümaatiline kaskaad, mis algab reniini poolt indutseeritud angiotensinogeeni lagunemise ja inaktiivse dekapeptiidi angiotensiin I (A I) tekkimisega. Edasi A I konverteeritakse AKE abil A II-ks, mis on RASi tähtsaim lõpp-produkt. A II põhjustab tugevat vasokonstriksiooni, sümpaatilist aktivatsiooni ja aldosterooni sekretsiooni neerupelistes. On oluline teada, et esinevad ka A II

**Tabel 1. Angiotensiin II efektid (1, 4, 5)**

AT1 stimulatsioon	AT2 stimulatsioon
Vasokonstriksioon (koronaar-, aju- ja neeruarterid)	Vasodilatatsioon
Aldosterooni produktsiooni stimuleerimine	Aldosterooni produktsiooni pidurdamine
Vee retensioon (vasopressiin)	
Rakkude proliferatsiooni stimuleerimine	Rakkude diferentseerumine. Rakkude kasvu pidurdamine
Müokardi ja veresoonte fibroosi stimuleerimine	Kudede reparatsiooni stimuleerimine
Sümpaatilise närvisüsteemi aktiveerimine	Apoptoos

produktsiooni alternatiivsed teed ilma reniini või AKE osavõtuta. Esimene neist on nn mitte-reniini (*non-renin type*) ensümaatilise tee, kus A II tekib angiotensinogeenist fermentide toniini, trüpsiini, kallikreiini ja katepsiini toimel. Teine tee on nn mitte-AKE (*non-ACE type*) ensümaatilise tee, kus A II tekib A I-st ilma AKE osavõtuta fermentide kümaasi, kallikreiini, katepsiini ja toniini mõjul (3). Alternatiivsed ensümaatilised ahelad toimivad üldisest RASist sõltumatult ja toimivad südamelihasesse, veresoonte seina, neerudesse, kesknärvisüsteemi ja kopsudesse. Arvatakse, et 75% südames toodetud A II-st on kümaasi indutseeritud (3, 6).

AKE, lisaks sellele et ta konverteerib A I A II-ks, lõhustab bradükiniini, mille tulemusel tekivad inaktiivsed peptiidid. Seega, AKE inhibiitorid, blokeerides AKE toimet, vähendavad nii A II teket kui ka bradükiniini lagunemist. Viimane kuhjub kudedesse ja sellega seostatakse sagedasemaid AKE inhibiitorite kõrvaltoimeid: kõha ja angioödeemi (1, 4).

A II toimib spetsiifiliste retseptorite kaudu, mida nimetatakse A II retseptoriteks (AT). Eristatakse kaht tüüpi A II retseptoreid: AT 1 ja AT 2. Kui AT 1 retseptorid paiknevad peaaegu kõikides kudedes, siis AT 2 tüüpi retseptorid asuvad põhiliselt südamelihases, neerupealiste säsis, veresoonte endoteeliumis, reproduktiivses koes ja täiskasvanutel ka kesknärvisüsteemis (4). Nende retseptorite stimulatsiooni füsioloogilised mehhanismid on toodud tabelis 1. Pikaajaline AKE inhibiitorite kasutamine suurendab negatiivse tagasiside mehhanismi kaudu nii reniini kui A I hulka tsirkuleerivas veres. AT 1 blokaad ARBde poolt põhjustab A II plasmakontsentratsiooni suurenemist. Efektive AT 1 blokaadi korral ilmnevad AT 2-ga stimulatsioonile iseloomulikud soodsad toimed arteriaalse hüpertensiooniga hai-

getele: vasodilatatsioon, südame remodelleerumise pidurdamine või taandarenemine, organite proteksioon jms.

### III. Angiotensiin II sünteesi alternatiivse(te) tee(de) kliiniline tähtsus

Tänapäeval on tõestatud, et A II sünteetilise alternatiivsete ensümaatiliste teede kaudu on suur kliiniline tähendus (1, 3, 4, 6). Ilmselt tähtsaim A II sünteesi alternatiivne tee on seotud ferment kümaasiga (3, 4). *In vitro* on kümaas kõige võimsam A II produtseeriv ensüüm ja AKEga võrreldes palju spetsiifilisem. Kümaasi indutseeritud A II süntees on organiti erinev: südames 75–80%, kopsudes ja aordis 100%, neerudes 40% (3, 6). Arvatakse, et teatud haiguste korral (nt suhkurtõbi) mängivad alternatiivsed A II sünteesi teed veelgi suuremat rolli ning koe tasemel omavad ARBd palju suuremat RASi blokeerimise potentsiaali, kui seda on AKE inhibiitoritel (6). Eksperimendis on näidatud, et AKE inhibiitorid ei suuda ära hoida ballooni kahjustatud unearteri *intima* hüperplaasiat või pidurdada restenoosi teket pärast ballooniangioplastikat koertel. Samas on ARBd, blokeerides A II toimet kudede retseptori tasemel, võimelised neid protsesse pidurdama (3). Kümaasi aktiivsus on oluliselt suurenenud koronaarateroskleroosist tingitud isheemilises müokardis. Seetõttu peetakse nii kümaasi kui AKE inhibeerimist oluliseks kudede remodelleerumise pidurdamiseks ja prognoosi parandamiseks paljude südame-veresoonkonna haiguste (SVH) korral (3, 6). AH korral on leitud kümaasi aktiivsuse suurenemist müokardis ja aordis. Alates 5. haiguspäevast kasvab oluliselt müokardi kümaasi aktiivsus müokardiinfarkti haigetel (3). Kuigi kümaasi roll NP korral pole päris selge, on

**Tabel 2. Erinevate ARBde farmakokineetilised omadused (7, 8)**

Omadused	Telmisartan	Losartan	Irbesartan	Candesartan	Eprosartan	Valsartan	Olmesartan
Toimivad aktiivsed metaboliidid	Ei	Jah	Ei	Jah	Ei	Ei	Jah
Biosaadavus (%)	40–60	30	60–80	15	13	25	25,6
Poolväärtusaeg (t)	24	6–9	11–15	5–9	5–9	6–9	10–15
Toidu mõju imendumisele	C <sub>max</sub> ↓	C <sub>max</sub> ↓	Ei	Ei	C <sub>max</sub> ↓	C <sub>max</sub> ↓	Ei
Sidumine vere valkudega (%)	> 99,5	99,8	90–92	> 99	98	94–97	99
Elimineerimisteed (%)							
sapp	98	65	80	40	70	90	60
neerud	2	35	20	60	30	10	40
Annustamine	1 x p.	1 x p.	1 x p.	1 x p.	1 x p.	1 x p.	1 x p.
Alg/max-dosis, mg	40/80	50/100	150/300	4/16	600/1200	80/120	10/40

C<sub>max</sub> – maksimaalne plasmakontsentratsioon (7).

täheldatud kümaasi sisaldavate nuumrakkude hulga olulist suurenemist neerude interstiitsiumis kiiresti progresseeruva glomerulonefriidi korral. Nuumrakkude arv neerudes korreleerub positiivselt interstiitsiaalfibroosi ja negatiivselt neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmega (3).

#### IV. Angiotensiin II (1. tüüp) retseptorite blokaatorid (antagonistid)

Erinevalt AKE inhibiitoritest toimivad ARBd RASi lõpplülisse, blokeerides selektiivselt angiotensiin II esimest tüüpi retseptoreid. Eksperimentaalsed ja kliinilised uuringud on tõestanud, et sarnaselt AKE inhibiitoritega omavad ARBd lisaks efektiivsele vereõhku langetavale toimele ka kardio- ja renoprotektiivset toimet, pidurdavad kardiovaskulaarset remodelleerumist ning vähendavad vasaku vatsakese hüpertroofiat (4, 9). Andmed ARBde tõhususe kohta SP ravis pole leidnud veel põhjalikku tõestust. ESC ravijuhiste kohaselt on ARBd näidustatud kroonilise SP ravis NYHA II–IV FK haigetele juhul, kui AKE-inhibiitoreid ei taluta ja haiged ei tarvita β-blokaatoreid (ELITE II uuringus on andmeid võimaliku negatiivse losartaani ja β-blokaatori koostoime suhtes SP-haigel) (10). Samuti pole piisavalt andmeid ARBde suuremast efektiivsusest SP ravis võrreldes AKE inhibiitoritega, kuid esimesed on vaieldamatult paremini talutavad (10, 11). Kasutusel on praegu 7 ARBd: losartaan (Cozar, Lorista), valsartaan (Diovan),

irbesartaan (Aprovel), kandesartaan (Atakand), telmisartaan (Pritor, Micardis), eprosartaan (Teveten), olmesartaan (Mesar, Olmetec). Mõned ARBd (losartaan, kandesartaan, olmesartaan) kuuluvad nn eelravimite hulka (*prodrugs*), mispuhul toimeaineks on preparaadi aktiivsed metaboliidid. Esimeseks kliinilises praktikas kasutamist leidnud ARBks oli losartaan.

IMSi (*International Medical Statistics*, 2003. a) andmetel kasutatakse Eestis südame-veresoonkonnahaiguste ravis võrreldes Soomega suhteliselt sagedamini AKE inhibiitoreid ja Ca-antagoniste ning harvemini β-blokaatoreid, diureetikume ja ARBsid. ARBsid kasutatakse Soomes 91 korda rohkem kui Eestis. Kõikidest RASi mõjuvatest ravimitest moodustavad ARBd Soomes ja Eestis vastavalt 35 ja 0,4%.

Erinevate ARBde farmakokineetilised omadused on toodud tabelis 2. ARBde biosaadavus varieerub 13% (eprosartaan) ja 60% (telmisartaan, irbesartaan) vahel. Toit võib mõjutada mõne ARB imendumist, samal ajal puuduvad andmed, et toit mõjutaks ARBde kliinilist efektiivsust. ARBde kasutamise korral ei esine üldse või esineb väga harva ravimi esimesest doosist tingitud arteriaalset hüpertensiooni, sest nende preparaatide toime algus on AKE inhibiitoritega võrreldes aeglasem. Ravi katkestamise järel järsku vererõhu tõusu peaaegu ei esine (1, 4). Haiged taluvad ravimit

hästi (12,13). Neeruarteri stenoosi ja difuusse neerusisese vaskulaarstenooosi korral on ARBde kasutamine vastunäidustatud. ARBde kasutamise puhul võib esineda lühiaegne maksaensüümide aktiivsuse ja seerum-K kontsentratsiooni suuremine. Sarnaselt AKE inhibiitoritega vähendavad ARBd transplantatsioonijärgset erütrotsütoosi. Losartan ainsa ARBna suurendab kusihape ekskretsiooni (14). ARBd on vastunäidustatud raseduse korral. Losartaan aktiivne metaboliit tekib tsütokroom p450 ensümaatilise mehhanismi kaudu. Seetõttu ketokonasool (Nisoral), mis inhibeerib C p450, võib oluliselt vähendada losartaani toimet. Rifampitsiin võib vähendada losartaani bioasaadavust 20%. Telmisartaani ja digoksiini koostoime tulemusena viimase plasmakontsentratsioon võib oluliselt (kuni 20%) suurenda. Valsartaanil, kandesartaanil ja irbesartaanil puuduvad olulised koostoimed teiste preparaatidega (15).

## **V. AKE inhibiitorite ja ARBde koosmanustamine**

Teoreetiline alus AKE inhibiitorite ja ARBde üheaegseks manustamiseks on järgmine:

1. AKE inhibiitorid ei blokeeri A II produktsiooni ja RASi täielikult, sest A II produtseeritakse ka alternatiivsete teede (ilma AKE osaluseta) kaudu. Samal ajal blokeerivad ARBd RASi selektiivselt.
2. ARBde kasutamine toob endaga kaasa A II kuhjumise organismis. AKE inhibiitori lisamine ravi skeemi vähendab A II produktsiooni, tugevdades ARB antihüpertensiivset toimet.
3. AKE inhibiitori koosmanustamine ARBga võib vähendada bradükiniini lagundamist AKE toimel.

ARBde ja AKE inhibiitorite koosmanustamise kliinilist efektiivsust uuritakse praegu intensiivselt. RESOLVD-uuringus selgitati kandesartaani ja enalapriili kombinatsiooni mõju SP-haige koormustalvusele, vatsakeste funktsioonile, elukvaliteedile ja haiguse kulule. Haigeid randomiseeriti 3 rühma: 1) kandesartaan-monoteraapia, 2) kandesartaani ja enalapriili ravi, 3) enalapriil-monoteraapia. Registreeriti vasaku vatsakese mahu vähenemine ning väljutusfraktsiooni suuremine

kandesartaani ja enalapriili kombinatsioonis ravi tute rühmas ja see oli enam väljendunud kui mõlemas monoteraapiarühmas eraldi. Samas saavutati parem kontroll vererõhu üle (16). COOPERATE-uuringus tehti kindlaks, et ARB ja AKE inhibiitori koosmanustamisel (losartaan ja trandolapriil) võrreldes monoteraapiarühmaga aeglustus statistiliselt oluliselt NP progresseerumine mittediabeetilise neerukahjustuse korral (9). VAL-HeFT uuringus ARBde ja AKE inhibiitorite koosmanustamisel vähenes oluliselt vajadus SP-haigete statsionaarseks raviks (10, 17). Valsartaani ja kaptopriili kombinatsioon võrreldes monoteraapiaga ei andnud lisaefekti SP ja/või vasaku vatsakese düsfunktsiooniga tüsistunud müokardiinfarktihaigetel, küll aga suurenes kõrvaltoimete esinemissagedus (11).

## **Kokkuvõte**

Võrreldes AKE inhibiitoritega on ARBd selektiivsemad ja efektiivsemad RASi blokaatorid. Teiste antihüpertensiivsete preparaatidega võrreldes on ARBd niisama efektiivsed, kuid üldjuhul paremini talutavad. 2. tüüpi diabeedi, neerukahjustuse ja vasaku vatsakese hüpertroofia korral peetakse ARBsid esmavaliku preparaatideks (16). ARBd on näidustatud eelkõige nendele AH ja SP haigetele, kes kõrvaltoimete tõttu ei saa AKE inhibiitoreid kasutada.

## Kirjandus

1. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355: 637–45.
2. Gavras H, Flessas A, et al. Angiotensin II inhibition: treatment of congestive cardiac failure in a high- renin hypertension. *JAMA* 1977;238:880–92.
3. Urata H, Nashimura H, Ganten D. Chymase dependent angiotensin II forming system in humans. *Am J Hypert* 1996; 9: 277–84.
4. Carson P, Giles T et al. Angiotensin receptor blockers: evidence for preserving target organs. *Clin Cardiology* 2001; 24:183–90.
5. Masaki H, Kurihara T, et al. Cardiac-specific overexpression of angiotensin II AT2 receptor causes attenuated response to AT1 receptor-mediated pressor and chronotropic effects. *J Clin Invest* 1998; 101:527–35.
6. Hollenberg K, Naomi DL, et al. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998;32:387–92.
7. Burnier M, Maillard M. The comparative pharmacology of angiotensin II receptor antagonists. *Blood Pressure* 2001;10 (Suppl 1): 6–11.
8. Soffer BA, Wright JT, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995;26:112–7.
9. Nakao N, Yoshimura A. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9352):117–24.
10. Maggioni AP. Overview of recent drug studies in chronic heart failure. *EJH* 2003;12 (suppl 1):128–33.
11. Pfeffer MA et al. Valsartan, Captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *NEJM* 2003;349:1893–906.
12. Toto R, Shultz P. et al. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. *Hypertension* 1998;31:684–91.
13. Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;358:995–1003.
14. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Hypertension* 2003, 21:1011–53.
15. Kirk JK. Angiotensin II receptor antagonists: their place in therapy. *Am Fam Phys* 1999;6:1–16.
16. Yousuf S, Maggioni AP, et al. Effects of candesartan, enalapril or their combination on exercise capacity, ventricular function, clinical deterioration and quality of life in heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD). *Circulation* 1997;96:1–452.
17. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.

## Summary

### Angiotensin II receptor blockers and their place in contemporary cardiology

Renin-angiotensin-system(RAS) is one of the most important enzymatic systems in the human body responsible for blood pressure, and for regulation of water and electrolyte metabolism. Angiotensin II (AII) is the final product of the RAS enzymatic cascade. There are several pathways of AII synthesis: classical and alternative. Blockade of RAS provides better results in treatment of arterial hypertension, heart failure and chronic renal

insufficiency. All receptor blockers (ARBs) inhibit the final link of RAS-AII (type1) receptors selectively, have few side effects and are the most effective RAS inhibitors. In some cases, ARBs are recommended as drugs of the first choice. Owing to reimbursement restrictions, ARBs are underused in Estonia.

lapidusfamily@ hot.ee