

Потенциални индикации за приложение на инхибиторите на РААС

Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) играе много важна роля в патогенезата на множество заболявания. Тя регулира сърдечната и вазомоторната активност (водейки до повишение на общата периферна резистентност и артериалното налягане), бъбречното интракапиллярно налягане и степента на гломерулна филтрация, поддържайки оптимална солева и водна хомеостаза и контрола на тъканныя растеж.

РААС действа в плазмата – асоциирана с централното освобождаване на ренина от юкстагломеруларния апарат и централни ефекти, и в тъканите – представена в съдовата стена и много органи, особено в сърцето, бъбреците и мозъка, отговорна за локалната, паракринна регулация. РААС се активира в отговор на нестабилност на артериалното налягане и екстрацелуларната обемна хомеостаза, като загуба на ефективно артериално налягане, натриев или воден дефицит, както и на много клинични състояния с нестабилна хемодинамика (напр. шок)^{1,2}.

Ангиотензин II (Ang II) оказва ефектите си чрез два типа рецептори – AT1 и AT2. Рецепторите AT1 се намират в кръвоносните съдове, бъбреците, сърцето, черния дроб и мозъка, а рецепторите AT2 се намират в надбъбречната медула, матката, яйчниците, кръвоносните съдове и отделните мозъчни ядра. Активацията на AT1 води до системна и бъбречна вазоконстрикция, повишена натриева реабсорбция в бъбрека, растеж на съдовата гладка мускулатура, оксидативен стрес и активация на възпалителните цитокини, ендотелна дисфункция и повишена активност на инхибитор 1 на плазминогеновия активатор. Би-

Ефекти, медирувани чрез AT1-рецепторна стимулация

- вазоконстрикция (особено коронарна, мозъчна, бъбречна)
- натриева задръжка (съвместно действие с алдостерон)
- водна задръжка (освобождаване на вазопресин)
- ренинова супресия (негативна обратна връзка)
- миоцитна и гладкомускулна хипертрофия
- стимулация на съдовата и миокардната фиброза
- инотропен ефект
- хронотропен и аритмогенен ефект
- стимулация на инхибитор 1 на плазминогеновия активатор
- тромбоза
- стимулация на продукцията на супероксиди
- активация на възпалителните цитокини
- активация на симпатиковата нервна система
- повишение на нивото на ендотелин-1.

Ефекти, медирувани чрез AT2-рецепторна стимулация

- инхибиция на клетъчния растеж
- антипролиферативен ефект
- клетъчна диференциация
- апоптоза
- вазодилатация
- развитие на бъбречния и уринарния тракт
- антиишемична протекция
- системна и бъбречна вазодилатация
- противовъзпалителен ефект
- понижение на митогенезата
- понижение на миоцитната хипертрофия и сърдечната фиброза.

Табл. 1. Ефекти на ангиотензин II-рецепторната активация^{1,2}

ологичните ефекти на AT2 са противоположни – системна и бъбречна вазодилатация, понижена бъ-

бречна реабсорбция, понижаване на възпалителните реакции и миоцитна хипертрофия със сърдечна фиброза. Някои биологични ефекти на стимулацията на AT1 и AT2 са представени в табл. 1.

Свърхекспресията на РААС води до развитие на хипертония и свързани с нея увреждания на прицелните органи, като сърдечна и бъбречна недостатъчност. В бъбреците РААС контролира вътресъдовия воден обем и артериалното налягане. Повишението на артериалното налягане след стимулация на РААС се дължи не само на директната вазоконстрикция, но и на промените в бъбречната хемодинамика и екскрецията на сол и вода. Чрез активацията на AT1 рецепторите в аферентните артериоли и тяхната контракция, Ang II редуцира бъбречния кръвоток и повишава степента на гломерулна филтрация, което води до повишение на гломерулната филтрация и проксималната натриево и водна реабсорбция. Освен това основният алдостеронов ефект е върху натриевата реабсорбция в дисталния нефрон чрез епителното натриево каналче.

Активацията на бъбречните AT1 рецептори стимулира отлагането на колаген (чрез понижаване на разграждането на протеините чрез инхибиция на протеазите), възпалението (синтез на TGF- β , PDGF, ядрен фактор κB) и активацията на фибробластите. Това води до прогресивно бъбречно увреждане поради гломерулосклероза и тубулоинтерстициална фиброза. Подобни последици от активирането на РААС са наблюдавани и в сърцето – миоцитна хипертрофия с левокамерна хипертрофия, фиброза, повишена експресия на матриксни металопропротеинази и повишен оксидативен стрес. Тези нарушения предразполагат към развитие на сърдечна недостатъчност чрез понижаване на контрактилитета и/или абнормно диастолично пълнене и сърдечни аритмии. РААС има вазоконстриктивни, хипертрофични, атеросклеротични, възпалителни и протромботични ефекти в коронарните артерии. Повишението на системното артериално налягане се дължи на повишение на общата периферна резистентност, съдовото ремоделиране чрез пролиферацията на гладкомускулни клетки, ендокринните и метаболитните нарушения в ендотела, особено на понижаваната секреция на азотен оксид от ендотела, повишената симпатикова активност и повишения отговор към вазоконстриктори¹⁻⁵.

Следователно супресията на активността на РААС е една от най-важните цели на сърдечно-съдовата фармакотерапия по пътя на повлияване на механизмите, които водят до развитие на есенциална хипертония, сърдечна недостатъчност,

ишемична болест на сърцето, бъбречна болест. Клиничните ефекти на инхибицията на РААС са представени в табл. 2. Терапията на нарушената, дължаща се на повишената активност на РААС, се постига чрез медикаменти, които потискат продукцията на Ang II и алдостерон или блокират техните ефекти върху крайните органи.

Широко използвани медикаменти, повлияващи РААС, са инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ) и алдостеронови антагонисти (спиронолактон, еплеренон). Рениновите инхибитори (скирени, напр. алискирен) и вазопептидазните инхибитори – нов клас, комбиниращ инхибитори на АСЕ и неутралната ендопептидаза, дават допълнителни възможности за инхибиция на РААС. Вазопептидазните инхибитори (ВПИ) са медикаменти, които инхибират АСЕ и неутралната неврапептидаза – ензим, който катализира хидролизата на предсърдния натриуретичен пептид (ANP), мозъчния натриуретичен пептид (BNP) и натриуретичния пептид тип C (CNP). Тези пептиди предизвикват натриуреза, вазодилатация и понижаване на артериалното налягане. Някои вазопептидазни инхибитори са в процес на клинични проучвания; най-много данни има за омапатрилат, въпреки че неговото приложение е ограничено поради най-сериозния му страничен ефект – ангиоедем. Все още не е известно дали този страничен ефект е класов¹.

Хипотеза за инхибицията на РААС

РААС поддържа артериалното налягане в организма. В отговор на понижаване на кръвотока или симпатикова стимулация чрез β 1-адренергичните рецептори се освобождава ренин от юкстагло-

- Понижаване на повишеното артериално налягане
- Инхибиция на съдовия гладкомускулен растеж
- Регресия на камерната хипертрофия
- Стабилизация на левокамерната функция след миокарден инфаркт
- Редукция на водната и натриевата реабсорбция в бъбреците
- Подобряване на протеинурията
- Стабилизация на бъбречната функция при пациенти с диабет
- Превенция на сърдечната недостатъчност при пациенти с диабет
- Понижаване на симпатиковата нервна активност
- Стабилизация на атеросклеротичните плаки
- Нормализиране на ендотелната функция
- Подобряване на фибринолитичната активност

Табл. 2. Ефекти на инхибицията на РААС³

мерулните клетки в аферентните артериоли. Ренинът действа като протеаза, която разцепва молекулата на ангиотензиноген и го превръща в ангиотензин I. Ангиотензин I е неактивен и се превръща в биологично активния Ang II от АСЕ.

Ang II се свързва с поне четири различни ангиотензинови рецептора (AT1 до AT4) в клетъчната мембрана. Свързването на Ang II с AT1 рецепторите води до много от нежеланите ефекти на Ang II (табл. 1)^{6, 7}. Активацията на AT2 рецепторите е свързана с противоположни ефекти (табл. 1). Физиологичната роля на AT3 и AT4 рецепторите все още не е напълно изяснена. Активацията на AT4 рецепторите е свързана с освобождаване на инхибитор 1 на плазминогеновия активатор (PAI-1). Ang II не само взаимодейства с екстрацелуларните рецептори, но и с ядрени рецептори. Нарастващият обем данни за класическата система РААС ни позволи да открием и някои алтернативни пътища, по които се реализират нежеланите ефекти на тази система.

Ang II стимулира секрецията на алдостерон, който има синергични ефекти върху бъбреците и сърдечно-съдовата система. Въпреки че Ang II е основен медиатор на РААС, възможно е и други междинни медиатори на системата, като ангиотензин III, ангиотензин IV (ангиотензин 3–8) и ангиотензин III (3–7), да имат физиологични ефекти.

Съществува интрацелуларна РААС, която синтезира, локализира и използва интрацелуларен Ang II. Интрацелуларната РААС регулира патофизиологичните механизми на някои процеси, които имат отношение към дестабилизацията на атеросклеротичната плака – сърдечна хипертрофия, гладкомускулна пролиферация в съдовете, активация на металопротеиназите⁸.

Потенциални възможности за приложение на АСЕ-инхибиторите и АРБ

Инхибитори на РААС в неврологията

РААС е открита и в мозъка, където Ang II се синтезира независимо от периферните източници. Локалната мозъчна РААС, под формата на ангиотензин-имунореактивни неврони, е открита в два основни пътя – в този, който свързва циркумвентрикуларните органи със средното преоптично ядро, паравентрикуларното и супраоптичното ядро, и в пътя, който свързва хипоталамуса с прогълговатия мозък. Установено е, че Ang II действа върху AT1 рецептори в централната нервна система и повлиява много физиологични процеси,

предизвиквайки повишение на артериалното налягане, жажда и повишен прием на натрий, натриуреза и освобождаване на вазопресин. По такъв начин централната РААС участва в хомеостазата на тъканните течности и сърдечно-съдовата система. Нови данни показваха, че повишената реактивност на мозъчната РААС (изразяваща се с повишено ниво на Ang II и повишена експресия на AT1 рецепторите) може да участва в развитието и поддръжката на високо артериално налягане при спонтанно хипертензивни плъхове. Точният механизъм, по който повишената активност на мозъчната РААС води до развитие на хипертония, не е известен; съществуват предположения, че Ang II-индуцираното потискане на барорецепторния механизъм за обратна връзка на нивото на nucleus tractus solitarius и активацията на симпатиковата нервна система изграят ключова роля. Освен това ангиотензиновите неврони оказват влияние върху процеса на учене и паметта и повлияват процесите на невронална диференциация и регенерация. Няколко проучвания установиха позитивна корелация между когнитивните нарушения и хипертонията. Следователно приложението на АСЕ-инхибитори и АРБ при хипертония, сърдечна недостатъчност и коронарна артериална болест осигурява допълнителни предимства. Проучвания с животни също потвърдиха, че понижена активност на мозъчната РААС при приложение на АСЕ-инхибитори или ангиотензинови антагонисти води до подобрене на когнитивните функции. Холинергичният рецепторен антагонист скополамин, приложен централно, има противоположен ефект; редуцията на централната холинергична трансмисия влошава когнитивните нарушения. Ang II понижава калий-стимулираното освобождаване на ацетилхолин от темпоралния кортекс при човек и плъх. Този ефект се антагонизира от АРБ.

От специален интерес е, че някои холинергични и ГАМК-ергични неврони водят началото си от медуларното септално ядро при плъхове. Ang II може да инхибира холинергичната трансмисия чрез AT1 рецепторите върху холинергичните неврони. Следователно блокадата на Ang II може да повлияе централните холинергични пътища^{9,10}. Това е от особено значение в патогенезата на болестта на Алцхаймер, най-честата форма на деменция. Бетвърдено, че болестта на Алцхаймер се характеризира с понижение на централната холинергична невротрансмисия. Пациентите с Алцхаймер имат повишени нива на Ang II и повишена активност на АСЕ в хипоталамуса, фронталната кора и nucleus caudatus. Najjar et al.¹¹ показваха, че пациентите на терапия с АСЕ-инхибитори са със забавена прогресия на болестта на Алцхаймер в сравнение с тези,

които не приемат АСЕ-инхибитори. Точният механизъм, по който инхибиторите на РААС оказват благоприятния си ефект при пациенти с болест на Алцхаймер, освен ефекта им върху централната холинергична активност, може да се дължи на някой от плейотропните им ефекти. АСЕ-инхибиторите повлияват мозъчния кръвоток и потискат възпалителните промени и продукцията на свободни радикали. АСЕ-инхибиторите понижават и нивото на протеин А-β¹².

Мозъчната РААС участва и в тъканната регенерация и апоптозата и води до увреждане на невроните чрез инициране и регулиране на процеси, типични за мозъчна исхемия, включително възпаление, апоптоза и нарушение на мозъчно-съдовата авторегулация. РААС възстановява кръвотока след исхемия, чрез нормализиране на мозъчно-съдовата авторегулация, и инхибира исхемично-индуцираните биохимични и метаболитни промени. АТ2 рецепторите се деактивират след обща мозъчна исхемия при плъхове, по време на оздравителен процес и при регенерация на сепалищния нерв след увреждане. Тези данни показват, че тъканните ефекти на Ang II в мозъка са зависими от баланса между Ang II и стимулацията на АТ2. Въпреки че точните механизми не са известни, модулацията на РААС има протективен ефект по отношение на настъпване на инсулт, понижава обема на мозъчното увреждане и подобрява неврологичното възстановяване след мозъчна исхемия. Следователно инхибиторите на РААС могат да имат благоприятен ефект в терапията на инсулта¹³.

От друга страна, активацията на РААС има обезболяващ ефект. Установено е, че микроинжектирането на ангиотензин I или Ang II във вентролатералното периакведуктално сиво вещество при плъхове има антиноцицептивен ефект. АРБ силно инхибират Ang II-асоцираната антиноцицепция и повишават инцизионната алодиния, което показва, че антиноцицептивните ефекти настъпват по пътя на Ang II рецептори в периакведукталното сиво вещество. Силно доказателство в подкрепа на това дават имуноцитохимичните проучвания, които разкриват наличието на ангиотензинови рецептори в параакведукталното сиво вещество. Може да се направи заключението, че локално продуцираният мозъчен Ang II взима участие в тоничния десцендентен ноцицептивен контрол и че приложението на АСЕ-инхибитори и АРБ може да засили възприятието за болка¹⁴.

АСЕ-инхибитори в гастроентерологията

Има данни за благоприятни ефекти на инхибицията на РААС при портална хипертония. Пор-

талната хипертония е едно от най-сериозните усложнения на хроничната чернодробна болест. Сериозен е интересът към медикаментозната терапия на порталната хипертония, тъй като понижението на порталното налягане повлиява благоприятно последиците от това състояние – варикозни кръвоизливи, чернодробна енцефалопатия, развитие на асцит. До момента за терапия на порталната хипертония са използвани само няколко медикамента.

Терапията на порталната хипертония е комплексна, каузална и симптоматична. Целта на каузалната терапия е отстраняване на причините, които водят до развитие на болестта, и включва диета, например с понижение на приема на мед при болестта на Уилсън или избягване на желязото при хемохроматоза. Медикаментозната терапия се основава на някои медикаменти, напр. приложение на нуклеотидни аналози при пациенти с чернодробна цироза и хепатит В или чернодробна трансплантация при необратима чернодробна болест¹⁵.

Понижението на чернодробното портално венозно налягане (целева стойност <12 mmHg или понижение с 20% спрямо първоначалната стойност) успоредно с различни ендоскопски интервенции е цел на симптоматичното лечение. Неселективните бета-блокери са ефективни за понижаване на спланхниковия кръвоток и се използват за вторична превенция на варикозните кръвоизливи; 1/3 от пациентите на терапия с пропранолол обаче не отговарят на терапията, въпреки бета-блокадата. Други медикаменти, използвани за лечението на порталната хипертония, са празозин, клонидин, ритансерин, верапамил, метоклопрамид и домперидон. Нитрати, като нитроглицерин и изосорбид моно- и динитрат, също се прилагат за разширение на чернодробните синусови съдове, което води до понижаване на хидростатичното налягане. За съжаление, това е свързано и със системен хипотензивен ефект и предизвиква неврохормонална активация и натриево и водно задържане, което води до поддържане на порталната хипертония¹⁵. Новите данни за патогенетичните механизми на порталната хипертония включват и нова медикаментозна цел – понижаване на интрахепаталното налягане. Повишеното интрахепатално налягане е резултат от контракцията на активните звездовидни клетки (миофибробласти). Тези клетки са разположени в перисинусоидалното пространство на Дисе (мезенхимни клетки) и в синусоидалните капилляри (перници с гладкомускулни характеристики и със способност за прекапилярна контракция). След чернодробно увреждане те се активират и започват да продуцират повишени количества екстрацелуларен матрикс, отговорен

за фиброзата, и функцията им в синусоидалния кръвоток се нарушава¹⁶.

Установено е, че РААС е активирана при пациенти с чернодробна цироза (плазменото ниво на Ang II е повишено при пациенти с цироза) като хомеостатичен отговор срещу вазодилатацията, системната артериална хипотония и бъбречната хипоперфузия, развиващи се в хода на чернодробната цироза. Ang II оказва директен вазоконстрикторен ефект и подобрява адренергичния вазоконстрикторен ефект върху порталната система, активацията на звездовидните клетки и натриевата и водната задръжка, индуцирана от алдостерона. Поради това блокадата на РААС с ACE-инхибитори и APB би трябвало да има благоприятен ефект по отношение на подобряването на водния и солевия баланс и понижението на синусоидалната резистентност, което да доведе до понижено на порталното налягане¹⁶. Проучване, сравняващо ефектите на различни ACE-инхибитори върху порталното налягане, бе проведено при пациенти след ендоскопска инжекционна склеротерапия, получаващи различни ACE-инхибитори (групи на терапия с периндоприл, рамиприл, фозиноприл, лизиноприл и каптоприл и контролна група без ACE-инхибитор) Три месеца след интервенцията порталното налягане се е понижило във всички групи на терапия с ACE-инхибитор, най-значимо в групата на терапия с лизиноприл¹⁷.

Има съобщения за брадикинин-зависима чернодробна регенерация с контролиран тъканен растеж и възстановяване на чернодробната тъкан до нормално състояние. Каликреин-кининовата система също оказва много биологични ефекти, включително вазодилатация, повишен съдов пермеабилитет и гладкомускулна релаксация и повлиява клетъчната пролиферация. Брадикининът е растежен фактор за кератиноцити и фибробласти, той стимулира регенерацията при парциална хепатектомия при плъх. Тъй като ACE разгражда брадикинина (ензим, известен още като кининаза II), се очаква неговата инхибиция с ACE-инхибитори да има благоприятни ефекти по отношение на чернодробната регенерация. Проучване на Ramalho et al. показва, че ACE-инхибиторите значително активират чернодробната регенерация след хепатектомия при плъхове. Скоростта на чернодробната регенерация е два пъти по-висока в групите на терапия с лизиноприл и каптоприл в сравнение с контролите. От друга страна, приложението на селективни AT1 рецепторни антагонисти (лосартан) понижава хепатоцитната пролиферация в сравнение с контроли. Тези резултати показват важността на РААС за пролиферацията на черния дроб и благоприятните ефекти на ACE-инхибито-

рите по отношение на биологичната активност на брадикинина, чрез инхибицията на кининаза II¹⁸.

Инхибитори на РААС в пулмологията

Белодробната хипертония се характеризира с повишено белодробно артериално налягане и белодробна съдова резистентност. Етиологията на белодробната хипертония е комплексна и се диференцира като първична, медикаментозно-индуцирана, хипоксична (напр. в хода на хронична обструктивна белодробна болест или респираторен дистрес синдром), белодробна венозна хипертония (белодробна венооклузивна болест), тромбоемболична белодробна болест и белодробна капилярна болест (като хемангиоматоза). Общите патологични механизми на белодробната хипертония включват абнормна белодробна вазоконстрикция и съдово ремоделиране. Нарушенията, наблюдавани при белодробна хипертония, възникват под действието на множество различни стимули – физически (механично разтягане, напречен стрес) и химични (хипоксия, медиатори, като Ang II, ендотелин-1, серотонин, растежни фактори, възпалителни цитокини, компоненти на екстрацелуларния матрикс и ензими). Има данни, че Ang II е отговорен за пролиферацията на гладката мускулатура в съвовете¹⁹. При белодробна хипертония се наблюдава свръхекспресия на ACE в ендотела на малките белодробни артерии, което води до съдово ремоделиране. Днес това е по-важна терапевтична цел, отколкото вазоконстрикцията. Медикаментите, използвани днес за терапия на белодробната хипертония, са основно вазодилататори, включително калциеви антагонисти, простаглицин PGI₂ и азотен оксид. Поради това медикаментите, повлияващи белодробното съдово ремоделиране или екстрацелуларния матрикс, се смятат за алтернативен подход. Към тях се отнасят ACE-инхибиторите и APB, ендотелиновите антагонисти и инхибиторите на ендотелин-конвертиращия ензим, фосфодиестеразните инхибитори, серин-еластазните инхибитори и инхибиторите на неутралната ендопептидаза. ACE-инхибиторите и APB се изследват в модел на белодробна хипертония при плъх. Установено е, че ACE-инхибиторите инхибират уплътняването на медията и мускуларизацията на белодробните съдове (въпреки че този ефект изисква много по-висока доза ACE-инхибитор от тази, която се използва за лечение на заболявания на системната циркулация)¹⁹. Благоприятните ефекти на ACE-инхибиторите при белодробна хипертония се дължат по-скоро на понижено на нивото на Ang II, отколкото на повишено на нивото на брадикинина, тъй като терапията брадикинин-рецепторни антагонисти

не води до очакваните ефекти. Ефектът на АРБ върху белогробната хипертония също е проучен. АТ1-антагонистите, подобно на АСЕ-инхибиторите, инхибират медуларната хипертрофия и неомускуларизацията при хипоксични животни (но АТ2 рецепторните антагонисти нямат ефект върху развитието на белогробна хипертония)²⁰.

Инхибитори на РААС за терапия на злокачествени заболявания

Няколко експериментални проучвания показваха, че инхибиторите на РААС инхибират и туморния растеж, вероятно чрез инхибиция на матриксните металопротеинази – ензими, участващи в разграждането на екстрацелуларния матрикс. Екстрацелуларният матрикс е изграден от фибрилерни протеини, основно колаген, в хидратиран полизахариден гел, състоящ се от глюкозоаминогликани, протеоглици и екстрацелуларна течност. Екстрацелуларният матрикс е среда, позволяваща дифузията на хормони и нутриенти от капиллярите към тъканите; той съдържа хормони, растежни фактори и цитокини и допринася за модификацията на тъканните функции. Матриксните металопротеинази са основните ензими, ремоделиращи екстрацелуларния матрикс. Те се синтезират като проензими от фибробластите, възпалителните клетки и някои туморни клетки. В нормална тъкан ензимите са експресирани в ниска концентрация, но при процеси на физиологично и патологично ремоделиране (костно ремоделиране, тъканна регенерация, артрит) те са свръхекспресирани. Много човешки тумори също показват високо ниво на матриксни металопротеинази и съществува позитивна корелация между активността на матриксните металопротеинази и стадия на тумора и преживяемостта. Матриксните металопротеинази са необходими за миграцията и метастазирването на туморните клетки и участват в процеса на туморна пролиферация, адхезия, ангиогенеза, диференциация и апоптоза. Инхибицията на матриксните металопротеинази се смята за мощна възможност за терапия на рака. Съществуват няколко синтетични инхибитори на матриксните металопротеинази, които показват забавяне на растежа и инхибиция на метастазирването при ракови клетъчни линии *in vitro* и при животински модели на рак в ранен стадий. Комбинацията на конвенционалните химиотерапевтици и матриксните металопротеинази има адитивен и

синергичен ефект в сравнение с химиотерапията. Маримастат и батимастат са първите металопротеиназни инхибитори, изследвани понастоящем в проучвания с животни и клинични проучвания от фаза III. Инхибиция на металопротеиназите е наблюдавана и след терапия с каптоприл и лизиноприл. Механизмът на блокада на матриксните металопротеинази най-вероятно е компетитивно свързване на цинк с активното място на ензимите (АСЕ също е металопротеиназа, съдържаща цинк в каталитичния си център)²¹.

Съществуват и други връзки между РААС и канцерогенезата. Ang II е пептид, стимулиращ клетъчния растеж, пролиферацията и продукцията на колагенов матрикс чрез АТ1 рецептора. АТ2 рецепторната активация стимулира клетъчната диференциация и апоптоза.

Някои АСЕ-инхибитори са изследвани по отношение на антипролиферативните им ефекти. Каптоприл и еналаприл имат антимитотична активност в селектирани туморни клетъчни линии. Каптоприл има гозозависим инхибиторен ефект върху клетъчната миграция и инвазия в клетъчна линия на човешки глиомни клетки. Капилярната ендотелна клетъчна миграция, индуцирана от фибробластния растежен фактор β , се инхибира от каптоприл, лизиноприл и еналаприл, докато АТ1- и АТ2-рецепторните антагонисти нямат ефект. Тези резултати показват, че клетъчната миграция е зависима от множество стимули и инхибицията на клетъчната миграция от АСЕ-инхибитори може да се дължи на различните качества на тези медикаменти. Каптоприл и периндоприл са асоциирани с инхибиция на неоваскуларизацията в хепатоцелуларни тумори при мишки и понижена експресия на мРНК за ендотелния растежен фактор в клетъчна линия BNL-HCC. В проучване с мишки каптоприл понижава броя на белогробните метастази, особено в комбинация с батимастат. Комбинацията от обещаващи експериментални резултати и фактът, че АСЕ-инхибиторите са добре проучени във фармакологично и токсикологично отношение медикаменти, показва, че приложението им трябва да бъде проучено по-подробно в проспективни клинични проучвания с пациенти със злокачествени заболявания²¹. Необходими са допълнителни експериментални проучвания, които да изяснят механизмите, по които АСЕ-инхибиторите, а вероятно и други инхибитори на РААС, реализират антинеопластичните си ефекти.

Книгопис

1. Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1:621-636.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.