

INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI I ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

M. Manasia, D. Vlăduțiu, I. M. Pațiu, C. Spânu

Sistemul renină-angiotensină (SRA) reprezintă un ansamblu hormonal complex, care contribuie la menținerea presiunii arteriale și modulează balanța sodică a organismului. Creșterea secreției de renină are un rol patogenetic important în numeroase forme de hipertensiune arterială (HTA): din nefropatiile parenchimoase, anomalii vasculare renale, în anumite forme de HTA esențială („cu renină crescută” — cca 15—20 din HTA esențiale) (1, 2, 3, 7).

Există în prezent numeroși inhibitori ai SRA; dintre aceștia inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I (captopril, enalapril) au dus la o mai bună cunoaștere a SRA și au și o largă utilizare în diagnosticul și tratamentul HTA (5, 13, 15).

Lucrarea de față analizează rezultatele terapiei cu captopril (Lopirin, produs de firma Squibb) la pacienți cu HTA secundară unor nefropatii parenchimoase cu insuficiență renală cronică; efectele administrării medicamentului au fost urmărite atât în condiții de cură „acută” (doză unică) cât și după tratament mai prelungit (evoluție clinică, dozarea activității reninei plasmatice) (ARP).

Material și metodă

Acțiunea captoprilului (Lopirin) a fost cercetată la 14 bolnavi cu HTA și insuficiență renală cronică. Un prim grup includea 10 pacienți hemodializați periodic (cl. creatininic sub 5 ml/min.), la care depleția volemică din timpul dializei exacerba HTA. Medicația antihipertensivă a fost întreruptă pentru 3—7 zile, după care s-a urmărit tensiunea arterială și ARP înainte de hemodializă, la 3 și 6 ore de la începutul acesteia. Determinările au fost repetate în condițiile administrării a 25 mg captopril la începutul dializei (pacienții erau supuși unui regim de 2—3 dialize de 6 ore pe săptămână; Na în dializat — 136 mEq/l). Grupul al doilea a fost constituit din 4 bolnavi cu insuficiență renală cronică tratați „conservativ” (cl. creatininic 40—12 ml/min.), cu HTA marcată (tensiunea diastolică peste 120 mm Hg), refractară la tratamentul cu regim și combinații variate de diuretice, propranolol, hipopresol, clonidină. Și la acești pacienți tratamentul antihipertensiv a fost întrerupt 3—7 zile: s-a administrat apoi captopril în doză inițială de 25 mg/24 ore, ulterior crescându-se la 75—225 mg/24 ore (durata tratamentului: 2 săptămâni). S-a urmărit evoluția tensiunii arteriale și ARP, aceasta din urmă fiind dozată radioimunologic, cu Angiotensin I Radioimmunoassay kit C 1 S Sorin Biomedica (valori normale 0,11—1,78 ng/ml/h; natriureza a fost de 90—120 mEq/24 ore).

Rezultate, discuții

La primul lot de pacienți cu insuficiență renală cronică hemodializați periodic, HTA era tipic „angiotensin II dependentă”; reducerea volumului circulant în cursul ședinței de hemodializă a determinat creșterea tensiunii arteriale, de la valori medii de 184,5/112 mm Hg la 194/104 (fig. nr. 1), în paralel cu creșterea ARP de la media de 1,99 ng/ml/h la

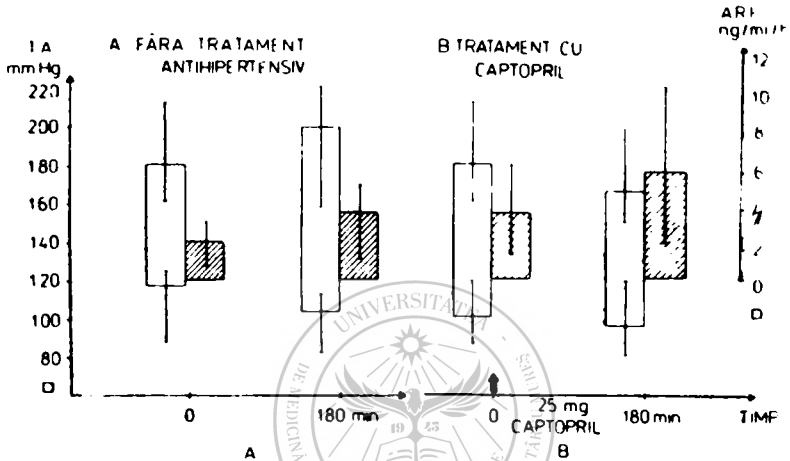


Fig. nr. 1: Scăderea tensiunii arteriale după captopril, la un grup de renali cronici hemodializați periodic. Hipertensiunea acestor pacienți se accentuează în timpul dializei fără medicație antihipertensivă (A), dar scade după 25 mg captopril administrat la începutul dializei (B). Activitatea reninei plasmatice (ARP) crește la dializă.

4,17 ng/ml/h („hipertensiune hipovolemică postdialitică“). Administrarea a 25 mg captopril înainte de începerea hemodializei (cu blocarea transformării angiotensinei I în angiotensină II) a dus la scăderea tensiunii arteriale în timpul dializei, pînă la o medie de 152/98 mmHg. Reducerea cantității de angiotensină II — care inhibă prin feed-back negativ secreția de renină — a făcut cu ARP să crească după captopril la o medie postdialitică de 5,8 ng/ml/h.

Se știe că hipertensiunea uremicilor reacționează diferit la depleția volemică de la hemodializă: diminuarea volumului circulant duce la scăderea valorilor tensionale la 80% din pacienți („HTA volumdependentă“), dar exacerbează HTA la cca 20% („HTA renin-respectiv angiotensin II dependentă“) (4, 9, 16). Aceștia din urmă constituie adesea pacienții „problemă“ ai centrelor de hemodializă și ei beneficiază cel mai mult de tratamentul cu inhibitori ai SRA (și în particular cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I), așa cum o confirmă și rezultatele expuse.

La al doilea grup — cel al bolnavilor cu insuficiență renală tratată numai cu regim alimentar și medicamente — tensiunea arterială medie a fost de 240/130 mmHg; după 25 mg captopril valorile au scăzut în medie cu 39/25 mmHg; tensiunea s-a menținut redusă cît timp s-a continuat tratamentul (cu 75—225 mg/24 ore), ARP a crescut net după tratament (la unul din pacienți, de ex., la 8 ng/ml/h la 10 zile de tratament și la 20 ng/ml/h la 14 zile) (fig. nr. 2).

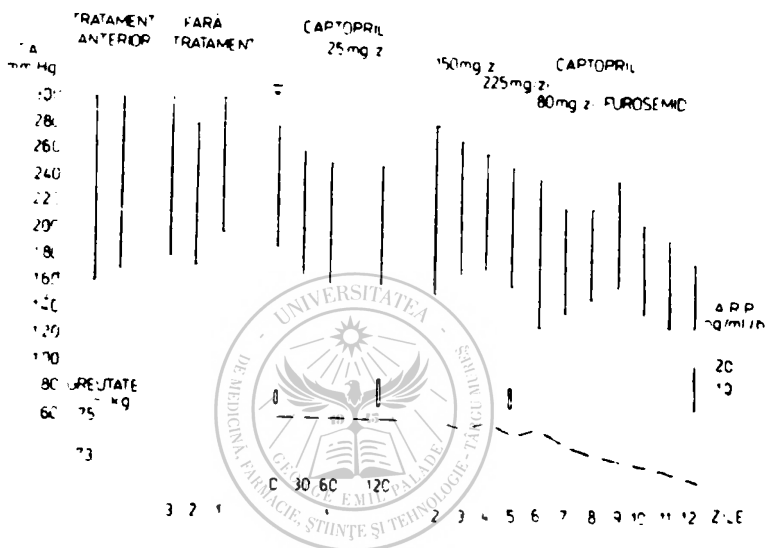


Fig. nr. 2: Eficiența tratamentului cu captopril (singur și în asociație cu furosemid) la un pacient cu hipertensiune arterială refractară la alte antihipertensive (ARP-activitatea reninei plasmatică).

Captoprilul (Lopirin, Capoten, Captolane) s-a dovedit deci eficient în reducerea valorilor tensionale ale bolnavilor cu insuficiență renală cronică analizați. Preparatul este recomandat mai ales în HTA „refractare” la tratamentul convențional bine condus, în HTA renovasculară, HTA „malignă”, HTA din nefropatiile cronice (8, 10, 18, 20). Captoprilul reprezintă primul inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei I activ pe cale orală (inhibitorul precedent — teprotidul, SQ 20 881 — poate fi administrat numai intravenos); a fost sintetizat în 1977 de către Ondetti și colab. în laboratoarele Squibb (2, 3). Administrat à jeun, preparatul se absoarbe rapid, în proporție de aproximativ 75%, efectul antihipertensiv devenind evident la 60—90 min. (13, 17, 19, 20). Se elimină preponderent renal, fiind deci necesară reducerea dozei la bolnavii cu retenție azotată. Dozele administrate în HTA se cresc progresiv (pentru evitarea eventualei hipotensiuni ortostatice); se începe cu 25 mg de 3 ori pe zi și se poate ajunge la cel mult 400 mg/24 ore (2, 3, 17, 19).

Efectul antihipertensiv este potențat de diuretice, care corectează și posibilă hiperpotasemie. Captoprilul s-a dovedit util și în unele forme de insuficiență cardiacă refractară la terapia convențională corect condusă (vasodilatație arteriovenoasă cu scăderea pre- și postsarcinii). Efectele secundare apar mai ales la doze peste 200—300 mg/24 ore, după administrare de mai lungă durată: erupții cutanate, pruriginoase, proteinurie, neutropenie, agranulocitoză, pierderea temporară a gustului etc.; ele dispar de regulă la diminuarea dozelor sau la întreruperea terapiei (11, 13, 17). Lipsa efectelor secundare la bolnavii urmăriți de noi este probabil urmarea dozelor relativ mici și a duratei scurte de administrare.

Efectele adverse ale captoprilului sînt legate de gruparea SH; noua generație de inhibitori ai enzimei de conversie, dintre care se remarcă enalaprilul (MK 421, Renitec^R) nu au această grupare și au o toleranță mult superioară (14, 15). Enalaprilul poate fi administrat pe cale orală, are activitate antihipertensivă mai puternică decît captoprilul, la doze inferioare (10—20—60 mg/24 ore) (14, 15).

În concluzie, captoprilul — inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei I — s-a dovedit eficient în scăderea valorilor tensionale la bolnavii cu nefropatii cronice analizati, chiar și în situațiile în care alte antihipertensive nu au putut reduce adecvat valorile tensionale.

Bibliografie

1. Atlas A., Niarchos A., Case D.: Amer. J. Nephrolol. (1983), 3, 118;
2. Brenner B., Stein J.: Hypertension, Ed. Churchill-Livingstone, London, 1981;
3. Cervol P., Elkik F., Thibonnier M., Plouin P., Menard J.: Nouv. Presse Med. (1981), 10, 9, 1525;
4. Ferguson K., Vlasse J.: Systematic approach to therapy and special therapeutic problems of hypertension. In: Clinical Hypertension and Hypotension (sub red.: Brunner H., Gavras H.), Ed. Dekker, Basel, 1982, 483;
5. Gavras I., Gavras H.: Ann. Int. Med. (1983), 98, 556;
6. Gavras H., Gavras I., Hadziniolaou P., Brunner H.: J. Cardiovasc. Med. (1980), 5, 4, 327;
7. Gross F., Liedtke R.: Pharmacology and clinical use of the angiotensin I converting enzyme inhibitors. Ed. G. Fisher, Stuttgart, 1980;
8. Kinkaid-Smith P., Wathworth J.: Hypertension, mechanism and management. Dis. Health Sci., New York, 1982;
9. Laragh J., Bühler F., Seldin D. (sub red.): Frontiers in hypertension research. Ed. Springer, New York, 1981;
10. Manasia M., Căprioară M., Vlăduțiu D., Spănu C., Pațiu I. M.: Tratatamentul hipertensiunii arteriale la bolnavii încadrați în programul de hemodializă periodică. Lucrare comunicată la cea de-a XVIII-lea Sesiune a cadrelor didactice și studenților. I.M.F. Cluj-Napoca, 1981;
11. Manasia M., Pațiu I. M., Vlăduțiu D., Spănu C., Barabás E., Gherman M.: Influența captoprilului asupra activității reninei plasmatică la bolnavii hipertensivi cu insuficiență renală cronică. Simpozionul Național de Endocrinologie. Volum de rezumate. Cluj-Napoca, 1984, 43;
12. Manasia M., Vlăduțiu D.: Viața med. (1982), 29, 1, 5;
13. Mimram A., Targhetta R., Iaroche B.: Nouv. Presse Med. (1981), 10, 8, 1579;
14. Nasol Ph.: Presse Med. (1984), 13, 752;
15. Navis J., Jong E., Donker A., de Zeeuw D.: Proc. EDTA (1983), 20, 577;
16. Paganini E., Tarazi R.: Hypertension in the dialytic population. In:

Arterial Hypertension (sub red. Rosenthal J.), Ed. Springer, New York, 1982, 504; 17. Rubin B., Antocanio I.: *Nouv. Presse Med.* (1981), 10, 19, 1531; 18. Safar M., Weiss J.: *Hypertension Arterielle*. Ed. Masson, Paris, 1983, 219; 19. Winchester F.: *Dial. Transpl.* (1984), XIII, 1, 31; 20. * * °
Capoten, the use of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril in the treatment of cardiovascular diseases. Proc. Symp. Moscow, Ed. Squibb, 1983.

Sosit la redacție: 1 martie 1985.