Wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora AT1 na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

Kamil Szymaszkiewicz¹, Agata Szymaszkiewicz², Edward Kowalczyk¹, Anna Wiktorowska-Owczarek¹

¹ Zakład Farmakologii i Toksykologii, Międzywydziałowa Katedra Farmakologii Ogólnej, Klinicznej i Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Zakład Biochemii, Międzywydziałowa Katedra Chemii i Biochemii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Anna Wiktorowska-Owczarek, Zakład Farmakologii i Toksykologii, Międzywydziałowa Katedra Farmakologii Ogólnej, Klinicznej i Toksykologii, Uniwersytet Medyczny, 90-752 Łódź, ul. Żeligowskiego 7/9, e-mail: anna.wiktorowska-owczarek@umed.lodz.pl

The impact of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on chronic obstructive pulmonary disease · Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), a chronic condition of respiratory system, is one of a major causes of mortality among patients around the world. COPD has been recognized as a risk factor of cardiovascular system diseases. Blockers of renin-angiotensin system (RAS): angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists/sartans are major group of drugs applied in cardiovascular system pathologies. Recent studies suggest that both, pulmonary and extrapulmonary manifestations of COPD depend on RAS activity. In this brief review we discuss the role of RAS in the pathogenesis of COPD and we summarize the results of clinical trials on RAS blockers in patients with COPD.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, ACEI, angiotensin II receptor blockers, renin-angiotensin system.

© Farm Pol, 2019, 75 (3): 224–230

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest postępującą chorobą układu oddechowego, w której dochodzi do trwałego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe (obturacyj). Obturacja pojawia się na skutek rozwijającego się stanu zapalnego, który związany jest z narażeniem na szkodliwe czynniki (dym tytoniowy, pyły, gazy). Przewlekła obturacyjna choroba płuc kojarzona jest przede wszystkim ze stałym pogarszaniem się kondycji płuc, co odzwierciedlają zmiany w parametrach spirometrycznych (spadek FEV₁

– natężonej objętości wydechowej pierwszo sekundowej). U pacjentów z POChP stosunek wartości FEV₁ do FVC (nasilona pojemność życiowa) wynosi poniżej 0,7, a spadek wartości FEV₁ koreluje ze stopniem nasilenia obturacji. Do podstawowych objawów tej choroby zaliczany jest przewlekły kaszel z odkrztuszaniem płwociny oraz duszność (początkowo wysiłkowa, nasila się ona jednak wraz z upływem czasu, aż do duszności występującej w spoczynku). W ciężkiej postaci choroby skarżą się dodatkowo na utratę łaknienia, chudnięcie, osłabienie siły mięśniowej oraz pogorszenie nastroju. U osób chorujących na POChP po pewnym czasie trwania choroby dostrzega się kolejne zmiany, tj. dysfunkcję układu mięśniowo-szkieletowego, choroby serca, defekty neurologiczne, osteoporozę czy uogólnione stany zapalne [1].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc uznawana jest za niezależny czynnik ryzyka dla chorób układu krążenia, takich jak: choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca czy udar mózgu [2]. Wykazano, że spadek wartości FEV₁ (parametr służący do oceny stopnia obturacji w przebiegu POChP) koreluje ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia, przede wszystkim prawokomorowej niewydolności serca [3].

Zarówno POChP, jak i pozapłucne choroby współistniejące (niewydolność serca czy nadciśnienie tętnicze) związane są z aktywnością układu renina-angiotensyna (RAS, ang. *renin-angiotensin system*) [4]. Układ RA jest częścią układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). W badaniach *in vitro* wykazano korzystny wpływ blokowania

układu RA na kluczowe czynniki w patogenezie POChP, tj. stan zapalny w płucach, włóknienie płuc, nadciśnienie płucne czy dysfunkcję mięśni szkieletowych. Do inhibitorów układu RA należą inhibitory konwertazy angiotensyny – IKA (np. kaptopril, perindopril, ramipril) oraz antagoniści receptora typu 1 (AT_1) dla angiotensyny II (grupa powszechnie określana jako sartany, a przykładowe leki to: walsartan, irbesartan, telmisartan). Wszystkie wymienione grupy od lat szeroko są stosowane w terapii chorób układu krążenia, szczególnie niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym krwi, a także w chorobie niedokrwiennej serca. W przypadku niewydolności serca wykazano, że stosowanie IKA (enalapril) powoduje redukcję liczby hospitalizacji oraz zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 16–40% (w porównaniu do placebo) [5].

Z powyższych powodów autorzy niniejszego artykułu dokonają przeglądu piśmiennictwa w zakresie udziału składowych układu RA w patogenezie POChP oraz roli inhibitorów tego układu stosowanych w chorobach układu krążenia na współwystępującą chorobę płuc. Autorzy przedstawiają także badania kliniczne, w których dokonano oceny wpływu leczenia chorób układu krążenia lekami z grup IKA lub sartanów na przebieg POChP.

Układ renina-angiotensyna (RA)

W organizmie ludzkim składniki RA obecne są w wielu układach, w tym m.in. w układzie oddechowym. Pierwsza ze składowych tego układu, renina, powstająca w aparacie przykłębuszkowym tętniczki doprowadzającej nerek, uczestniczy w procesie przemiany angiotensynogenu w angiotensynę I (Ang I) (**rycina 1**). Następnie enzym konwertaza angiotensyny (KA) (obecna we krwi krążącej, a także w układzie oddechowym) przekształca Ang I w angiotensynę II (Ang II). Konwertaza angiotensyny bierze również udział w rozkładzie bradykininy do produktów nieaktywnych. Bradykinina rozszerza naczynia krwionośne poprzez uwalnianie wazodylatorów – tlenku azotu (II) (NO) i prostaglandyn. Jest także odpowiedzialna za główne z działań niepożądanych po IKA – kaszel [6].

Angiotensyna II działa poprzez receptory dla angiotensyny typu 1 oraz typu 2 (AT_1 i AT_2); aktywacja tych pierwszych skutkuje skurczem naczyń, jak również oskrzeli. Podczas gdy działanie poprzez receptory typu 2 wywołuje przeciwny efekt [4]. Dowiedziono, że stosunek liczby receptorów AT_1 do receptorów AT_2 znacznie wzrasta w płucach,

w regionach o zwiększonym włóknieniu; koreluje to ze zmniejszoną wartością FEV₁ [7]. W ostatnich latach wykazano, że wśród składowych układu RA wyróżnia się dodatkowo kilka podtypów angiotensyny, w tym m.in. angiotensynę (1-7) [Ang-(1-7)], angiotensynę (1-9) [Ang-(1-9)], angiotensynę (1-5) [Ang-(1-5)]. Wpływ Ang II na układy krążenia i oddechowy niwelowany jest przez działanie enzymu konwertującego angiotensynę typu 2 (KA-2); enzym ten jest homologiem KA niewrażliwym na działanie inhibitorów angiotensyny. KA-2 hydrolizuje Ang I i Ang II do Ang-(1-7), Ang-(1-9), Ang-(1-5) [8, 9].

Ang-(1-7) działając poprzez receptor Mas (MasR) zapobiega proliferacji komórek, przeciwdziała włóknieniu oraz wykazuje działanie przeciwzapalne [10]. Uważa się, że równowaga pomiędzy stężeniem Ang II i Ang-(1-7) odpowiada za utrzymanie homeostazy w obrębie układu oddechowego i układu krążenia. Przesunięcie tej równowagi w stronę Ang II prowadzi do skurczu naczyń, hipertrofii, nadmiernej proliferacji komórek, rozwoju stanu zapalnego oraz nadmiernego włóknienia, co przyczynia się do rozwoju patologii w obrębie tych układów [11].

Udział układu RA w POChP

W przebiegu POChP podkreśla się niekorzystny udział współczulnego układu nerwowego oraz układu RA. Układy te odpowiadają m.in. za włóknienie płuc, nadciśnienie płucne oraz dysfunkcję mięśni szkieletowych, czyli czynniki kluczowe dla patogenezы POChP. Podobny negatywny wpływ tych układów jest podkreślany w rozwoju niewydolności serca [4].

Układ RA uczestniczy w regulacji odpowiedzi zapalnej; Ang II działając poprzez receptor AT₁ stymuluje uwalnianie czynników prozapalnych w płucach, takich jak: interleukiny-6 (IL-6), czy czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), tym samym wpływa na rozwój stanu zapalnego w tym narządzie [12]. Działanie prozapalne Ang II wynika także z wpływu tego związku na limfocyty T; Ang II stymuluje ich proliferację oraz migrację [13].

Nadmierna aktywacja układu RA, do której dochodzi w wyniku przedłużonego działania czynników drażniących (np. dymu papierosowego), prowadzi do włóknienia oraz nasilonego namnażania i migracji fibroblastów. Wymienione wyżej procesy prowadzą do remodelingu dróg oddechowych i rozwoju POChP. Sugeruje się, że udział Ang II w procesie włóknienia płuc ma związek z wzajemnym oddziaływaniem pomiędzy nią a transformującym czynnikiem wzrostu β 1 (TGF- β 1, ang. *transforming growth factor*) oraz czynnikiem wzrostu tkanki łącznej (CTGF, ang. *connective tissue growth factor*) [14]. Uhal i wsp. [15] wykazali, że poziom

ekspresji aktywnej formy TGF- β 1 (białkowej formy aktywnej oraz mRNA) w ludzkich fibroblastach płucnych uległ obniżeniu po zablokowaniu receptora AT₁ z użyciem antagonisty o nazwie saralasin. Podobne obserwacje zostały opisane przez Mancini i wsp. [16], którzy zaobserwowali, że zablokowanie receptora AT₁ przez zastosowanie walsartanu także powoduje obniżenie poziomu TGF- β 1 w mysim modelu uszkodzenia mięszu płucnego przez bleomycynę. Z kolei Renzoni i wsp. [17] ocenili, że stymulacja ludzkich fibroblastów płucnych przez TGF- β 1 nasila ekspresję receptorów AT₁ zarówno na poziomie mRNA, jak i na poziomie białkowym. W modelach zwierzęcych, zastosowanie IKA (kaptopril, enalapril) wywołało złagodzenie stopnia zwłóknienia płuc zarówno w modelu uszkodzenia płuc wywołanego bleomycyną, jak i promieniowaniem [18]. Podobny efekt do IKA zaobserwowano po podaniu sartanów (walsartan [16] i kandesartan [19]) w mysim modelu uszkodzenia mięszu płucnego bleomycyną.

Ponadto, Ang II, aktywując receptor AT₁, stymuluje wytwarzanie reaktywnych form tlenu, przez co pośrednio uszkadza mitochondria komórkowe, a to w efekcie prowadzi do stresu oksydacyjnego oraz przyczynia się do dysfunkcji nabłonka dróg oddechowych [20].

W przebiegu większości przewlekłych chorób układu oddechowego, w tym także POChP, z czasem dochodzi do rozwoju nadciśnienia płucnego. Nadciśnienie płucne rozwija się u około 25% pacjentów z POChP i prowadzi do postępującego osłabienia wydolności wysiłkowej, zmniejszenia ciśnienia parcjalnego tlenu oraz zwiększenia śmiertelności [21]. Do nadciśnienia płucnego dochodzi wskutek dysfunkcji śródbłonka naczyń, nadmiernej proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń płucnych, utraty czynnego zrębu płuc, hipoksji, stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego. Jak wskazano wcześniej, aktywacja układu RA (a dokładniej działanie Ang II) wzmacnia większość z wymienionych procesów [22].

U osób chorych na POChP obserwuje się osłabienie siły mięśniowej, która jest najbardziej znacząca w przypadku mięśnia czworogłowego uda [23]. Układ RA, a dokładniej: KA-2, Ang-(1-7) oraz Ang II odgrywają istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu mięśniowo-szkieletowego [24]. Podawanie dożylnie myszom Ang II wywołało u nich kacheksję (obniżenie masy ciała oraz masy mięśniowej). W tym samym badaniu zaobserwowano, że iniekcje z Ang II spowodowały spadek poziomu IGF-1 (białko o działaniu anabolicznym, ang. *insulin like growth factor*) zarówno we krwi krążącej, jak i w mięśniach szkieletowych [25]. Z kolei Cisternas i wsp. [26] opisali, że szkodliwy wpływ Ang II na mięśnie szkieletowe (porównano średnicę włókien

mięśniowych oraz siłę mięśni) u myszy jest niwelowany przez Ang-(1-7).

Badania na zwierzętach i hodowlach komórkowych wykazują, że układ RA bierze udział w patogenezie POChP, czyli przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego, jak i zwłóknienia płuc. Te same badania wykazują obiecującą rolę inhibitorów tego układu.

Polimorfizm genów dla KA

W obrębie genu dla KA wyróżnia się 3 genotypy: II, ID, DD, które występują u rasy kaukaskiej z częstością odpowiednio: 25, 50 i 25% [27]. Najwyższą aktywność KA obserwuje się u homozygot DD, jest pośrednia u heterozygot ID i najniższa u pacjentów, będących homozygotami allelu I (II) [27]. Szacuje się, że genotyp DD związany jest z dwukrotnie wyższym ryzykiem rozwinięcia POChP w porównaniu z genotypem II [28]. Ponadto, polimorfizm KA związany jest z nasileniem stanu zapalnego u pacjentów ze stabilną POChP; pacjenci z genotypem DD charakteryzują się wyższym poziomem białka C reaktywnego (CRP) w surowicy w porównaniu do pacjentów z genotypem II [29]. Wyniki metaanalizy z 2016 r. nasuwają odmienne, w stosunku do powyższych, wnioski; sugeruje się, że polimorfizm genów dla KA może być związany z większą podatnością na zachorowanie na POChP u Azjatów, jednak nie ma to znaczenia dla rasy kaukaskiej. Autorzy jednak wskazują na konieczność weryfikacji swoich obserwacji [30].

Badania kliniczne

Inhibitory układu renina-angiotensyna (IKA i sartany) są lekami pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym, jak również w niewydolności serca. Przewlekła obturacyjna choroba płuc współistnieje z wymienionymi chorobami układu krążenia, jak również może prowadzić do prawokomorowej niewydolności serca. Z tych m.in. powodów prowadzone są badania kliniczne, które mają na celu określenie wpływu inhibitorów RAS na przebieg POChP. Wyniki badań klinicznych z użyciem inhibitorów układu RA przedstawione są w tabeli 1.

W 2010 r. Di Marco i wsp. [31] przedstawili badania, w których oceniano wpływ 4-tygodniowej terapii enalaprilem na wydolność oddechowo-krążeniową u pacjentów z POChP. Nie wykazano wpływu badanego leku na tolerancję wysiłku (co zostało określone poprzez stosunek wentylacji minutowej do CO₂ w powietrzu wydychanym oraz zużycie tlenu podczas wysiłku). Zaobserwowano jednak znaczący wzrost saturacji oraz szczytowego poboru tlenu w grupie przyjmującej lek (w porównaniu do grupy placebo). Wyniki tego badania sugerują korzystny wpływ leków z grupy IKA na wydolność oddechowo-krążeniową pod wpływem wysiłku. Badanie przeprowadzone przez Andreas i wsp. [32] obejmuje ocenę wpływu 4-miesięcznej terapii sartanem (irbesartan) na parametry układu oddechowego u pacjentów z POChP. Nie odnotowano jednak zmian w zakresie parametrów spirometrycznych, tj. FEV1, maksymalne

Tabela 1. Podsumowanie badań klinicznych nad wpływem IKA/sartanów na przebieg choroby i śmiertelność wśród pacjentów z POChP.

Table 1. Summary of clinical studies on the impact of IKA / sartans on the course of the disease and mortality in patients with COPD.

Rodzaj badania	Lek	Liczność grup	Wnioski	Referencje
Prospektywne	Enalapril (10 mg, 4 tygodnie)	18 pacjentów łącznie	U pacjentów z POChP IKA mogą poprawiać odpowiedź układu sercowo-naczyniowego na wysiłek u pacjentów z POChP (wzrost saturacji oraz szczytowego poboru tlenu w grupie przyjmującej lek)	[31]
Prospektywne	Irbesartan (150 mg, 4 miesiące)	60 pacjentów łącznie	Brak bezpośredniego wpływu irbesartanu na parametry spirometryczne u pacjentów z POChP	[32]
Prospektywne	IKA, sartany; >90 dni	763 pacjentów – grupa leczona; 965 pacjentów – grupa kontrolna	Terapia IKA/ARB może wpływać korzystnie na przeżywalność pacjentów z ciężkim POChP	[35]
Prospektywne	IKA, sartany; >90 dni	6226 pacjentów łącznie	Stosowanie sartanów (w odróżnieniu od IKA) wpływa korzystnie na przebieg POChP i przeżywalność pacjentów z tą chorobą	[38]
Retrospektywne	IKA/ARB oraz statyny; >90 dni	4711 pacjentów – grupa leczona; 6501 pacjentów – grupa kontrolna	Terapia IKA i statynami zmniejsza śmiertelność pacjentów przyjmowanych do szpitala z zaostrzeniem POChP	[34]
Retrospektywne	IKA, sartany, statyny	Ryzyko sercowo-naczyniowe: niskie: 4907 pacjentów – grupa leczona; 98097 pacjentów – grupa kontrolna; wysokie: 946 pacjentów – grupa leczona; 18774 pacjentów – grupa kontrolna	Korzystny wpływ terapii statynami w połączeniu z IKA/sartanami na przebieg POChP (spadek liczby hospitalizacji, obniżenie wskaźnika śmiertelności)	[36]
Retrospektywne	Sartany	667 pacjentów – grupa leczona; 3664 pacjentów – grupa kontrolna	Wskaźnik śmiertelności u pacjentów z POChP stosujących sartany jest niższy niż u pacjentów nie stosujących leków z tej grupy	[37]

ciśnienie wdechowe, całkowity opór dróg oddechowych. W grupie leczonej wystąpiło jednak obniżenie pojemności całkowitej płuc (TLC, ang. *total lungs capacity*). Kilkumiesięczna terapia irbesartanem skutkowała także spadkiem wartości hematokrytu, parametru, który wzrasta w toku choroby. Autorzy sugerują, że stosowanie sartanów w chorobach układu krążenia, współwystępujących z POChP, może wywołać subtelne zmiany dla przebiegu choroby płuc. Jednak dla lepszego scharakteryzowania i głębszego poznania mechanizmów tych zjawisk wymagane są dalsze badania.

Choroby układu krążenia uznawane są za najbardziej istotne spośród wszystkich chorób współtowarzyszących u pacjentów z POChP, ze względu na ich znaczący wpływ na przeżywalność tych pacjentów [33]. Z tych powodów przeanalizowano wpływ terapii IKA na śmiertelność pacjentów powyżej 65. roku życia hospitalizowanych na skutek zaostrzeń POChP. Wykazano korzystny wpływ terapii IKA na 90-dniową przeżywalność po epizodzie zaostrzenia (OR 0,55; 95% CI, 0,45–0,66) [34]. Podobną tendencję zaobserwowano dla grupy pacjentów z ciężkim POChP wymagających domowego leczenia tlenem i leczonych przez >90 dni IKA lub ARB (HR, 0,90; 95% CI; 0,79–1,04); nie wykazano jednak istotności statystycznej otrzymanych wyników ($P = 0,166$) [35]. Mancini i wsp. [36] przeanalizowali wpływ terapii statynami w połączeniu z IKA lub ARB u pacjentów z wysokim (pacjenci po zabiegu rewaskularyzacji naczyń wieńcowych) i niskim (pacjenci bez przebytego wcześniej zawału mięśnia sercowego) ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wykazano korzystny wpływ badanych leków na przebieg POChP, ich stosowanie doprowadziło do spadku liczby hospitalizacji z powodu zaostrzeń POChP (RR = 0,66; 95% CI; 0,51–0,86) oraz obniżenia wskaźnika śmiertelności pacjentów z powodu choroby układu oddechowego (RR = 0,42; 95% CI; 0,33–0,52) [36].

W 2017 r. opublikowano wyniki badania retrospektywnego nad wpływem sartanów na śmiertelność pacjentów z POChP. Zaobserwowano, że w grupie pacjentów stosujących sartany (766 pacjentów) 8-letnia przeżywalność wynosiła 76% w porównaniu do 71% w grupie pacjentów nie stosujących tej grupy leków (3664 pacjentów). Współczynnik ryzyka względnego śmiertelności pacjentów stosujących ARB wynosił 0,84 (95% CI; 0,66–1,06; $p=0,14$; aHR = 0,63; 95% CI; 0,49–0,8, $p < 0,001$) [37].

W 2018 r. Lai i wsp. [38] opublikowali wyniki badania klinicznego nad wpływem leczenia pacjentów z POChP IKA/ARB na występowanie zapaleń płuc oraz ciężkich zaostrzeń choroby (6226 pacjentów w każdej z grup). Pacjenci włączeni do badania przyjmowali IKA bądź sartany przez co najmniej

90 dni poprzedzające rozpoczęcie obserwacji. Jako ciężkie zaostrzenie POChP zakwalifikowano epizod wymagający hospitalizacji lub wizyty w oddziale pomocy doraźnej. W toku analizy wykazano, że w grupie pacjentów przyjmujących IKA wskaźnik zaostrzeń był wyższy niż w grupie chorych leczonych sartanami (aHR=1,19; CI 1,16–1,21). Podobną zależność odnotowano dla liczby ciężkich zaostrzeń wymagających hospitalizacji (aHR = 1,24; 95% CI; 1,21–1,28). Pacjentów leczonych IKA cechowała wyższa zachorowalność na zapalenia płuc (aHR = 1,20; 95% CI; 1,14–1,26) w porównaniu do grupy stosującej sartany. W toku analizy wykazano także, że pacjentów leczonych IKA cechuje także wyższy wskaźnik śmiertelności (aHR = 1,33; 95% CI; 1,25–1,42). Autorzy badania wskazują, że obserwowane różnice w stosunku do poprzednio przeprowadzonych badań nad wpływem IKA/sartanów na POChP mogą wynikać z wyboru populacji pacjentów do badania lub dodatkowych, korzystnych właściwości sartanów.

W wielu mniejszych badaniach klinicznych nie wykazano korzystnego wpływu modulacji układu RA. Dla przykładu, w jednym z badań na grupie 107 pacjentów z POChP uznano stosowanie IKA/ARB za jeden z czynników niekorzystnych rokowniczo pod względem występowania ciężkich zaostrzeń choroby [39]. Odmienne, w stosunku do poprzednio prowadzonych badań nad wpływem tych grup leków w POChP, otrzymane wyniki tłumaczone są przez autorów błędami metodologicznymi (m.in. zbyt krótki czas obserwacji, brak możliwości oddzielenia wpływu leków na śmiertelność z powodu chorób układu krążenia i POChP). W innym badaniu oceniono, że 12-miesięczna terapia losartanem nie wpłynęła na rozwój nadciśnienia płucnego – ważnego elementu w patogenezie POChP [40].

W wielu spośród analizowanych badań klinicznych opisywany efekt nie jest istotny statystycznie. Może to wynikać z faktu, iż większość wyników pochodzi z badań retrospektywnych, w których trudno jednoznacznie ocenić wpływ inhibitorów układu RA oraz wyodrębnić ich działanie od efektów wywoływanych przez pozostałe leki (jak np. statyny). Czynniki, które istotnie wpływają na trudności w ocenie działania modulatorów RAS w badaniach prospektywnych są różnice w długości stosowania danego leku; część pacjentów przyjmowała lek z danej grupy na długo przed rozpoczęciem obserwacji, podczas gdy inna grupa pacjentów rozpoczęła stosowanie dopiero wraz z początkiem lub niedługo przed rozpoczęciem badania. Kolejnym czynnikiem utrudniającym analizę danych są różnice w obrębie grup pacjentów:

1) pacjenci mogą różnić się w zależności od jednostki chorobowej, z którą się zmagają (dla

przykładu: nadciśnienie tętnicze vs. niewydolność serca);

2) wpływ leków z innych grup (np. statyn czy β -blokerów).

Ostatnim z bardzo ważnych czynników mogących prowadzić do fałszywych wniosków jest brak analizy oraz uwzględnienia wpływu polimorfizmu genów dla enzymu KA. W części z badań uwzględniono wpływ tego czynnika, jednak wciąż nie ustalono, czy jest to istotny parametr w przypadku rasy kaukaskiej.

Podsumowanie

Leczenie nadciśnienia tętniczego, jak i niewydolności serca opiera się, zgodnie z rekomendacjami Towarzystw Naukowych, na stosowaniu inhibitorów RAS. Pacjenci, którzy obok nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca chorują dodatkowo na POChP korzystają również z właściwości inhibitorów RAS.

IKA łagodzi nasilenie zaostrzeń POChP, zmniejszają częstość hospitalizacji oraz wpływają korzystnie na rokowanie. Stosowanie więc inhibitorów układu RA z przyczyn kardiologicznych może wpływać korzystnie nie tylko na zmniejszenie zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale również na przebieg POChP. Rodzi się tylko pytanie, czy IKA mogą być stosowane u pacjentów z POChP bez współistniejących schorzeń układu sercowo-naczyniowego? Potrzebne są dalsze, szerokie badania, aby takie wskazanie do inhibitorów układu RA wprowadzić. Prowadzone są także badania w kierunku stworzenia leków: hamujących powstawanie Ang II, stymulujących przekształcanie Ang II w Ang-(1-7), czy aktywujących szlak KA2/Ang-(1-7)/MasR. Takie narzędzia terapeutyczne mogą okazać się interesujące i cenne w leczeniu POChP zarówno u pacjentów ze współwystępującymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, jak i bez tych chorób.

Praca powstała w ramach działalności statutowej Zakładu Farmakologii i Toksykologii UM w Łodzi (503/5-108-03/503-51-002).

Otrzymano: 2019.04.09 · Zaakceptowano: 2019.04.24

Piśmiennictwo

- Barnes P.J., Celli B.R.: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2019 Jan 6], 33(5): 1165-1185. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407051>.
- Finkelstein J., Cha E., Scharf S.: Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2009 Sep [cited 2019 Jan 19], 4: 337. Available from: <http://www.dovepress.com/chronic-obstructive-pulmonary-disease-as-an-independent-risk-factor-peer-reviewed-article-COPD>.
- Sin D.D., Wu L., Man S.F.P.: The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* [Internet]. 2005 Jun [cited 2019 Jan 19], 127(6): 1952-1959. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947307>.
- Shrikishna D., Astin R., Kemp P.R., Hopkinson N.S.: Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2019 Jan 7], 123(8): 487-498. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22757959>.
- McMurray J.J.V.: Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Jan 21 [cited 2019 Mar 14], 362(3): 228-238. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp0909392>.
- Schaeferberger M., Drexler H., Schieffer E., Swedberg K.: Angiotensin-converting enzyme gene expression in skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* [Internet]. 1998 Sep [cited 2019 Jan 6], 4(3): 185-191. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9754589>.
- Bullock G.R., Steyaert I., Bilbe G., Carey R.M., Kips J., De Paepe B. et al.: Distribution of type-1 and type-2 angiotensin receptors in the normal human lung and in lungs from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histochem Cell Biol* [Internet]. 2001 Feb 22 [cited 2019 Jan 7], 115(2): 117-124. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004180000235>.
- Bader M.: Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems: Targets for Pharmacological Therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2019 Jan 7], 50(1): 439-465. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pharmtox.010909.105610>.
- Passos-Silva D.G., Brandan E., Santos R.A.S.: Angiotensins as therapeutic targets beyond heart disease. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2019 Jan 7], 36(5): 310-320. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25847571>.
- Santos R.A.S., Ferreira A.J., Simões e Silva A.C.: Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. *Exp Physiol* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2019 Jan 16], 93(5): 519-527. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/expphysiol.2008.042002>.
- Shenoy V., Ferreira A.J., Qi Y., Fraga-Silva R.A., Diez-Freire C., Dooies A. et al.: The Angiotensin-Converting Enzyme 2/Angiogenesis-(1-7)/Mas Axis Confers Cardiopulmonary Protection against Lung Fibrosis and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2010 Oct 15 [cited 2019 Jan 16], 182(8): 1065-1072. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200912-1840OC>.
- Kaparianos A., Argyropoulou E.: Local Renin-Angiotensin II Systems, Angiotensin-Converting Enzyme and its Homologue ACE2: Their Potential Role in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, Pulmonary Hypertension and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Curr Med Chem* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2019 Jan 16], 18(23): 3506-15. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=0929-8673&volume=18&issue=23&spage=3506>.
- Jurewicz M., McDermott D.H., Sechler J.M., Tinnkam K., Takakura A., Carpenter C.B. et al.: Human T and natural killer cells possess a functional renin-angiotensin system: further mechanisms of angiotensin II-induced inflammation. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2019 Mar 21], 18(4): 1093-1102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329576>.
- Uhal B.D., Li X., Piasecki C.C., Molina-Molina M.: Angiotensin signalling in pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2019 Jan 16], 44(3): 465-468. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272511003177?via%3DIihub>.
- Uhal B.D., Kim J.K., Li X., Molina-Molina M.: Angiotensin-TGF-beta 1 crosstalk in human idiopathic pulmonary fibrosis: autocrine mechanisms in myofibroblasts and macrophages. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2007 [cited 2019 Apr 2], 13(12): 1247-1256. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504233>.
- Mancini G.B.J., Khalil N.: Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits pulmonary injury. *Clin Invest Med* [Internet]. 2005 Jun [cited 2019 Jan 18], 28(3): 118-126. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16021985>.
- Renzone E.A., Abraham D.J., Howat S., Shi-Wen X., Sestini P., Bou-Gharios G. et al.: Gene expression profiling reveals novel TGF-beta targets in adult lung fibroblasts. *Respir Res* [Internet]. 2004 Dec 30 [cited 2019 Jan 16], 5(1): 24. Available from: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-5-24>.
- Molteni A., Wolfe L., Ward W., Hsin Ts'ao C., Brizio Molteni L., Veno P. et al.: Effect of an Angiotensin II Receptor Blocker and Two Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors on Transforming Growth Factor-beta (TGF-beta) and alpha-Actomyosin (alpha SMA), Important

- Mediators of Radiation-Induced Pneumopathy and Lung Fibrosis. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2019 Jan 16], 13(13): 1307–1316. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=13&issue=13&page=1307>.
19. Otsuka M., Takahashi H., Shiratori M., Chiba H., Abe S.: Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 receptor antagonist. *Thorax* [Internet]. 2004 Jan [cited 2019 Jan 18], 59(1): 31–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694243>.
 20. Rahman I., Adcock I.M.: Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2019 Jan 16], 28(1): 219–242. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816350>.
 21. Szturmowicz M.: [Pulmonary hypertension associated with lung pathology – single or multiple causes?]. *Pneumonol Alergol Pol* [Internet]. 2013 [cited 2019 Mar 16], 81(3): 187–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609424>.
 22. Seeger W., Adir Y., Barberà J.A., Champion H., Coghlan J.G., Cottin V. et al.: Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Dec 24 [cited 2019 Jan 16], 62(25): D109–D116. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713058798?via%3Dihub>.
 23. Man W.D.-C., Hopkinson N.S., Harraf F., Nikolettou D., Polkey M.I., Moxham J.: Abdominal muscle and quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2019 Jan 17], 60(9): 718–722. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923239>.
 24. Riquelme C., Acuña M.J., Torrejón J., Rebolledo D., Cabrera D., Santos R.A. et al.: ACE2 Is Augmented in Dystrophic Skeletal Muscle and Plays a Role in Decreasing Associated Fibrosis. Sampaioles M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Apr 2 [cited 2019 Jan 17], 9(4): e93449. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0093449>.
 25. Song Y.-H., Li Y., Du J., Mitch W.E., Rosenthal N., Delafontaine P.: Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting. *J Clin Invest* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2019 Jan 17], 115(2): 451–458. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15650772>.
 26. Cisternas F., Morales M.G., Meneses C., Simon F., Brandan E., Abrigo J. et al.: Angiotensin-(1–7) decreases skeletal muscle atrophy induced by angiotensin II through a Mas receptor-dependent mechanism. *Clin Sci* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2019 Jan 17], 128(5): 307–319. Available from: <http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20140215>.
 27. Jones A., Woods D.R.: Skeletal muscle RAS and exercise performance. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Jan 6], 35(6): 855–866. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12676172>.
 28. Busquets X., MacFarlane N.G., Heine-Suñer D., Morlá M., Torres-Juan L., Iglesias A. et al.: Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2007 [cited 2019 Jan 17], 2(3): 329–334. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18229571>.
 29. Tkacova R., Joppa P.: Angiotensin-converting enzyme genotype and C-reactive protein in patients with COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2019 Jan 17], 29(4): 816–817. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17400881>.
 30. Kang S.W., Kim S.K., Chung J.-H., Jung H.-J., Kim K.-I., Kim J. et al.: Genetic Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Risk: An Updated Meta-Analysis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016 Oct 18 [cited 2019 Jan 17], 2016: 1–7. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/7636123/>.
 31. Di Marco F., Guazzi M., Vicenzi M., Santus P., Cazzola M., Pappalettera M. et al.: Effect of enalapril on exercise cardiopulmonary performance in chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Jun [cited 2019 Jan 2], 23(3): 159–164. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20096799>.
 32. Andreas S., Herrmann-Lingen C., Raupach T., Lüthje L., Fabricius J.A., Hruska N. et al.: Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2019 Jan 2], 27(5): 972–979. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446313>.
 33. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agustí A.G.: Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2019 Jan 2], 28(6): 1245–1257. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138679>.
 34. Mortensen E.M., Copeland L.A., Pugh M.J.V., Restrepo M.I., de Molina R.M., Nakashima B. et al.: Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res* [Internet]. 2009 Jun 3 [cited 2019 Jan 2], 10(1): 45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493329>.
 35. Ekström M.P., Hermansson A.B., Ström K.E.: Effects of Cardiovascular Drugs on Mortality in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013 Apr 17 [cited 2019 Jan 2], 187(7): 715–720. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201208-1565OC>.
 36. Mancini G.B.J., Etminan M., Zhang B., Levesque L.E., FitzGerald J.M., Brophy J.M.: Reduction of Morbidity and Mortality by Statins, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 Jun 20 [cited 2019 Jan 2], 47(12): 2554–2560. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109706011077?via%3Dihub>.
 37. Paulin P., Maritano Furcada J., Ungaro C.M., Bendelman G., Waisman G.D., Castro H.M. et al.: Effect of angiotensin 2 receptor blockers on chronic obstructive lung disease mortality: A retrospective cohort study. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2019 Jan 17], 44: 78–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094553917300822?via%3Dihub>.
 38. Lai C.-C., Wang Y.-H., Wang C.-Y., Wang H.-C., Yu C.-J., Chen L.: Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the risk of pneumonia and severe exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2018 Mar 8 [cited 2018 Dec 22], Volume 13: 867–874. Available from: <https://www.dovepress.com/comparative-effects-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-an-peer-reviewed-article-COPD>.
 39. Ozyilmaz E., Kokturk N., Tekstut G., Tatlicioglu T.: Unsuspected risk factors of frequent exacerbations requiring hospital admission in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2019 Jan 18], 67(7): 691–697. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijcp.12150>.
 40. Morrell N.W., Higham M.A., Phillips P.G., Shakur B.H., Robinson P.J., Beddoes R.J.: Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2019 Jan 18], 6(1): 88. Available from: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-6-88>.