

Raționalitatea utilizării inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron la pacienții cu patologie cardiovasculară și oftalmică

Andrei Bacinschi

Catedra Farmacologie și Farmacie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este una dintre cele mai vechi și mai studiate cascade de peptide și reprezintă un sistem complex cu o gamă variată de efecte la nivelul întregului organism și a organelor. Au fost identificate mai multe peptide, enzime și receptori, determinând evidențierea a două axe centrale: ACE1-Ang II-AT1R și ACE2-Ang (1-7) -MasR, iar dezechilibrele cronice ale acestor axe principale pot fi responsabile de evenimente patologice la nivel renal, cardiovascular, și ocular (fig.1).

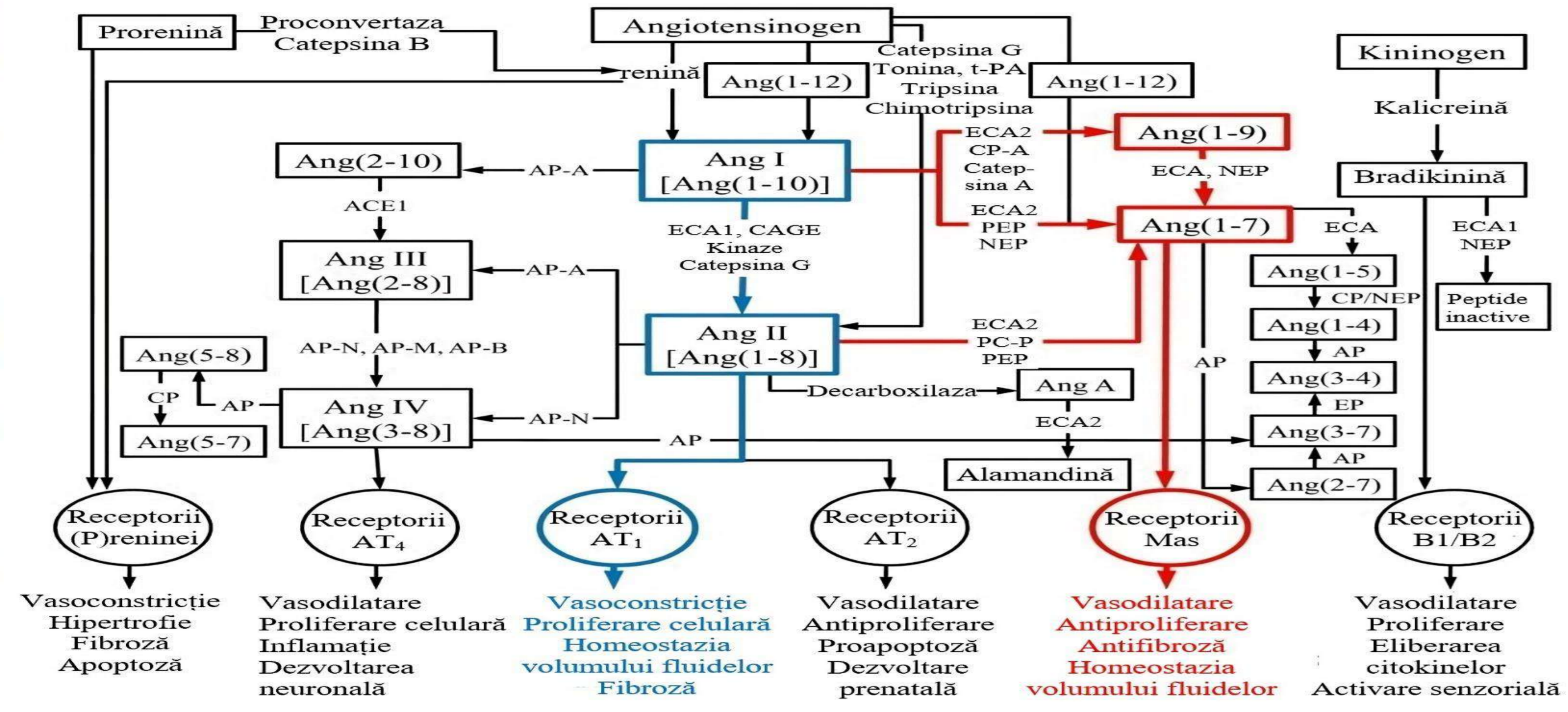


Figura 1. Sistemul Renină-Angiotensină (după Holappa M. et al., 2017).

Scopul lucrării. S-au analizat și sistematizat particularitățile sistemului renină-angiotensină în structurile oculare și rolul lor în patologii oftalmice, precum și posibilitățile de influență a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și blocanților receptorilor angiotensinici asupra parametrilor sistemului renină-angiotensină ocular.

Materiale și metode. S-au selectat și analizat sursele bibliografice din baza de date PubMed după cuvintele-cheie “renin-angiotensin system”, “ophthalmic pathology”, “diabetic retinopathy”, “macular degeneration”, “uveitis”, “cataracts”, “glaucoma”, “angiotensin-converting enzyme”, “angiotensin receptor blockers”. S-au specificat particularitățile de influență a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și blocanților receptorilor angiotensinici asupra parametrilor sistemului renină-angiotensină ocular.

Rezultate. S-a evidențiat că, concomitent cu sistemul renină-angiotensină (SRA) sistemic, persistă și cel local în diferite țesuturi extrarenale, inclusiv oculare. Prezența și rolul funcțional al componentelor SRA, inclusiv prorenină, renină, enzima de conversie a angiotensinei (ECA), angiotensinogen, angiotensină-II (Ang-II), pro-receptor renină (RPR) și angiotensin-1 receptor (AT1R) în ochi au fost stabilite la mai multe specii (tab. 1). SRA local joacă un rol important în reglarea proceselor fiziologice oculare și în patogeneza afecțiunilor oculare, precum retinopatia diabetică, glaucom, degenerare maculară legată de vârstă, uveită și cataractă. Concomitent s-a estimat, că preparatele cu influență asupra SRA pot manifesta efecte benefice în managementul terapeutic al unor astfel de afecțiuni oculare (tab.2). Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanțele receptorilor angiotensinici au demonstrat efecte benefice în retinopatia diabetică și degenerarea maculară de vârstă prin reducerea proceselor proliferative, inflamatoare, oxidative și de angiogeneză. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei au diminuat progresarea cataractei prin potențarea sistemului antioxidant și corecția dezechilibrului electrolic. Blocanțele receptorilor angiotensinici în uveită au manifestat efecte antiinflamatoare și protectoare față de substanțele toxice. Grupele de preparate cercetate s-au dovedit efective în micșorarea presiunii intraoculare prin diminuarea formării umorii apoase, creșterea fluxului uveoscleral, activarea enzimei de conversie a angiotensinei 2 și reducerea căii de semnalizare a MAS receptorului.

Tabelul 1. Componentele sistemului renină-angiotensină din conjunctiva bulbară, corneea, placa trabeculară, umoarea apoasă, iris, corpul ciliar și epiteliu ciliar nepigmentat, corpul vitros, discul nervului optic și sclera (după Holappa M. et al., 2017).

Componenta SRA	Corneea	Conjunctiva bulbară	Placa trabeculară	Umoarea apoasă	Iris	Corpul ciliar/NPE	Corpul vitros	Discul nervului optic	Sclera
Prorenina	X	X		X	X	X	X		X
Renina	X	X			X	X	X		X
AGT	X	X		X	X	X	X		X
ECA1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECA2				X					
Ang I				X	X	X	X		
Ang II	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ang (1-7)			X	X		X			
RPR	X	X			X	X			X
AT, subtipul necunoscut					X	X			
AT1R	X	X			X	X		X	
AT2R					X	X		X	
AT4R									
MasR	X		X			X			

Notă: ECA-1, -2: enzima de conversie a angiotensinei -1,-2; AGT: Angiotensinogen; Ang I, -II: Angiotensina I, -II; Ang(1-7): Angiotensin (1-7); AT1R, -2R, -4R: receptorii Angiotensin II tip 1, 2, 4; MasR: Mas receptor; NPE: epitelul ciliar nepigmentat; RPR: (pro)renin receptor; SRA: sistemul renină-angiotensină.

Tabelul 2. Căile de semnalizare a sistemului renină-angiotensină (SRA) în afecțiuni oculare (Choudhary R., 2017).

Maladia	SRA căile de semnalizare	Modulatorii SRA
Retinopatia diabetică	Semnalizarea AT1R și RPR potențează acțiunea angiogenă și inflamatoare în ochi.	IECA protejează retinopatia diabetică prin reducerea expresiei excesive de VEGF în retină. BR AT1 protejează retinopatia diabetică prin reducerea răspunsului inflamator și a stresului oxidativ din ochi. BRPR elimină acțiunea angiogenă a moleculelor de semnalizare ERK. IECA 2 protejează moartea celulelor ganglionului retinian.
Glaucom	Semnalizarea AT1R reglează formarea de umoare apoasă, secreția, fluxul uveoscleral și PIO.	IECA reduc PIO prin reducerea formării apoase a umorului și creșterea fluxului uveoscleral. BR AT1 reduc PIO prin creșterea fluxului uveoscleral. Ang (1-7) reduce PIO prin calea de semnalizare a receptorului Mas. Activarea ECA 2 reduce PIO.
Degenerarea maculară de vârstă	Semnalizarea Mas receptorului, reduce PIO.	IECA, BR AT1 și BRPR previn progresia neo-vascularizării coroidale prin suprimarea răspunsului inflamator al semnalizării SRA.
Uveita	Semnalizarea AT1R și RPR potențează degenerarea maculară în ochi.	BR AT1 și BRPR reglează expresia moleculelor inflamatoare. Activarea ECA2 protejează uveita indusă de endotoxină.
Cataracta	Semnalizarea AT1R și RPR potențează inflamația oculară.	IECA împiedică evoluția cataractei prin refacerea sistemului de apărare antioxidantă și dezechilibrul ionic.

Notă: ECA2: enzima de conversie a angiotensinei tip 2; IECA: inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei; Ang (1-7): angiotensină (1-7); AT1R: receptor tip 1 al angiotensinei II; BRAT1: blocanțele receptorilor tip 1 angiotensină II; PIO: presiune intraoculară; RPR: receptor prorenină; (P) BRPR: blocanțele receptorilor proreninei; SRA: sistem renină-angiotensină; VEGF: factor vascular de creștere endotelială