

ОРГАННА ПРОТЕКЦИЯ С АСЕ-ИНХИБИТОРИ

Доц. Добромир Гочев

ВМА, Клиника по кардиология

През последните 10-15 години множество експериментални и клинични проучвания показваха, че атеросклерозата и рисковите фактори за нея, като артериална хипертония (АХ), дислипидемия, диабет, тютюнопушене и др., са резултат на оксидативен стрес, възпаление, ендотелна дисфункция. Това води до нарушен баланс на азотен оксид (NO), **промяна в активността на локалните медиатори**, повишени нива на тъканния ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ) и съответно повишена активност на ангиотензин II. **Тази патогенетична каскада води в крайна сметка до съдов спазъм, дестабилизация на атеросклеротичната плака, тромбоза, съдови лезии и ремоделиране (1).**

Инхибицията на АСЕ и съответно блокирането на продукцията на ангиотензин II (ang II) може да редуцира съдовия оксидативен стрес и да модифицира и атенюира процесите на атеросклероза, понижавайки активността на съдовите оксидативни ензимни системи, като напр. **NADPH оксидаза. От друга страна АСЕ-инхибицията възстановява активността на ендогенната съдова антиоксидантна ензимна система eSOD при пациенти с коронарна болест на сърцето (КБС) (2).**

Следователно АСЕ-инхибиторите могат да имат кардио- и съдовопротективни ефекти, намалявайки активността на тъканния АСЕ и съответно ангиотензин II. Индиректно доказателство за това е, че те са единственият клас медикаменти, показани за лечение на всички т.н. клинично свързани заболявания съгласно JNC 7 (3).

АСЕ-ИНХИБИЦИЯ И КАРДИОПРОТЕКЦИЯ ПРИ АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНΙΑ

Какви са възможните механизми за позитивни ефекти на АСЕ-инхибиторите при АХ?(4)

- Намаляват нивото на циркулиращия Ang II, което води до **вазодилатация** – основен ефект
- Намаляват активността на тъканния АСЕ в съдовите клетки
- Водят до моделиране и **down regulation на адренергичната активност** – в частност намаляват освобождаването на норепинефрин от крайните неврони
- Намаляват освобождаването на ендотелин от съдовия ендотел и по този начин намаляват вазоконстрикцията
- Повишават образуването на вазодилататори като брадикинин, простагландини и др.
- Увеличават бъбречния кръвоток, което води до увеличаване на натриурезата; намаляват освобождаването на алдостерон
- Играят важна роля при артериална хипертония и повишена инсулинова резистентност (основни компоненти на метаболитния синдром): инсулинът има положителен ефект върху задръжката на Na и стимулира съдовите AT₁-рецептори.

През последните години се натрупаха достатъчно клинични доказателства за позитивните ефекти на АСЕ-инхибиторите при АХ. Един мета-анализ на плацебо-контролирани проучвания с АСЕ-инхибитори при АХ показва редукция на честотата на мозъчния инсулт с 30%, на КБС с 20% и на големите сърдечно-съдови събития с 21% (5). Това се отнася както до пациентите със систолно-диастолна хипертония, така и до тези с изолирана систолна хипертония, чийто относителен дял непрекъснато расте (6).

Освен това вече има и доказателства за антиишемичен и протективен ефект на АСЕ-инхибиторите извън и независимо от контрола на АН. Проучванията **HOPE** и **EUROPA** **показаха достоверна редукция на смъртността и сърдечно-съдовите инциденти независимо от малкото понижение на АН** (7).

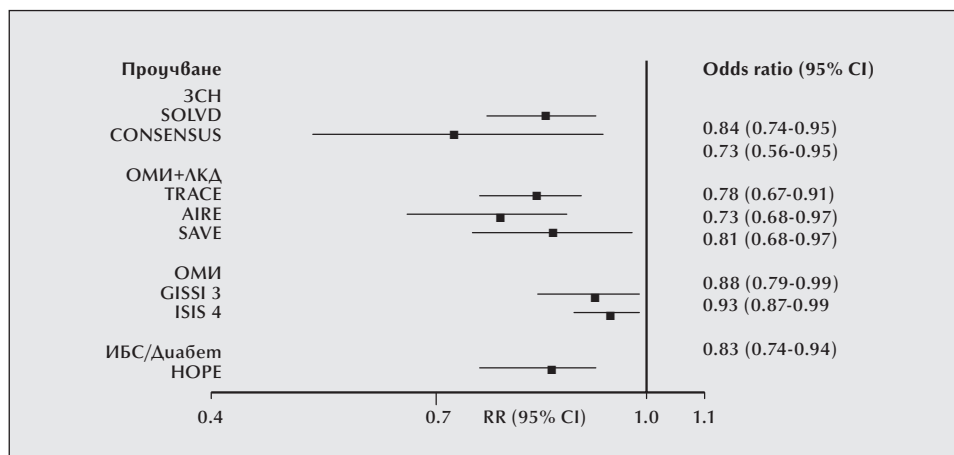
АСЕ-ИНХИБИТОРИ И ЗАСТОЙНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

АСЕ-инхибиторите са в първата линия на лечение при всички пациенти с АК дисфункция (клас I A). **Основания за това са:**

- Увеличават екскрецията на Na в резултат на увеличения бъбречен кръвоток; намаляват продукцията на алдостерон и АДХ
- Водят до коронарна, бъбречна и периферна вазодилатация – в резултат на намалената продукция на Ang II
- Имат антиремоделиращ ефект чрез промяна на баланса между про-пролиферативните и про-апоптозните свойства на Ang II (8).

SOLVD е едно от първите проучвания, доказващи положителните ефекти на АСЕ-инхибиторите при сърдечна недостатъчност (СН) (9). В рамките със симптомна СН е налице достоверна редукция на смъртността в края на 48 месеца (RR 16%; $p=0.0036$). **Няма разлика в смъртността в рамките с асимптомна СН (ФИ<45%), но при дългосрочното проследяване на тези пациенти (средно след 11.3 години) е установено също достоверно понижение на смъртността (50.9% в групата с Enalapril срещу 56.4% в плацебо-групата). Същата тенденция е установена и по отношение на комбинирания показател смъртност и хоспитализации за СН.**

Един мета-анализ на кумулативните резултати от основните проучвания, в които една от главните цели е била оценка на смъртността при пациенти със СН и новопоявила се или влошена СН, доказва водещата роля на АСЕ-инхибиторите в лечебните схеми на СН (8).



АСЕ-ИНХИБИТОРИ СЛЕД ОСТЪР МИОКАРДЕН ИНФАРКТ. КАКВИ СА ОСНОВАНИЯТА ЗА РАННО ПРИЛОЖЕНИЕ НА АСЕ-ИНХИБИТОРИТЕ СЛЕД ОМИ?

Регулация на риска от нови исхемични прояви

- Регулиране на нервно-ендокринната активност
- Атенюиране на сърдечното ремоделиране
- Увеличаване на преживяемостта

Клиничните проучвания за оценка на ефективността на АСЕ-инхибиторите след ОМИ се делят условно на две групи:

1. Неселективни проучвания – при тях лечението с АСЕ-инхибитор е стартирало в първите 24 часа след инцидента независимо от рисковия профил; относително къс срок на проследяване.
2. Селективни проучвания – начало на прилагането на АСЕ-инхибитор след 48 час само при пациенти с висок риск; дълъг период на проследяване.

В табл.1 са представени основните неселективни проучвания (4). С изключение на **CONSENSUS II (то е прекратено прегварително поради по-високата смъртност в групата с АСЕ-инхибитор, най-вероятно поради i.v. приложение на Enalapril и по-високия процент на неконтролирани хипотонии)** при **ISIS-4, GISSI-3 и SMILE са отчетени позитивни ефекти на АСЕ-инхибиторите по отношение на смъртността след ОМИ.**

	CONSENSUS-II	ISIS-4	GISSI-3	SMILE
Общ брой	3,044	27,442	9,435	1,556
АСЕ-I	Enalapril i.v. 2x20 mg	Captopril 2x50 mg	Lisinopril 2.5-5-10 mg	Zofenopril 7.5-2x30mg
Продължителност	41 до 180 дни	28 дни	42 дни	6 седм. → 48-седмично проследяване
Популация	ОМИ-до 24 час	ОМИ-до 24 час	ОМИ-до 24 час	ОМИ-до 24 час без ТЛ
Смъртност (↓ на риска)	10% ↑	9% ↓ 35 ден (p=0.04)	12% ↓ 6 сег (p=0.03)	29% ↓ (p=0.011)
Смъртност (абс.%)	0.8 ↑	0.46 ↓ на 35 ден	0.88 ↓ на 6 сегм.	4.1 ↓ за 1 г.

Табл. 1.

В един мета-анализ на **ACE Inhibitors AMI Collaborative Group** при повече от 100 000 пациенти е намерен по-нисък процент на ранната смъртност (на 30 ден) и необходимостта от хоспитализации за ЗСН. Това е основно за сметка на пациентите с висок риск (със СН, преден МИ) – 10 спасени живота на 1000 пациенти за 4-6 седмици. При пациентите с нисък риск (без СН, долен МИ) не е установена достоверна разлика. От всички 239 спасени живота 200 се падат през първата седмица след ОМИ. Въз основа на този анализ са направени следните изводи:

- Ранното приложение на АСЕ-I при ОМИ има положителен ефект само при групи с висок риск
- Ниска начална доза с постепенно титриране за 48 ч. при контрол на RR и бъбречна функция
- Не трябва да се прилага i.v. **Enalapril (10)**.

Селективните проучвания (**SAVE, AIRE и TRACE**), при които съответният АСЕ-инхибитор е даван само при пациенти с висок риск, показват много добри резултати.

Метаанализът на тези три проучвания показва сигнификантно намаление на общата смъртност (23.4% срещу 29.1%; OR: 0.74 (0.66-0.83); NNT=18 на края на 4 година. Подобни са резултатите и за смъртността и сърдечно-съдовите събития

(рехоспитализации за СН – 11.9% срещу 15.5%; OR: 0.73; реинфаркт – 10.8% срещу 13.2%; OR: 0.80; смърт/реинфаркт или рехоспитализация за СН – OR:0.75) (11)

На базата на тези убедителни клинични доказателства през м. август 2004 г. беше публикувано експертното становище на ESC за приложение на ACE-инхибитори след ОМИ:

ОМИ – първи 24 часа:

- Висок риск (СН, ЛКД, голям инфаркт, липса на реперфузия) клас I A
- Всички пациенти с ОМИ клас IIa A

ОМИ след 24 часа, състояние след МИ:

- Прояви на СН или асимптомна ЛКД (ФИ < 45%) клас I A
- Други рискови фактори, вкл. диабет клас I A (12)

АСЕ-ИНХИБИТОРИ И ХРОНИЧНА ИСХЕМИЯ

Защо прогължителната АСЕ-инхибиция редуцира проявите на исхемия?

Няколко са основанията за това:

- Има генетична връзка между PАС и ИБС. PАС взема активно участие в регулацията на коронарната вазомоторика
- АСЕ-инхибицията има кардиопротективни “цикулаторни” ефекти: хемодинамичен, нервно-ендокринен, антитромботичен
- АСЕ-инхибицията има кардиопротективни “тъканни” ефекти: антипролиферативен, антиатерогенен, поддържащ ендотелната функция (13).

Доказателства за тези твърдения дадоха две големи проучвания: HOPE и EUROPA.

В HOPE лечението с Ramipril води до 21% относителна редукция на комбинирания риск от МИ, инсулт и СС-смърт в сравнение с плацебо (RR 0.78; p<0.001). При подгруповия анализ е налице сигнификантно намаляване на всички сърдечно-съдови събития, заложили за оценка, в групата с Ramipril (14).

EUROPA е второто проучване, което потвърди тези заключения. При него относителната редукция на риска от сърдечно-съдова смърт, МИ и сърдечен арест е 20% в полза на Perindopril (p=0.0003) Позитивните ефекти на Perindopril се отнасят и до почти всички други сърдечно-съдови събития, включени за анализ (15).

Интересни са данните от сравнителния анализ на двете проучвания. Пациентите от HOPE са високорискови, на възраст над 55 години, със сърдечно-съдово заболяване или диабет и поне още един сърдечно-съдов рисков фактор. В EUROPA 1/3 от пациентите са на възраст под 55 години, малко са с диабет и АХ и много използват и други сърдечно-съдови медикаменти. Средното понижаване на АН и в двете проучвания е малко (5/2 mmHg в EUROPA и 3/1 mmHg в HOPE). Независимо от всичко това и в двете проучвания е постигната значителна редукция на риска от МИ и сърдечно-съдова смърт (съотв. 20% и 21%) (табл. 2) (14).

	EUROPA	HOPE
Профил на пациентите	с по-нисък риск от HOPE	с висок риск
АСЕ-I	Perindopril	Ramipril
Средно понижаване на RR	5/2 mmHg	3/1 mmHg
Среден проследяващ период	4.2 години	4.5 години
Смъртност в плацебо-групата	7%	12%
СС-смъртност	4%	8%
Q-МИ	2%	3%
Честота на МИ и СС-смърт	20%↓	21%↓

Табл. 2.

Следователно може да се направи следното обобщение:

Освен хемодинамични и антихипертензивни ефекти, АСЕ-инхибицията води до забавяне на прогресията на атеросклерозата и/или стабилизация на атеросклеротичната плака

Тези позитивни ефекти на АСЕ-I **водят до сърдечна и съдова протекция.**

В заключение, пред нас продължават да стоят три ключови въпроса:

- Коя стратегия да се използва за първична и вторична превенция на сърдечно-съдовите заболявания?
- Коя стратегия да се използва за лечение след миокарден инфаркт?
- Коя стратегия да се използва за лечение на сърдечната недостатъчност?

Вече има достатъчно клинични доказателства, че АСЕ-инхибиторите играят централна роля и трябва да бъдат в първата линия на лечебните схеми.

Крайните отговори на тези въпроси са все още отворени в очакване на нови доказателства.

КНИГОПИС

1. Dzau VJ. *Hypertension* 2001;37,1047-52
2. Landmesser U. *EHJ*,2003,5,suppl.A;A3-A7
3. The Seventh Report of JNC, 2003
4. L.Opie.ACE inhibitors.1999;III Ed.45
5. Neal B.et al. *Lancet*,2000;356,1955-64
6. ESC Guidelines for Management of Hypertension, 2003
7. McInnes G. *J of Hypertension*,2005;23;suppl.1;S3-S8
8. Ferrari R.*Dialogues CV Med*.2004;9;71-89
9. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:685-91
10. ACE-I MI Collaborative Group. *Circulation* 1998;97:2202-12
11. Flather MD et al. *Lancet*. 2000;355:1575-1581
12. The Task Force on ACE-I of the ESC. *EHJ*,August 2004;25:1454-70
13. In:ACE inhibition and IHD.2004;II Ed;18
14. In:ACE inhibition and IHD.2004;II Ed;52
15. The EUROPA Investigators. *Lancet* 2003;362;762-8