

# Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим в съвременното лечение на артериалната хипертония

**Проф. Д-р. Светла Торбова, ДМ**

*Ръководител кардиологична клиника - ТМИ*

*Член на Американското дружество по артериална хипертония и на Френското дружество по артериална хипертония; Член на Борда на Българска*

*лига по хипертония и на Българска липидна лига; Ръководител на работна група към Дружеството на кардиолозите в България и член на работната група към Европейското кардиологично дружество по профилактична кардиология.*

Артериалната хипертония е най-масовото заболяване на съвременността и най-често индикира предписването на медикаменти в клиничната практика. Антихипертензивното лечение направи съществен прозрес в последните десетилетия. Еволюцията на съвременното антихипертензивно лечение се фокусира върху индивидуализирания подход и върху възможността за най-точен избор на антихипертензивен медикамент, съобразен с отделните потребности на пациента и със специфичните ефекти на медикамента.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибиторите) са въведени в клиничната практика от началото на 80-те години. Приложението им за антихипертензивно лечение показва тенденция за постоянно нарастване на гела им за сметка на ограничаване на индикациите, респективно гела на конвенционалните антихипертензивни медикаменти. Това нарастване може да се свърже от една страна с разширената съвременна дефиниция на артериалната хипертония и от друга с доказателствата за специфични благоприятни ефекти на АСЕ инхибиторите върху тъканната ренин-ангиотензинова система, съответно върху съдовете и жизнено важните органи.

Нова дефиниция на артериалната хипертония бе представена в Президентската лекция на J. Sohn на 17-тата научна среща на Международното дружество по хипертония, 7-11.VI 1998 г в Амстердам. Посочва се, че **артериалната хипертония е системно органно заболяване, което засяга артериалните съдове и сърцето. Нарушенията включват ендотелна дисфункция, редукция на артериалния елас-**

**тицитет, промени в дебелината на съдовата стена и в отношението лумен/дебелина на стената.** Съвременната дефиниция на хипертонията трябва да се разшири и да отрази нарушената функция и структура на артериалните съдове, което опеределя предразположението към атеросклероза.

Усилията на лекарите трябва да се насочат към биологичните процеси в съдовете и сърцето. Заболяването трябва да се открие рано, лечението да се започне рано, за да се предотврати прогресирането на първичните промени в съдовете и сърцето.

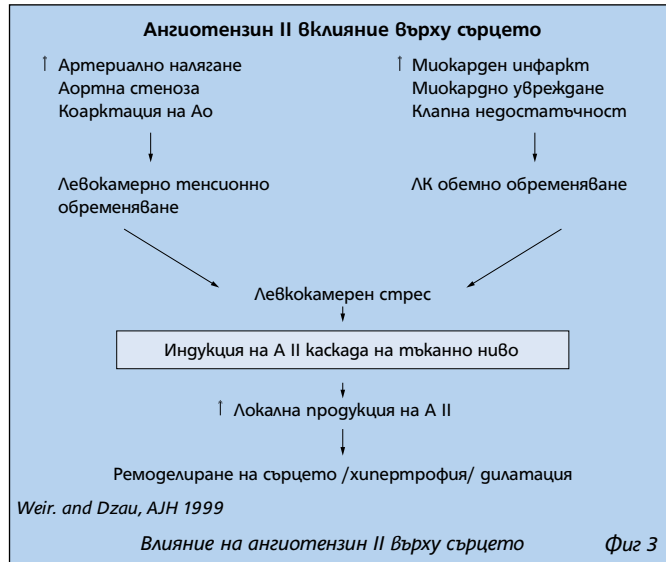
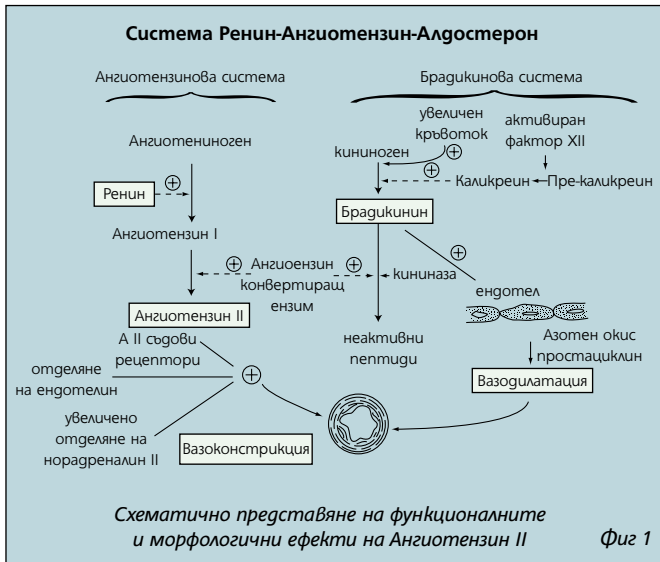
**М.А.Weber (1999 г) дава следната характеристика на хипертоничния синдром:**

1. Повишено артериално налягане
2. Дислипидемия
3. Инсулинова резистентност
4. Андрогенен тип затлъстяване
5. Ранни промени в бъбречните функционални резерви; микроалбуминурия
6. Повишена активност на съдовите коагулационни фактори
7. Редуциран артериален камплайнс
8. Хипертрофия и нарушена диастолна функция на лявата камера.

Ангиотензин II (А II) е пептиден хормон, който се синтезира системно в ренин-ангиотензиноген каскадата и играе централна роля в регулацията на артериалното налягане.

Функционалните и морфологични ефекти на А II са представени на фиг 1 (L.H.Оrie, 1994)

Ренин-ангиотензин-алдостероновата система



(РААС) има съществен принос в регулацията на артериалното налягане. Хроничната продукция на AII може да доведе до промяна в структурата и ремоделиране в съдовете, сърцето и бъбреците (V. Dzau, 1997).

Освен класически известната циркулираща РААС, много съществена е ролята на автокринната и паракринна продукция на AII за стимулиране на структурните промени и ремоделирането на съдовете.

Ангиотензин II подобно на алфа агонистите и механичното разтягане (stretch) може да стимулира сигнала за растеж на гладкомускулни клетки.

Както при тензионно, така и при обемно обременяване на сърцето, синтеза на AII се повишава, в резултат на което лявата камера хипер-

трофира, а в последствие настъпва систолна дисфункция.

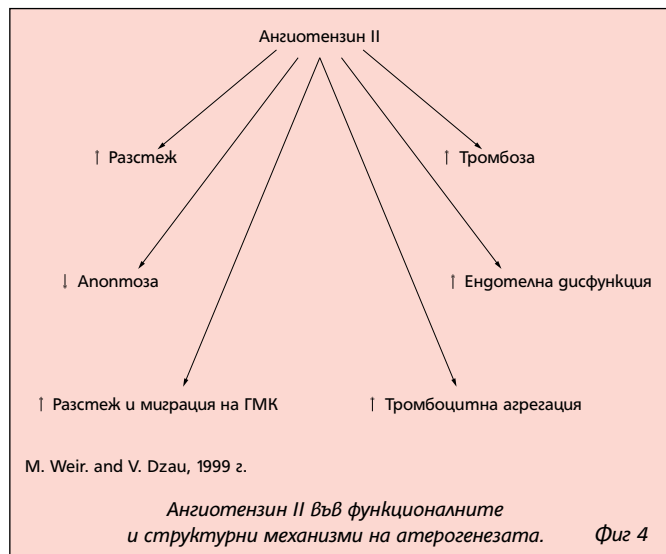
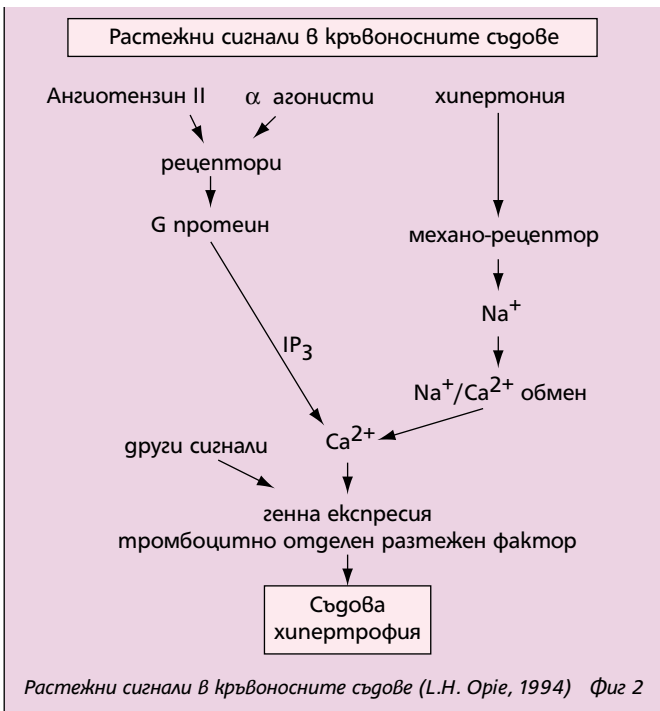
Ангиотензин II стимулира функционалните и структурни механизми на атерогенезата, както е посочено на фиг 4.

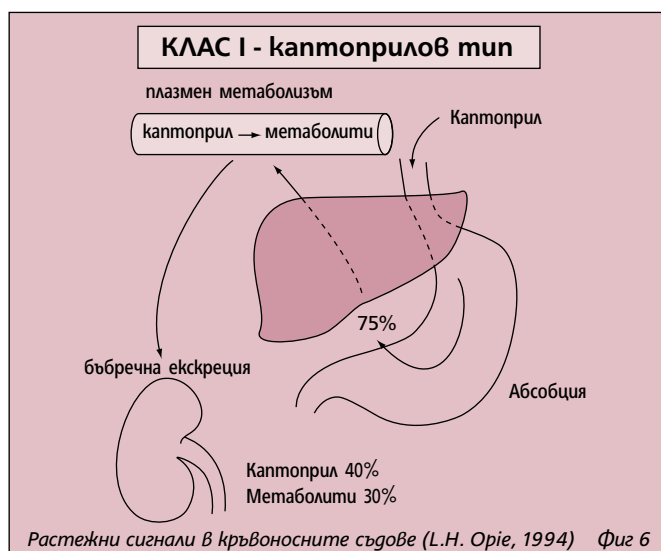
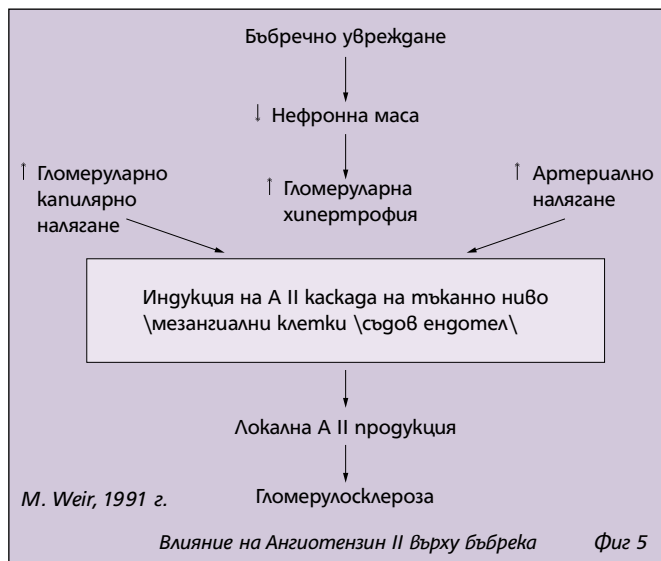
Има множество хипотези за участието на A II в патогенезата на артериалната хипертония. A II стимулира растежа и миграцията на гладкомускулните клетки (ГМК), активира макрофагите и формирането на атеросклеротичната плака.

Влиянието на A II върху бъбреците е посочено на фиг 5.

Съвременното становище на водещите хипертензолози, според което ренин-ангиотензин-алдостероновата система е специфична цел на антихипертензивното лечение на 2000-та година, е мотивирано от многопосочните ефекти на A II.

Ефектите на РААС се подтискат от 3 групи антихипертензивни медикаменти: бета-блокери, АСЕ инхибитори и инхибитори на A II T1 рецепторите.





### Химическа класификация на ACE инхибиторите

1. Sulfhydryl - съдържащи инхибитори
  - Каптоприл
3. Nonsulfhydryl - съдържащи инхибитори
  - Еналаприл
  - Лизиноприл
  - Беназеприл
  - Квинаприл
  - Трандолаприл
  - Рамиприл
  - Периндоприл
  - Цилазаприл
5. Phosphoryl - съдържащи инхибитори
  - Фозиноприл

### Фармакокинетична класификация на ACE инхибиторите

От фармакологична гледна точка ACE инхиби-

торите се класифицират в 3 групи:

#### I КЛАС ACE ИНХИБИТОРИ (фигура 6)

##### Каптоприлов тип

Каптоприлът е активен както като каптоприл така и като метаболит. 75% се абсорбира в стомаха и се излъчва през бъбрека като капторил в 40% и метаболит в 30%.

#### II КЛАС ACE ИНХИБИТОРИ (фигура 7)

ACE инхибиторите са с активни производни на основните молекули.

##### Клас II - pro-drugs

В тази група са: Benazepril

Cilazapril

Delapril

Enalapril

Perindopril

Quinapril

Ramipril

Trandolapril

Те стават активни след ензимна конверсия в черния дроб. Активните диацидни форми навлизат в кръвоносните съдове, от където се елиминират главно през бъбрека.

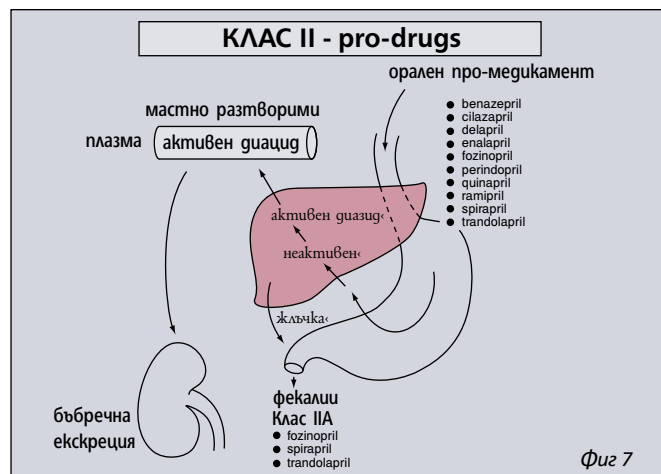
Клас II A - Trandolapril се излъчва в 75% и с фекалиите.

#### III КЛАС - НЕМЕТАБОЛИЗИРАНИ. (фигура 8)

Представител на тази група е Lisinopril. Той се абсорбира в 30-40% през стомаха, метаболизира се в черния дроб и преминава в съдовете (водно-разтворим). Непроменени 30% се екскретират през бъбрека. 55% от приетата перорална доза се излъчва неабсорбирана с фекалиите.

### Антихипертензивни механизми на ACE инхибиторите

1. Понижават циркулиращото ниво на АII, чрез което отстраняват директния му вазоактивен ефект.
2. Атенюират тъканната и съдовата ренин-ангиотензинова система.
3. Понижават алдостероновата секреция, с кое-



мо могат да причинят натриуреза или поне да не допуснат реактивна задръжка на Na след понижаване на артериалното налягане.

4. Повишават бъбречния кръвоток.
5. Понижават освобождаването на норадреналин от терминалните неврони.
6. Потискат ендогенната секреция на ендотелина.
7. Подобряват ендотелната дисфункция.
8. Стимулират продукцията на вазодилаторни простагландини и кинини.
9. Стимулират продукцията на NO/азотен окис/(кинините).
10. Подобряват благоприятно инсулиновата чувствителност (кинините).

АСЕ инхибиторите се прилагат за лечение на артериалната хипертония, конгестивната сърдечна недостатъчност, постинфарктната левокамерна дисфункция и диабетната нефропатия.

АСЕ инхибиторите в индивидуализирания подход на антихипертензивното лечение. **JNC, VI 1998 г**

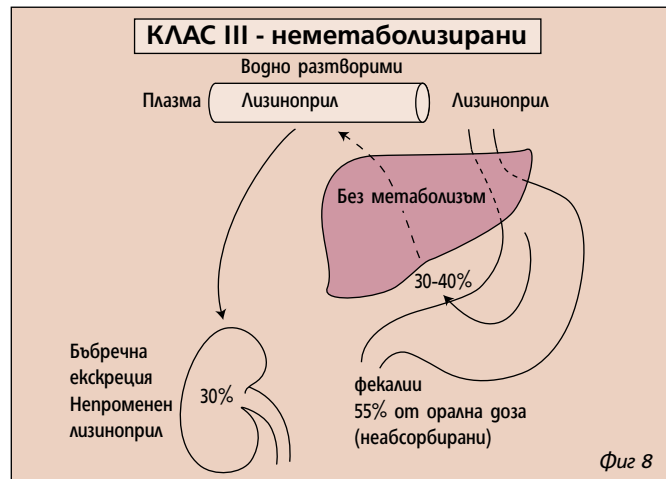
Задължителни индикации:

1. Захарен диабет (тип 1) с протеинурия.
2. Сърдечна недостатъчност + диуретици.  
Препоръчително прилагане, с оглед благоприятния ефект при съпътстващи заболявания:
1. Захарен диабет (тип 1 и 2) с протеинурия + калциеви антагонисти.
2. Захарен диабет тип 2 + ниски дози диуретици.
3. Бъбречна недостатъчност (внимание при реновазална хипертония и серумен креатинин > 3 mg/dl).

Индикации за прилагане на АСЕ инхибиторите

1. Артериална хипертония - терапия
  - а) Осигуряването на оптимално качество на живот е определящ принцип на лечението с необходимост от:
    - висок физически капацитет
    - висока интелектуална активност
    - оптимална сексуална функция.
  - б) поддържане на нормален метаболитен статус е водещ принцип със следните цели:
    - недопускане инсулинова резистентност
    - ненамесване в контрола на диабета
    - осигуряване неутрален ефект върху липидите.
  - в) заболяване на артериите:
    - загуба на аортен еластичитет
    - периферно съдови заболявания.
  - г) левокамерна хипертрофия.
2. Конгестивна сърдечна недостатъчност.
3. Постинфарктна левокамерна дисфункция.
4. Диабетна нефропатия (с или без артериална хипертония).

АСЕ инхибиторите имат множество съдово протективни ефекти, най-съществените от които са антипролиферативен, антиатерогенен,



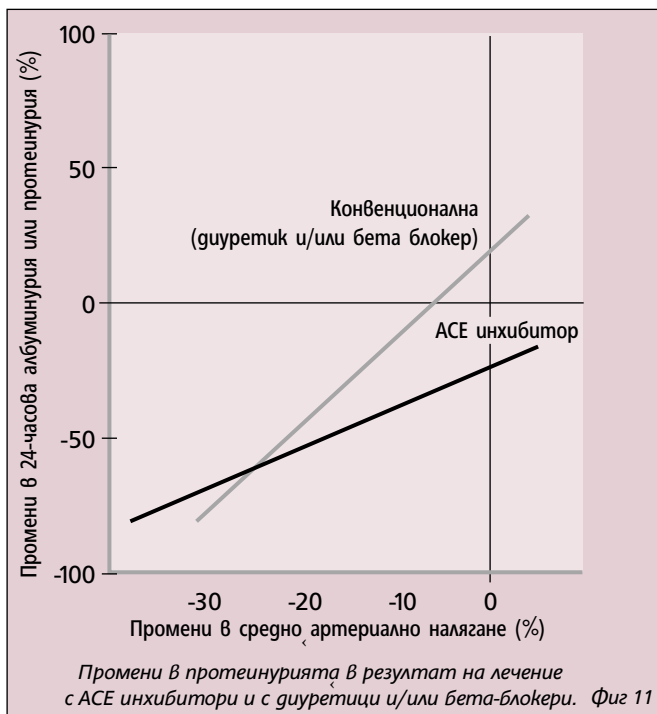
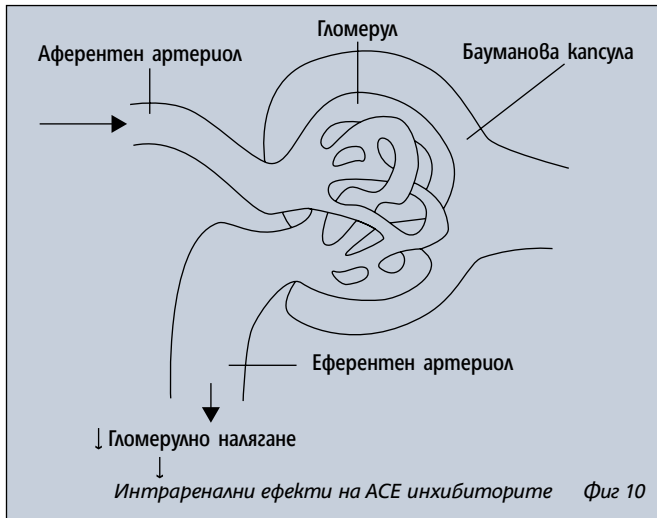
антитромботичен. АСЕ инхибиторите възстановяват нарушената ендотелна функция, подобряват съдовия къмплаянс и имат венодилатативен ефект, благоприятен при комбинация с калциеви антагонисти върху отока на глезените.

АСЕ инхибиторите могат да модулират или да потиснат процесите на атерогенеза, както е посочено на фиг 9.

В допълнение на вече посочените ефекти, АСЕ инхибиторите понижават артериалното налягане, което води до регресия на левокамерната хипертрофия.

Редица проучвания, включително метаанализи и проспективни продължителни, показват, че от всички групи антихипертензивни медикаменти АСЕ инхибиторите водят до най-висок процент регресия на левокамерната хипертрофия.

АСЕ инхибиторите имат благоприятен цереб-



рално-съдов протективен ефект, поради това, че те могат да изместят долната граница на церебралната авторегулация след понижаване на артериалното налягане (Zatrand et al, 1997). Това качество на ACE инхибиторите им дава значителни предимства при лечение на възрастни лица и болни с напреднали мозъчно-съдови увреждания.

Понижаването на артериалното налягане при такива лица не носи риск от нежелана хипотония, както и от субективна церебрална симптоматика.

ACE инхибиторите са в състояние да поддържат церебралния кръвоток и при ниско системно артериално налягане в условията на сърдечна недостатъчност (Dyrer et al, 1997). Тези качества на

ACE инхибиторите позволяват те да се прилагат в оптимална доза при лечение на сърдечната недостатъчност.

ACE инхибиторите подобряват бъбречната функция по множество механизми, главните от които са посочени по-долу (M.R. Weir, 1999):

1. Понижават системното артериално налягане.
2. Понижават гломерулното капиллярно налягане.
3. Стимулират деградацията на екстрацелуларния матрикс.
4. Редуцират протеинурията.
5. Намаляват инфилтрацията от макрофаги и моноцити.

На фиг 10 е показан схематично ефекта на ACE инхибиторите върху гломерула.

ACE инхибиторите понижават албуминурията или тоталната протеинурия в съответствие с понижаване на артериалното налягане в много по-голяма степен, сравнено със същото понижаване на артериалното налягане, постигнато с конвенционални антихипертензивни медикаменти (диуретици и/или бета-блокери). **Благоприятните ефекти на ACE инхибиторите ги включват като задължителен елемент в терапевтичната схема за ренопротекция (E.D. Frochlich, 1998):**

1. ACE инхибитор и/или ангиотензин II T1 рецепторен блокер +
2. Калциев антагонист

При жени в менопауза ACE инхибиторите са медикаменти на първи избор, поради това, че са еднакво ефективни при млади и при възрастни; имат неутрален ефект върху костите и не взаимодействат с остеопротективното действие на естрогените; ефективни са при хормонално заместителна терапия; имат по-добър ефект ако се комбинират с тиазидни диуретици, които пък са медикамент на избор при остеопороза.

#### В заключение:

Изборът на ACE инхибиторите за начално или поддържащо антихипертензивно лечение се основа на специфичните им допълнителни свойства, с които влияят благоприятно върху функцията и морфологията на съдовете и сърцето и върху метаболитните показатели.

Ранни интервенции с ACE инхибитори могат да доведат до обратно развитие на функционални и морфологични промени в сърцето и съдовете, причинени, съпътстващи или даже предшестващи високото артериално налягане.

ACE инхибиторите могат да възстановят нарушения в ендотела, свързани с артериалната хипертония и атеросклерозата.

ACE инхибиторите могат да подобрят непосредствената, близката и далечна прогноза на артериалната хипертония.