

Благоприятни ефекти от приложението на АСЕ-инхибиторите

г-р Федея Николов, г. м.

Кардиологична клиника, МУ, Пловдив

г-р Юлия Николова

Катедра по физиология, МУ, Пловдив

Използвани първоначално като хипотензивни средства, доказали впоследствие своята ефективност в лечението на сърдечната недостатъчност, АСЕ-инхибиторите провокират със своето мултифакторно въздействие. Изхождайки от механизма на тяхното действие, данните от експерименталните студии и от големите клинични проучвания, се натрупват нови доказателства за благоприятния им ефект.

Блокирането на ангиотензин-конвертиращия ензим има две посоки на въздействие - намален синтез на ангиотензин II и подтиснато разграждане на брадикинин, което обуславя и многопосочното благоприятно повлияване на сърдечно-съдовата система.

Могат да се посочат следните възможни ефекти:

А. Кардиопротективен ефект

1. възстановяване на баланс между миокардните нужди и кислородната доставка;
2. намаляване на пред- и следнатоварването на лявата камера;
3. редуциране на левокамерната маса;
4. намаляване на симпатиковата стимулация;
5. благоприятен ефект върху реперфузионните нарушения.

Б. Съдово-протективен ефект

1. директен антиатерогенен ефект;
2. антипролиферативен ефект върху гладкомускулните клетки, антимиграционен ефект върху неутрофилите и мононуклеарните макрофаги;
3. подобряване и/или възстановяване на ендотелната функция;
4. протекция на руптурата на атерогенната плака;
5. подобряване на тонуса и комплайънса на артериите.

В. Антихипертензивен ефект

Г. Антитромботичен ефект

1. инхибиране на тромبوцитната агрегация;
2. засилване на ендогенната фибринолиза.

Клинични и експериментални доказателства за ползата от приложението на АСЕ-инхибиторите

АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

Артериалната хипертония не се възприема само като повишено систолно и/или диастолно налягане, а, според определението на Weber, като комплекс от нарушения, включващ още:

- повишена инсулинова резистентност;
- дислипидемия;
- микроалбуминурия и ранни промени в бъбречните

функционални резерви;

- повишена активност на коагулационните фактори;
- намален артериален комплайънс;
- левокамерна хипертрофия и диастолна дисфункция;
- андрогенен тип затлъстяване.

Хипотензивните медикаменти имат сравнителна ефективност, но различна органна протекция.

Целта на лечението на АХ е да се намали кардиоваскуларната смъртност и заболеваемост, честотата на инсултите, развитието на сърдечната недостатъчност, прогресията на бъбречните увреждания, редукция на общата смъртност и прогресията на тежестта на хипертонията.

Около 2/3 от пациентите с лека и умерено тежка АХ могат да бъдат контролирани посредством монотерапия с АСЕ-инхибитор. Освен кашлицата като странично действие, трябва да се отбележи добрият комплайънс на пациентите към лечението.

Важно е да се подчертае, че някои от тях, особено Trandolapril, имат дълъг полуживот, като осигуряват ефективност и на втория ден при пропуснатата доза.

АСЕ-инхибиторите в сравнение с другите медикаменти водят до значително редуциране на левокамерната хипертрофия и са особено подходящи при наличие на сърдечна недостатъчност, диабет. Смело може да се каже, че за разлика от препоръките на VI доклад на JNC, АСЕ-инхибиторите могат да бъдат назначавани като медикамент на първи избор при лечението на хипертонията.

СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Сърдечната недостатъчност (СН) е клиничен синдром в резултат на структурни или функционални увреждания на сърцето, водещи до затруднено пълнене и/или изтласкване на кръв от камерата.

В еволюцията на СН са налице 4 етапа (ACC/AHA Practice guidelines - 2001):

етап А – пациенти с висок риск за развитие на СН поради наличие на условия за това (артериална хипертония, диабет и др.). Все още липсват структурни или функционални нарушения на сърцето.

етап В – наличие на структурни промени на сърцето, но без прояви на СН до този момент.

етап С – структурни промени на сърцето и наличие на предишни или настоящи симптоми на СН.

етап D – пациенти с напреднали прояви на СН в покой въпреки оптималната медикаментозна терапия.

Повече от 30 рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания, изследващи ефекта на АСЕ-инхибиторите

при СН, показват, че те редуцират симптомите, подобряват клиничния статус и качеството на живот на пациентите със СН. АСЕ-инхибиторите редуцират смъртността и хоспитализациите поради СН. Техният благоприятен ефект е налице при пациенти с леко, умерено или тежко изявена СН, както при пациенти с или без ИБС. Поради техния отчетлив ефект върху преживяемостта, включването на АСЕ-инхибитор в лечението на СН трябва да става рано (етап А).

Около 85% от пациентите със СН понасят добре лечението с АСЕ-инхибитори. При наличните АСЕ-инхибитори липсват съществени различия по отношение на повлияването на симптомите и преживяемостта, като у нас се използват най-често Enalapril, Sartopril, Perindopril, Trandolapril. Лечението започва с ниски дози, с последващо покачване при условие, че предхождащата доза се понася добре. Необходимо е достигане на таргетни дози, използвани при големите рандомизирани проучвания - Enalapril 2x10 mg, Sartopril 3x25 mg, Perindopril 4 mg, Trandolapril 2 mg. Загръжката на течности може да компрометира ефекта на АСЕ-инхибиторите, което налага успоредно прилагане на диуретик. Приложението на НПВС и Aspirin може да известна степен да намали благоприятния ефект на АСЕ-инхибиторите при СН.

МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

Безспорна е ползата от АСЕ-инхибиторите при миокарден инфаркт (МИ). Благоприятният им ефект се реализира главно чрез два механизма - хемодинамичен и подобряване на ендотелната функция, като допълнителна полза може да има въздействието върху тромбообразуването. Клиничният опит от приложението на АСЕ-инхибитори при МИ се базира върху резултатите от лечението на повече от 110 хил. пациенти, обхванати в големи рандомизирани проучвания (ISIS 4, GISSI 3, CONSENSUS 2, SAVE, TRACE, AIRE). Счита се, че най-подходящи са пациентите с левокамерна дисфункция и тези с предни миокардни инфаркти. Метаанализът показва, че ранното включване на медикамента след МИ при липса на хипотония е по-подходящо. Отчита се, че АСЕ-инхибиторите намаляват кардиоваскуларната смъртност, проявите на СН, хоспитализациите по повод СН. Нашият опит показва, че АСЕ-инхибиторите имат благоприятно въздействие и при пациенти със сравнително запазена ЛК-функция (ФИ>40%), както и при долни МИ. По наше мнение лечението след МИ трябва да започва рано и да продължава дълго (за цял живот) поради факта, че ползите, особено подобреното на ендотелната дисфункция, са време-зависими. Данните от проучването HOPE сочат, че при пациентите, приемащи АСЕ-инхибитор, кривите, отразяващи резултатите, са дивергиращи във времето в сравнение с плацебо, т.е. продължителността на лечението води до по-големи ползи.

ВТОРИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА АТЕРОСКЛЕРОЗАТА И ИСХЕМИЧНИТЕ СЪБИТИЯ

Много експериментални модели доказват ефекта на АСЕ-инхибиторите по отношение забавянето на развитието на атеросклерозата. Излезлите наскоро проучвания HOPE и PROGRESS показват, че АСЕ-инхибиторите редуцират коронарните и церебралните исхемични събития. Проучването HOPE установи, че при

пациенти с висок риск и сравнително запазена левокамерна функция Ramipril намалява сърдечно-съдовата смъртност с 26%, миокардния инфаркт - с 20%, мозъчните инсулти - с 32%, както и общата смъртност - с 16%. Проучването PROGRESS констатира, че Perindopril намалява сигнификантно реинсултите. Предварителните данни от проучването PEACE дават основание да се приеме, че подобни резултати ще се отчетат и при лечението с Trandolapril. Особено важно е да се подчертае, че благоприятният ефект, докладван в тези проучвания, не се свързва с хипотензивното действие на АСЕ-инхибиторите, тъй като е налице и при нормотензивни пациенти, както и при тези с незначително повлияване на артериалното налягане.

Напоследък се споделя становището, че ендотел-протективната функция е по-изразена при т.н. "тъкани" АСЕ-инхибитори (Trandolapril, Perindopril, Ramipril, Quinalapril) поради факта, че блокират в по-голяма степен съдовата ренин-ангиотензин-алдостеронова система.

ДИАБЕТ

Категорично е становището, че АСЕ-инхибиторите имат ренопротективен ефект и забавят прогресията на диабетната нефропатия. При тази високорискова популация болни те също редуцират кардиоваскуларната смъртност, появата на МИ и мозъчен инсулт. Интересен е фактът, докладван в проучването HOPE, че честотата на нововъзникналите случаи на диабет е с 34% по-ниска при приемащите АСЕ-инхибитор.

ДРУГИ ЕФЕКТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА АСЕ-ИНХИБИТОРИ

Напоследък се коментират и други ползи от приложението на АСЕ-инхибитори. Те намаляват не само кардиоваскуларната, но и общата смъртност. Съобщават се данни за по-нисък процент на неоплазии.

Наши изследвания показват, че при експериментален атерогенен модел Trandolapril подобрява когнитивната функция. В същия експеримент установяваме значително по-ниска степен на липидно натрупване в хепатоцитите при групата, третирана с АСЕ-инхибитор.

В заключение може да се каже, че в нашата епоха момент АСЕ-инхибиторите се използват широко в лечението на артериалната хипертония и сърдечната недостатъчност. Има достатъчно клинични доказателства, които дават основание те да се прилагат повече и при лечението на миокардния инфаркт, както и за профилактика на диабетната нефропатия. Приятна изненада е фактът, че те намаляват процента на новопоявилите се диабет. Трябва да се има предвид възможността за повлияване на когнитивната функция, както и за подобряване качеството на живот и функционалния клас при пациенти със СН.

Трябва да се подчертае, че с тези индикации не се изчерпва ползата от АСЕ-инхибицията. Клиничните доказателства за профилактичния ефект на АСЕ-инхибиторите по отношение на атерогенезата вероятно ще определят най-важното място за тяхното приложение. Не е далеч денят, когато АСЕ-инхибиторите ще бъдат назначавани при голяма популация болни, в това число нормотензивни и безсимптомни пациенти, за забавяне на прогресията на атеросклерозата.