

СЪДОВА ПРОТЕКЦИЯ И ЕНДОТЕЛНА СТАБИЛИЗАЦИЯ С АСЕ-ИНХИБИТОРИ.

Quinapril – научни доказателства за ендотел-стабилизиращия ефект на АСЕ-инхибиторите (част I)

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ) се установява в над 90% в различни органи и тъкани, най-значимо е представянето му в ендотела, но се намира също в паренхимата и възпалителните клетки. Тъканният АСЕ се смята за ключов фактор за сърдечно-съдовите и бъбречните заболявания. Ендотелната дисфункция, която е в резултат на редица рискови фактори като хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, дислипидемия, нарушава баланса между вазодилатация и вазоконстрикция, растежа на съдовата гладка мускулатура, възпалителния и оксидативния статус на съдовата стена и се свързва с повишаване на активността на тъканния АСЕ. Патологичното активиране на локалния АСЕ уврежда сърцето, кръвоносните съдове и бъбреците. Повишените нива на ангиотензин II и на разградните продукти на брадикинина подпомагат еволюцията на сърдечно-съдовите заболявания. Инхибирането на АСЕ намалява артериалното налягане и е с доказан кардио- и ренопротективен ефект. Експериментални и клинични данни сочат, че основна цел на инхибицията е постигането на ефект на тъканно ниво. Съществуват разлики между АСЕ-инхибиторите при свързването с тъканния АСЕ. Клинични проучвания и експерименти сочат, че различните АСЕ-инхибитори са с различни ефекти по отношение на повлияването им върху ендотелната функция. Повече от 10 години се разработва проблемът за ролята на тъканния АСЕ при ендотелна дисфункция и влиянието му върху еволюцията на сърдечно-съдовите и бъбречните заболявания. Експериментални и клинични резултати дадоха насоката за повлияване на патогенетичните процеси, свързани с активиране на тъканния АСЕ при болни със сърдечна недостатъчност, хипертония, коронарна болест на сърцето, нефросклероза. Наблюденията доказват, че инхибирането на тъканния АСЕ действа благоприятно при болни със сърдечна недостатъчност, коронарна болест на сърцето, хипертония и нефросклероза като подобрява прогнозата на болните.

Тъканен АСЕ

Само 10% от АСЕ се установява в циркулацията. На тъканно ниво АСЕ играе критична роля при регулацията на ендотелната функция чрез директни плейотропни ефекти на ангиотензин II и чрез брадикинин-зависими механизми. Известно е също така, че в процесите на атеро-

генеза плаката е важна мишена на действията на АСЕ. Бъбреците са чувствителни на токсичните ефекти при хронично повишаване на ангиотензин II, което неминуемо води до бъбречна недостатъчност. Активността на АСЕ е различна в различните органи и тъкани. Тя е най-висока в капилярното русло на белия дроб. В сърцето експресията на АСЕ при физиологични условия е относително малка.

Изразено активиране на АСЕ се установява при болните с тензионно обременяване, миокардна хипертрофия, миокардни промени при обемно обременяване, след миокарден инфаркт и при сърдечна недостатъчност. Доказва се и повишаване на сърдечния АСЕ успоредно със стареенето. Експресията на АСЕ е свързана не само със съдовите увреждания, но и с активността на фибробластите и миоцитите в увреденото сърце. Активният АСЕ увеличава нивото на ангиотензин II, особено в отговор на механичния натиск (стрес). Макрофагите, които масово населяват увредения миокард, повишават активността на АСЕ и в интерстициума се натрупва ангиотензин II. Масните клетки в миокарда са другият източник на тъканен ангиотензин II, който се синтезира по пътя на химазата. Ролята на АСЕ в миокарда е представена на фиг. 1.

Докато сърдечният АСЕ се увеличава в сърцето със сърдечна недостатъчност, в белодробната система се наблюдава намаляване на АСЕ при поява на белодробен застои. Тези противоположни регулаторни механизми могат да предпазят конверсията/деградацията на ангиотензин I в белия дроб и повишават нивото на АСЕ в сърцето.

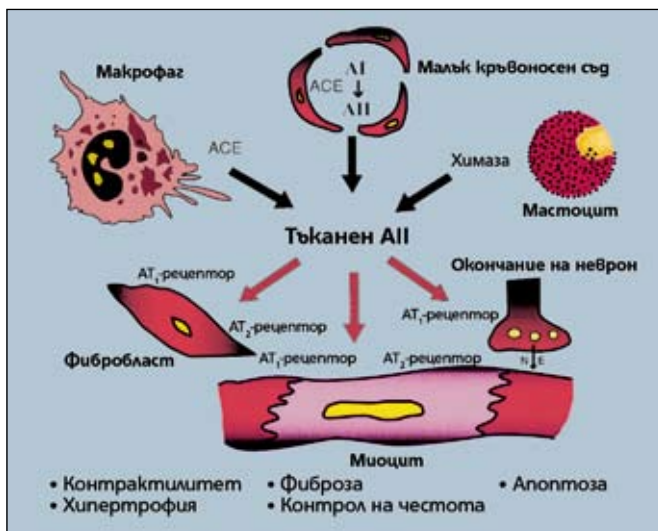
При еднократно преминаване през коронарната система около 3% до 10% от ангиотензин I се конвертира в ангиотензин II - съдова конверсия. Интересът е насочен към интракардиално натрупания ангиотензин II. Ангиотензиноген и ренин преминават от циркулацията в миокарда, където ренин се натрупва по активен механизъм. Над 80% от ангиотензин I в миокарда е формиран локално от ренин (който е извлечен активно

от циркулацията). Голямата част от ангиотензин II е синтезиран локално в миокарда.

В експериментални модели конверсията на ангиотензин I в ангиотензин II се блокира мощно от ACE-инхибитор. На миокардно ниво ангиотензин II не е нужен за поддържане на нормалните сърдечни функции. Сърдечната ренин-ангиотензинова система се различава от бъбречната ренин-ангиотензинова система, която се нуждае от ангиотензин II за нормалното развитие на бъбрека.

При сърдечна недостатъчност активирането на ренин-ангиотензиновата система се включва в поредица функционални нарушения. Ангиотензин II повишава синтеза на протеини и е известно, че е важен фактор, спомагащ за развитие на миокардна хипертрофия. Счита се, че в този процес е включен ACE, което означава, че неговото инхибиране може да предизвика регресия на камерната хипертрофия, дори при наличие на тензионно или обемно обременяване.

Впечатляващи са експериментални данни, които установяват, че ACE-инхибитор с висока тъканна селективност (quinapril) предпазва от развитието на хипертрофия по-ефикасно от ACE-инхибитор с ниска тъканна селективност (enalapril). Освен това при продължителна блокада на синтеза на азотен окис в коронарните и миокардните промени се включва и тъканият ACE. Ангиотензин II обаче не само предизвиква хипертрофия, но и хиперплазия на фибробластите в миокарда. Следователно активирането на сърдечната ренин-ангиотензинова система и особено на ACE могат да спомогнат за развитието на миокардна фиброза. В зоните с фиброза в миокарда се установява висока активност на миокарден ACE и фибробластите сами генерират ангиотензин II. ACE-инхибиторите могат да профилират натрупването на екстрацелуларни матриксни протеини и развитието на



Фиг. 1. Произход и действие на миокардния тъканен ACE-ангиотензин II.

миокардна фиброза (фиг. 1). Ангиотензин II предизвиква миоцитна апоптоза и е установено, че при повишено артериално налягане ACE-инхибиторите могат да профилират апоптозата в миокарда. ACE-инхибиторите подобряват диастолната функция при болни с аортна стеноза. Този ефект е засилен при налична миокардна исхемия и реперфузионни увреждания. Ангиотензин II притежава слаб ефект по отношение на систолната функция при камерна дисфункция. Локалното натрупване на ангиотензин II може да засили съдовия тонус на коронарните артерии. Въведен интракоронарно, enalapril предизвиква значима вазодилатация при болни с дилативна кардиомиопатия, а в експеримент с животни с кардиомиопатия продължителното приложение на quinapril осигурява значим кардиопротективен ефект.

ACE е най-важният ензим, контролиращ активирането на ангиотензин и деградацията на брадикинина. ACE е широко разпространен в тъканите, като регулацията на ендотелния ACE е определяща за съдовата функция при здрави и болни.

Първият вазодилативен ефект на ACE-инхибиторите е свързан с блокирането на синтеза на ангиотензин II. Допълнителните ефекти на брадикинина са дискутабилни. ACE-инхибиторите намаляват артериалното налягане дори и при ниско-ренинова хипертония, което насочва към ефект, независим от намаляване на ангиотензин II. Брадикининът вероятно действа вазодилативно чрез освобождаване на простаглицлин, азотен окис и ендотел-произлизащ хиперполяризиращ фактор. Ясно е, че ACE-инхибицията потенцира хемодинамичните ефекти на екзогенния брадикинин без да е изяснено дали ендогенният брадикинин играе роля в ACE-инхибицията. Брадикининът играе роля в краткосрочните ефекти на ACE-инхибиторите, което е наблюдавано и при анализ на ендотелната вазодилатация. ACE-инхибиторите регулират съдовия фибринолитичен баланс. Лечение с quinapril значимо намалява концентрацията на PAI-1.

Ангиотензин II, синтезиран в резултат на активиране на ендотелния ACE, намалява биоактивността на азотния окис основно чрез производство на супероксидни радикали (O_2^-), които могат да очистят азотния окис и да намалят ендотел-зависимата вазодилатация.

Съществуват данни, че експресията на ACE нараства при атеросклероза и че ангиотензин II може да допринесе за прогресията на атеросклерозата чрез увеличаване на оксидативния стрес и подтискане на експресията на хемостазичните и адхезионни молекули, причиняващи възпаление.

Тъканият ACE в атеросклеротичната плака при човек е разположен в зоните на възпаление, особено около натрупани макрофази. Натрупва-

нето на ACE и металопроотеинази в рамата на вулнерабилната плака може да допринесе за повишаване на циркуферентния стрес и увеличаване на нестабилността ѝ. По този механизъм натрупаният ACE в съдовата лезия може да бъде фактор в патогенезата на коронарната болест. Тази теза е тествувана в експеримент, който установява, че ACE в атеросклеротичната плака е важна мишена за ACE-инхибицията.

Клинично значение на тъканната ACE-инхибиция

Клинични и експериментални данни сочат, че ACE-инхибиторите не само контролират артериалното налягане, но и допълнително намаляват риска от сърдечно-съдови и бъбречни увреждания, свързан с индуциране на патологични процеси от ангиотензин II.

Есенциалната хипертония индуцира нефросклероза, чиято първа изява е протеинурия (албуминурия). Протеинурията е основен предиктор на сърдечно-съдова болестност при болни без диабет и при болни с диабет тип 2, както и на прогресия на бъбречни увреждания при диабет тип 1 и при болни с изявена диабетна нефропатия. В сравнение с други антихипертензивни медикаменти, които притежават минимален ефект, ACE-инхибиторите постепенно намаляват протеинурията при тези болни. Липсата на антипротеинурични ефекти на други антихипертензивни групи медикаменти сочи, че ACE-инхибиторите оздравяват бъбрека по механизъм, различен от антихипертензивния. В подгрупов анализ на проучването United Kingdom Prospective Diabetes study (UKPDS) агресивното лечение на артериалната хипертония при диабетници с ACE-инхибитор води до клинично намаляване на риска от смърт и усложнения свързани с диабета. Не става ясно дали по-лошият контрол на артериалното налягане при високо рискови болни премахва допълнителните благоприятни ефекти, свързани с класа медикаменти. В подгрупов анализ на проучването CAPPP (Captopril Prevention Project) се доказва, че

ACE-инхибиторът sartopril намалява миокардните инфаркти с 66% при диабетници. Освен това новопоявил се диабет е регистриран по-рядко в групата с ACE-инхибитор в сравнение с конвенционалната терапия (диуретик и/или бета-блокер). Доказателствата от проучването ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) потвърждават предимствата на ACE-инхибиторите при високо-рискови болни. Интензивният контрол на артериалното налягане намалява честотата и прогресията на диабетните съдови усложнения при диабетници.

Особености в тъканния афинитет на различните ACE-инхибитор

Степената на *in vivo* инхибицията от ACE-инхибитора зависи от афинитета за свързване на инхибитора и от концентрацията на свободен инхибитор в тъканите. Концентрацията на свободния инхибитор зависи от динамичното равновесие между доставянето на ACE-инхибитора в тъканите и изчистването му от кръвта. Фактори, определящи концентрацията на ACE-инхибитора, са прилагана доза, бионаличност, полуживот в кръвта, тъканна пенетрация и тъканна задръжка (депо-ефект). Бионаличността и полуживотът са важни за определяне на ефективната прилагана доза. В края на дозирания период обаче нивото на ACE-инхибитора намалява и два са важните фактори, определящи тъканната ACE-инхибиция: афинитет за свързване с инхибитора и тъканна задръжка. Силата на различните ACE-инхибитори е определена от някои изследователи, които предлагат следната градация на поментности за инхибиция: quinaprilat = benazeprilat > ramiprilat > perindoprilat > lisinopril > enalaprilat > fosinopril > sartopril. Мощността на инхибиция може да се представи и таблично (табл. 1). Тъканната задръжка може да се представи в следния ред: quinaprilat > lisinopril > enalaprilat > sartopril и отговаря на афинитета за свързване и липофилността на тези медикаменти.

(Следва продължение)

тъканна поментност*	ACE-и инхибиция (mmol/L×10 ⁻⁹)	ензимна инхибиция (IC ₅₀)	радиолигандно изместване (DD ₅₀)	плазмен полуживот [§]	релативна липидна разтворимост
висока					
Quinaprilat	0.07	5.5×10 ⁻¹¹	4.5×10 ⁻¹¹	25	++
Benazeprilat	NA	1.3×10 ⁻⁹	4.8×10 ⁻¹¹	11	+
Ramiprilat	0.08	1.9×10 ⁻⁹	7.0×10 ⁻¹¹	50	++
Perindoprilat	0.40	NA	NA	10	++
Lisinopril	NA	4.5×10 ⁻⁹	1.7×10 ⁻¹⁰	12	NA
Enalaprilat	1.00	4.5×10 ⁻⁹	1.1×10 ⁻⁹	11	+
Fosinoprilat	NA	1.6×10 ⁻⁸	5.1×10 ⁻¹⁰	11.5	+++
ниска					
Sartopril	15.00	NA	NA	2	+

NA=липсват данни. *Свързване с радиолиганда с активно вещество. §стойности за quinaprilat и ramiprilat за дисоциация от тъканен ACE, т.е. краен полуживот.

Табл. 1. Фармакологични качества на различни ACE-инхибитори в плазма и тъкани.