

СЪДОВА ПРОТЕКЦИЯ И ЕНДОТЕЛНА СТАБИЛИЗАЦИЯ С АСЕ-ИНХИБИТОРИ.

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

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Клинични аспекти на тъканния АСЕ и значение за коронарната болест на сърцето

АСЕ-инхибиторите са медикаменти на първа линия при болните със систолна сърдечна недостатъчност, асимптомна левокамерна дисфункция и след миокарден инфаркт с ниска фракция на изтласкване. През последните десетилетия редица АСЕ-инхибитори бяха тествани при болни със систолна сърдечна недостатъчност и техните положителни протективни функции доказаха класово специфичния ефект при тези състояния (фиг. 2, сп. Наука Кардиология, 1, 2005, стр. 33). Мета-анализ на 32 проучвания установява 23% редукция на обща смъртност и 35% намаление на застойна сърдечна недостатъчност при лечение с АСЕ-инхибитор.

От особена важност са проучванията след миокарден инфаркт. AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) и TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) доказаха значимо намаляване на смъртността при лечение с АСЕ-инхибитор на болни с остър миокарден инфаркт. Мета-анализ на трите проучвания доказва 26% намаление на смъртността, 27% по-малко хоспитализации и 20% намаление на реинфектите в групата болни, лекувани с АСЕ-инхибитор. Проучването ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) оценява ефекта върху смъртността на мононитрат, интравенозен магнезий и сарторил при 60 000 пациенти с остър инфаркт и доказва, че само АСЕ-инхибиторът намалява смъртността.

АСЕ-инхибиторите притежават способността да предпазват болните от големи остри исхемични събития по механизъм, различен от антихипертензивния ефект. Проучванията SOLVD и SAVE показаха, че АСЕ-инхибиторите намаляват смъртността и хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност при болни с ниска изтласкваща фракция. Тези резултати не могат да се обяснят само с хемодинамичните ефекти на медикаментите. Излизайки извън класовия ефект, медикаментите с висок тъканен афинитет могат да

бъдат предпочитани, особено при болни без убедителни данни за активирана ренин-ангиотензинова система.

В експериментални условия е доказано, че АСЕ-инхибиторите възстановяват ендотелната дисфункция, притежават антипролиферативен и противовъзпалителен ефект върху гладкомускулните клетки, неутрофилите и лимфоцитите, намаляват оксидативния стрес, повишават ендогенната фибринолиза, притежават антиагрегантна активност и в експерименти с животни е наблюдаван анатиатерогенен и стабилизиращ плаката ефект.

Ефектът на АСЕ-инхибитор при високо-рискови болни с коронарна болест на сърцето и запазена левокамерна функция е оценен за първи път в проучването QUIET (Quinapril Ischemic Event Trial), което включва 1 750 болни с коронарна болест на сърцето, но без дислипидемия. За период от 3 години пациентите са получавали quinapril, 20 mg/дневно, или плацебо. В групата на получаващите quinapril са регистрирани 13% по-малко големи съдови инциденти, което не е статистически значимо. В проучването обаче са включени пациенти с нисък сърдечно-съдов риск и има висока честота на отпадане. В поданализ на проучването е установено, че в групата болни с LDL-холестерол над 3.2 mmol/L се регистрира статистически значима редукция на прогресията на коронарната болест.

Терапевтичната ефективност на тъканната АСЕ-инхибиция е клинично обсъждана в анализите на резултатите на проучването HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), в което са включени 9 541 високо-рискови пациенти на възраст над 55 години, данни за съдово заболяване или диабет и поне един допълнителен рисков фактор за СС-заболяване, но без сърдечна недостатъчност или ниска фракция. Лечението с Ramipril се свързва с намаляване на сърдечно-съдовите усложнения с 25%, на миокардния инфаркт с 20% и на риска от инсулт с 31%. Намалява честотата на новодиагностицирана сърдечна недостатъчност, реваскуляризационните процедури и свързаните с диабета макро- и микросъдови усложнения. Тези разлики не се дължат

на контрола на налягането, което е понижено за систолата с 3.3 mmHg и за диастолата с 2 mmHg.

Резултатите от HOPE подкрепят тезата за ползата от ACE-инхибиторите при широк кръг болни с висок риск за сърдечно-съдови заболявания, независимо от тяхната левокамерна фракция и без клинични данни за сърдечна недостатъчност. Дори авторите на анализите предполагат, че на базата на данните от студията на лицата с анамнеза за коронарна болест, мозъчно-съдова или периферно-съдова болест и при болните с диабет с допълнителни рискови фактори, ще бъде препоръчвана терапия с ACE-инхибитор.

Клиничният ефект от ACE-инхибитора в проучването HOPE при хора без активирана ренин-ангиотензинова система и значимостта на резултатите от лечението могат да бъдат обяснени и с инхибиция на тъканния ACE-медиран процес на атерогенеза и исхемични усложнения.

Резултатите са сходни с получени данни от редица проучвания като TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction), BANFF (Brachial Artery Normalization of Forearm Function), HEART (Healing and Early Afterload Reducing Therapy), и QUO VADIS (effects of Quinapril on Vascular Ace and Determinants of Ischemia) и подкрепят тезата за ползата от приложение на ACE-инхибиторите, ефективно подтискащи тъканния ACE при голям брой пациенти.

Механистични проучвания с ангиографска оценка

Механистични проучвания, които са оценявали ангиографски ефекти на ACE-инхибитори, са допринесли значимо за изясняване на ефекта на някои ACE-инхибитори при подобряване на ендотелната функция. От гледна точка на оценката на ефекта на ACE-инхибиторите най-впечатляващи са проучванията TREND, BANFF, HEART и QUO VADIS.

Проучването TREND е първото, което показва, че ендотелната функция на коронарните артерии на нормотензивни пациенти може да бъде подобрена с медикамент. В проучването са включени 105 болни, нуждаещи се от вторична профи-

лактика, които са рандомизирани към quinapril, 40 mg/дневно, или плацебо и проследявани за 6 месеца. Проведена е ацетилхолинова проба на коронарните съдове преди проучването и на 6 месеца. Болните, лекувани с quinapril, са с по-добър отговор към ацетилхолина ($p = 0.002$), което насочва към извода, че ACE-инхибиторът подтиска вазоконстрикцията и производството на супероксидни йони, генерирани от ангиотензин II, и стимулира ендотелните клетки да отделят азотен окис в резултат на натрупване на брадикинин.

Проучването BANFF съпоставя ефекта на quinapril 20 mg, enalapril 10 mg, amlodipine 5 mg и losartan 50 mg върху кръвотока и дилатацията на брахиалните артерии. Прилаганите дози на медикаментите са еквивалентни по отношение на антихипертензивен ефект. Оценката на резултатите е на основата на медираната от кръвотока вазодилатация на брахиалните артерии в отговор на хипертермия. Докато всички медикаменти еднакво контролират артериалното налягане, различни са техните способности да подобряват ендотелната функция. Само Quinapril значимо подобрява ендотелната функция в сравнение с изходните резултати.

В проучването HEART, в което са включени 120 болни, рандомизирани към ramipril или плацебо до 24 час от началото на симптомите при остър миокарден инфаркт, се установява значимо намаляване на активността на PAI-1 след приложение на ACE-инхибитора. Данните от проучването подкрепят ранната теза за ролята на ренин-ангиотензиновата система при регулиране на ендогенната фибринолиза и че ACE-инхибиторите могат да намалят повишените нива на PAI-1, което осигурява клинична полза.

Проучвания за ACE-инхибитори и ефекта им върху анатомичната прогресия на атеросклерозата

Ефектът на ACE-инхибиторите върху прогресията на атеросклерозата е изучаван в студиите QUIET, SCAT (Simvastatin Coronary Atherosclerosis

| Проучване | ACE-инхибитор | Група болни | Оценка на |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--|---------------------------------|
| CONSENSUS (N 253) | Enalapril vs placebo | NYHA IV, ЗСН | ↓ Средна смъртност |
| SOLVD, лечебно рамо (N 2,569) | Enalapril vs placebo | NYHA II & III, ЗСН | ↓ Средна смъртност |
| V-HeFT II107 (N 804) | Enalapril vs hydralazine-isosorbide | NYHA II & III, ЗСН | ↓ Средна смъртност |
| SAVE (N 2,231) | Captopril vs placebo | Скорошен МИ с асимптомна ЛК дисфункция | ↓ Средна смъртност |
| SOLVD, превантивно рамо (N 4,228) | Enalapril vs placebo | асимптомна ЛК дисфункция | ↓ Смърт и хоспитализации за ЗСН |
| AIRE (N 2,006) | Ramipril vs placebo | Скорошен МИ с изявена ЗСН | ↓ Средна смъртност |
| ISIS-4 (N 50,000) | Captopril vs placebo | Остър МИ | ↓ Средна смъртност |
| GISSI-3 (N 19,394) | Lisinopril vs откритата контрола | Остър МИ | ↓ Средна смъртност |
| TRACE (N 1,749) | Trandolapril vs placebo | Скорошен МИ с ЛК дисфункция | ↓ Средна смъртност |
| SMILE108 (N 1,556) | Zofenopril vs placebo | Остър МИ | ↓ Средна смъртност |

Табл. 2. Клинични проучвания с ACE-инхибитори. AIRE - Acute Infarction Ramipril Efficacy trial; CHF - congestive heart failure; CONSENSUS - Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study; GISSI-3 - Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico III; ISIS - 4-International Study of Infarct Survival 4; NYHA - New York Heart Association; SAVE - Survival and Ventricular Enlargement trial; SOLVD - Studies on Left Ventricular Dysfunction; SMILE - Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation trial; TRACE - Trandolapril Cardiac Evaluation trial; V-HeFTII - Vasodilator-Heart Failure Trial II. ЗСН - застойна сърдечна недостатъчност, МИ - миокарден инфаркт, ЛК - левокамерна

Trial), PART-2 (Prevention of Atherosclerosis with Ramipril Therapy-2) и SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E).

В PART-2 trial прогресията на атеросклерозата се измерва с ултразвуково изследване на външната каротидна артерия, а коронарна ангиография е използвана в проучването SCAT. Проучванията се приемат за „неутрални“, понеже не доказват, че ACE-инхибитор може да забави или намали атеросклеротичната лезия. Проучванията PART-2 и SCAT, включващи над 1000 болни, установяват значимо намаляване на сърдечно-съдовата смърт, честотата на миокарден инфаркт и инсулт. Ангиографското погпроучване QUIET установява забавена прогресия на атеросклерозата при болните, лекувани с quinapril, които са били с повишени нива на LDL-холестерол (>3.2 mmol/L), но не се установява ясна полза от медикамента при пациентите с ниски стойности на LDL-холестерол. Проучването SECURE, което е погпроучване на HOPE и където е прилаган ramipril, 10 mg/ден, установява ефективна регресия на атеросклерозата чрез двуразмерна каротидна сонография. Разликите в проучванията най-вероятно се дължат на различията между включените в тях болни, на различните прилагани ACE-инхибитори и най-вероятно на различните методи за доказване на еволюцията на атеросклерозата.

Могат ли да бъдат различавани ACE-инхибиторите?

Физиохимичните различия на ACE-инхибиторите са отговорни за техните фармакологични качества – афинитет на свързване, потентност, липофилност и гепо-ефект. Това обяснява защо има различия между представителите на този клас по отношение на тъканния афинитет. Тезата, че има връзка между тъканния ACE в ендотела и еволюцията на сърдечно-съдовите заболявания, неминуемо поставя въпроса дали степента на тъканна ACE-инхибиция може да се отрази на ефикасността на медикаментите. Съдовата протекция може да е резултат от намаляване на концентрациите на ангиотензин II и на увеличаване на нивата на азотния окис, ако ендотелната дисфункция е сурогатен маркер на съдова протекция. Но ефектът на ACE-инхибиторите върху ендотел-зависимата релаксация отгиференцира ACE-инхибиторите помежду им, което се дължи вероятно на използвания медикамент и дизайна на проучването, анализиращо този ефект. Подобряването на ендотелната функция е доказано за ACE-инхибитори с висок тъканен афинитет, каквито са quinapril и ramipril.

Ramipril подобрява ендотелната дисфункция като подтиска токсичния ефект на окисления LDL. Ramiprilat предпазва коронарния ендотел от дисфункция при експерименти с кучета.

Регуца проучвания като TREND и BANFF уста-

новяват, че тъканната ACE-инхибиция подобрява ендотелната функция при хора. BANFF показва, че enalapril и антихипертензивни медикаменти от други класове нямат такива ефекти върху функцията на ендотела.

Тези резултати са подкрепени от данните от QUO VADIS – двуфазово паралелно проучване за ефекта на ACE-инхибицията върху коронарната болест на сърцето при болни след аортокоронарен бай-пас. Болните са рандомизирани двойно сляпо към quinapril, 40 mg/ден, или единично-сляпо към captopril, 50 mg 3 пъти дневно. Фаза 1 на проучването е насочена към изясняване на ефекта на quinapril и captopril върху тъканния ACE в кръвоносните съдове, а целта на фаза 2 е да се установи дали има разлики между двата ACE-инхибитора. Установено е, че и двата медикамента намаляват производството на ангиотензин II и че има функционална разлика между quinapril и captopril при инхибиране на ендотелния ACE. Фаза 2 установява, че лечението с quinapril, 40 mg/ден, за 1 година намалява клиничните прояви на миокардна исхемия при болни след коронарна хирургия.

Тъканната ACE-инхибиция подобрява ангиогенезата при исхемични модели на животни чрез включване на ендотела. В експеримент са тествани quinaprilat, captopril и рекомбинантен човешки ендотелен растежен фактор и е установено, че чрез quinaprilat се постигат подобни резултати на лечението с растежния фактор.

Резултатите от HOPE за ролята на тъканната ACE-инхибиция се подкрепят от проучванията IMAGINE (Ischemia Management with Accupril Post Bypass Graft via Inhibition of Converting Enzyme), PEACE (Prevention of Events with ACE Inhibition) и EUROPA (European Trial of Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease), в които са използвани quinapril,trandolapril и perindopril. Тези проучвания поставят важния въпрос за избора на болни, които най-добре ще бъдат повлиявани от прилаганата терапия с ACE-инхибитор.

Изводи

Експерименталните и клиничните данни сочат, че ACE-инхибиторите с тъканен афинитет и продължително действие могат да допринесат за подобряване на прогнозата на голям брой пациенти с коронарна болест на сърцето. Кардио-и ренопротекцията при тези болни е извън антихипертензивния ефект на медикаментите. Доказателствата, получени с quinapril, поставят основата на тези разсъждения, които впоследствие се потвърждават от редица големи студии. Въпреки това ендотел-стабилизиращият ефект подкрепя тезата за ролята на ендотелната дисфункция, но се нуждаем от още много опити, наблюдения и проучвания до появата на тази индикация за клиничното приложение на ACE-инхибиторите като клас или само на някои техни представители.