

INHIBICIÍ ANGIOTENSIN KONVERTUJÍCÍHO ENZYMU K PŘÍZNIVÉMU OVLIVNĚNÍ FUNKCE ENDOTELU A SNÍŽENÍ KARDIOVASKULÁRNÍ MORBIDITY A MORTALITY

MUDr. Debora Karetová, CSc., MUDr. Jan Bultas, CSc.

II. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Angiotensin konvertující enzym (ACE) a možnost jeho inhibice jsou důležité v potlačení tvorby negativně působícího angiotensinu II a potenciaci vlivu bradykininu. ACE je primárně lokalizován v tkáních a orgánech, zejména v endoteliích, mozku, srdci, ledvinách a zánětlivých buňkách, pouze jeho malá část cirkuluje. V souladu s tímto se inhibice tkáňového ACE stala terapeutickým cílem v léčbě řady kardiovaskulárních nemocí: arteriální hypertenze, chronické srdeční nedostatečnosti a nejnověji se zdá, že i v indikaci aterosklerotického poškození tepenné stěny obecně. Poslední data podporují teorii, že inhibitory ACE zlepšují prognózu nemocných s kardiovaskulárními chorobami tím, že snižují o více než 20 % riziko vzniku infarktu myokardu, mozkové mrtvice a srdeční i renální nedostatečnosti. Mechanismy, které by mohly být za tento benefit zodpovědné, jsou kromě snížení krevního tlaku a prevence remodelace i zlepšení funkce endotelu, myokardiální perfuze a příznivé ovlivnění fibrinolytické kapacity organismu.

Klíčová slova: inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI), indikace léčby ACEI, ACEI a atherogeneze, tkáňová afinita ACEI.

BY INHIBITION OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME TO BENEFICIAL EFFECT ON ENDOTHELIAL FUNCTION AND REDUCTION OF KARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY

Angiotensin converting enzyme (ACE) and the possibility of its inhibition is important for diminishing the release of the pressor substance angiotensin II and preserving the benefit of bradykinin. ACE is primarily localized in various tissues and organs, most notably in endothelial cells, the brain, the heart, the kidney and inflammatory cells, only smaller part is circulating. Accordingly with this the inhibition of tissue-ACE has become a therapeutic goal in the treatment of many cardiovascular (CV) disorders: arterial hypertension, cardiac insufficiency and atherosclerotic vasculopathy. Recent data support the concept that ACE-inhibitors with high tissue-affinity improve the prognosis of patients with CV diseases by reducing the risk of myocardial infarction, stroke, chronic heart and renal failure by more than 20 %. Mechanisms that may contribute to these beneficial effects include beside lowering of blood pressure and prevention of remodelling also improvement of endothelial function, myocardial perfusion and fibrinolytic balance.

Key words: angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), indications of ACEI, ACEI and atherogenesis, tissue affinity of ACEI.

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) se staly rutinní součástí medikamentózní léčby internisty, kardiologa, ale i dalších specialistů (nefrologů, diabetologů a dalších). Ke správnému používání této skupiny léků musíme znát nejen farmakologické vlastnosti jednotlivých představitelů, dosažené výsledky klinických studií, ale především nezapomínat na vlastní logiku jejich působení, kterou je především omezení tvorby angiotensinu II.

Začneme u angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), který je metalopeptidázou katalyzující jeden z prvních kroků v reninové kaskádě: přeměnu angiotensinu I na angiotensin II.

Nežádoucí působení angiotensinu II tkví v jeho výrazné *vazokonstrikční schopnosti*. Další nevýhodné vlastnosti jsou *promitogenní*, vedoucí k hyperplázii hladkých svalových buněk, proliferaci fibroblastů a depozici kolagenu. Následkem těchto dějů je zvýšení masы arteriální stěny a zhoršení její poddajnosti, obdobný děj ovlivňovaný angiotensinem II se odehrává i ve svalovině levé komory srdeční. Angiotensin II dále *blokuje tvorbu oxidu dusnatého (NO)*, *podporuje tvorbu prooxidačních látek*, *zvysuje uvolnění noradrenalinu a zvysuje tvorbu endotelinu-1*. Kromě toho v odpověď na vyšší koncentraci angiotensinu II se *zvysuje koncentrace aldosteronu*, který nezávisle působí myokardiální fibrózu a intimální hyperplázii, zvysuje sympatickou aktivitu a stimuluje retenci sody a vodíku a nadměrné vylučování draslíku.

ACE je též zavzat do inaktivace vazodilatačně působících látek – bradykininu a substance P. Dalším významným efektem inhibitorů ACE je tedy blokáda degradace bradykininu.

Účinek bradykininu je zprostředkován jednak přímým působením na bradykininové receptory v efektech (zvýšení permeability, uvolnění histaminu, vazodilatace), druhý a důležitější je jeho vliv nepřímý – přes jiné vazoaktivní systémy: bradykinin významně stimuluje syntézu oxidu dusnatého (NO), čímž navodí větší tvorbu NO, a dále stimulaci fosfolipázy A vede k uvolnění prostanoidů (zejména prostacyklinu), zvysuje i tvorbu endoteliálního hyperpolarizačního faktoru (EDHF). Vlivem vyšší hladiny bradykininu je tak výrazně zvýšený vazodilatační potenciál. Kromě vazodilatace působí bradykinin uvolňováním aktivátoru tkáňového plazminogenu (t-PA) potenciaci fibrinolýzy.

ACE se nachází jednak v plazmě, jednak v řadě tkání, zejména v cévách, srdci, ledvinách a mozku. Měření aktivity ACE ukazuje, že jde o enzym lokalizovaný převážně nitrotkáňově (pouze 10 % cirkuluje).

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, zavedené do praxe před více než 20 lety, se ukázaly být efektivní v léčbě arteriální hypertenze (i u nemocných s nízkoreninovou hypertenzi) a městnavé srdeční slabosti. V etiopatogenezi arteriální hypertenze hraje klíčovou úlohu hyperaktivita signálních a regulačních mechanismů, která vede k patologickým dějům ve stěně tepny: k endoteliální dysfunkci, k proliferaci a hypertrofii řady buněčných a nebuněčných komponent cévní stěny a k atherogenezi. Obdobně nelze chápat srdeční selhání jako poruchu funkce pumpy. Působením nevhodně zapojených regulačních mechanismů u srdeční nedostatečnosti dochází k progresi selhání a ke vzniku maligních arytmií, na které umírá více než

polovina nemocných. K těmto regulačním mechanismům patří zejména sympatoadrenální stimulace a aktivace osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAA), ev. aktivace řady cytokinů. Maladaptivní povaha dějů vede k úbytku kontraktilních kardiomyocytů (zejm. aktivací apoptózy), k proliferaci vaziva, k retenci sodíku a vody a ke vzniku arytmií. Blokáda sympatiku β -blokátory a inhibice osy RAA tak patří k základním léčebným postupům u řady kardiovaskulárních onemocnění.

Proověřené indikace ACEI

Renoprotektivní efekt inhibitorů ACE je nepochybný: u nemocných s esenciální hypertenzí a nefrosklerózou stejně jako při diabetické nefropatii. ACEI snižují u těchto nemocných charakteristický průvodný jev renálního poškození, a sice míru proteinurie (studie UKPD – United Kingdom Prospective Diabetes study, CAPPP – Captopril Prevention Project, ABCD – Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes). Studie potvrdily, že ochrana ledvin je nezávislá na snížení krevního tlaku.

Další nepochybnou indikací inhibitorů ACE je **srdeční selhání**. Již studie CONSENSUS (The Cooperative Northern Scandinavian Enalapril Survival Study) demonstrovala 40 % snížení mortality po šesti měsících medikace, ve srovnání s placebem. Obdobné výsledky u nemocných po infarktu myokardu se sníženou ejekční frakcí levé komory daly studie AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), SAVE (the Survival And Ventricular Enlargement) a TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation). Metaanalýza těchto tří studií ukázala o 26 % nižší mortalitu, o 27 % sníženou četnost hospitalizací pro srdeční nedostatečnost a o 20 % nižší četnost infarktů.

Podobně je dobře doložen příznivý efekt (snížení mortality i kardiovaskulární morbidity) inhibitorů ACE u nemocných v akutní a subakutní fázi myokardiálního infarktu (studie SMILE, ISIS-4, GISSI-3 a AIRE).

Zajímavý je vliv ACE inhibice u nemocných s ICHS a zachovanou funkcí levé komory: studie QUIET (QUinapril Ischemic Event Trial) hodnotila 1 750 normotenzních a normolipidických nemocných. Porovnáním 20 mg quinaprilu a placeba podávaných po tři roky bylo zřejmé, že při léčbě quinaprilem pokleslo množství vaskulárních příhod o 13 %, i když tato hodnota nedosáhla statistické významnosti.

Konečně nálezy z poslední doby ukazují přesvědčivý efekt inhibitorů ACE u nemocných po proběhlé mozkové příhodě (studie PROGRESS – Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study). Randomizován byl velký počet nemocných (6 105) a došlo k poklesu recidivy iktu o 28 %, u hypertenzních i normotenzních nemocných.

Novější data z posledních let vedou k hypotéze, zejména po zveřejnění výsledků studie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation), že ACEI chrání před rozvojem aterosklerotických komplikací i nemocné bez elevace krevního tlaku a jsou v tomto ohledu významně prospěšné nemocným s ischemickou chorobou srdce a mozku, s diabetem mellitem 2. typu a metabolickým syndromem provázeným inzulinorezistencí. Inzulinová rezistence a hyperinzulinémie zvyšuje citlivost kardiovaskulárního systému na nežádoucí vliv angiotensinu II a aldosteronu. Inhibitory ACE blokádu osy renin-an-

giotensin ovlivňují nežádoucí remodelaci levé komory srdeční a tepennou přestavbu a zdá se, že mnohostranným působením mohou zpomalit proces aterogeneze. Problematiky aterogeneze se dotýká i právě probíhající studie EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease). Cílem této studie je průkaz snížení úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin a/nebo nefatálního IM a/nebo srdeční zástavy s úspěšnou resuscitací. Po studii HOPE by šlo o další důkaz, že ACEI mají obecně příznivý vliv na nemocné s aterosklerotickým postižením.

Metabolický efekt ACEI je nezanedbatelný. Podstatné je zvýšení citlivosti k inzulinu, tímto lze vysvětlit nižší výskyt diabetu mellitu u nemocných léčených ramiprilem resp. kaptoprilem ve studiích HOPE a CAPPP. Lipidový profil se vlivem ACEI nemění. Zajímavé je **působení na fibrinolýzu**. Dostatečná hladina tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA) je ochranou před komplikacemi aterosklerózy, naopak inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI-1) se považuje za rizikový faktor vývoje trombotické události, přičemž jeho zvýšené hladiny nacházíme u nemocných s diabetem, obezitou a inzulinovou rezistencí, tedy u mnoha našich pacientů. Zatímco angiotensin II stimuluje endoteliální tvorbu PAI-1, bradykinin zvyšuje tvorbu a uvolnění t-PA.

Má ACEI být standardní terapií nemocných s aterosklerózou?

K této otázce dala podnět především studie HOPE. Studie byla uskutečněna jednak na velkém počtu nemocných (9 297), navíc v neobvyklých indikacích pro dosavadní léčbu ACEI. Zařazení byli jednak nemocní s průkazem aterosklerózy a jejich manifestních komplikací (80 % nemocných trpělo ICHS, 43 % mělo známky ischemie končetin a 11 % prodělalo iktus nebo tranzitorní ischemickou ataku), jednak diabetici (ve studii jich bylo 38 %) s alespoň jedním dalším rizikovým faktorem aterosklerózy (arteriální hypertenzí, hypercholesterolemií, nízkou hladinou HDL cholesterolu, kouřením nebo mikroalbuminurií). Arteriální hypertenze byla tedy přítomna u 47 % nemocných, ale prvotně byla kontrolována jinými léky než ACEI. Nemocní byli randomizováni k užívání 10 mg ramiprilu nebo placebu. Po 4,5 roku byla studie předčasně ukončena, protože ve všech subpopulacích nemocných prokázala 22 % snížení rizika vzniku infarktu myokardu, iktu nebo kardiovaskulárního úmrtí obecně u nemocných užívajících ramipril. Nový vznik diabetu byl v ramiprilové větvi též snížen o 34 %. Jistě se na vynikajících výsledcích podepsalo i snížení krevního tlaku.

Jak ovlivňují ACEI endoteliální funkci?

Endotel hraje zásadní roli v zachování cévního tonu a cévní struktury, lokální hemostázy a ovlivňuje významně proliferativní procesy.

Endoteliální dysfunkce je charakterizována nerovnováhou mezi dilatačně a kontrakčně působícími faktory, antikoagulačními a prokoagulačními činiteli, mezi inhibitory a promotory buněčné syntézy. Dysfunkce endotelu je výsledkem působení jednotlivých známých rizikových faktorů aterosklerózy v organizmu. Endoteliální „zdraví“ lze zjednodušeně charakterizovat jako rovnovážný stav mezi angiotensinem II a oxidem dusnatým. Role oxidu dusnatého v organizmu je významná:

1. relaxuje hladké svalstvo poklesem nitro-buněčné hladiny kalcia (ovlivněním guanosin-monofosfátu)
2. inhibuje trombocyty a snižuje expresi adhezivních molekul pro monocyty a neutrofile (protizánětlivé působení)
3. brání remodelaci cévní stěny inhibicí proliferace a migrace buněk hladkého svalstva.

Angiotensin II tvořený aktivovaným endoteliálním ACE nejen antagonizuje efekt oxidu dusnatého, ale snižuje jeho aktivitu a dostupnost tvorbou superoxidových radikálů (O_2^-). Je doloženo, že exprese ACE je zvýšena při akceleraci aterosklerózy. Diet ukázal, že tkáňový ACE v místě plátu je lokalizován především v oblasti akumulace makrofágů a v endoteliích. Lokální nadbytek ACE a metaloproteináz může přispívat k nestabilitě plátů.

Významným vlivem podání ACEI na endotel je zvýšení koncentrace bradykininu, zlepšení endoteliální funkce v souvislosti s ACE inhibicí je jednoznačně doloženo u normotníků, hypertenzních krys, zatímco u hypertoniků jsou nálezy kontroverzní.

Důležité jsou v tomto kontextu výsledky studií, které se zabývaly endoteliální funkcí po podání ACEI: šlo o studii

TREND (Trial on Reversing Endothelial Function) – kde u nemocných s ICHS bylo šestiměsíční podávání quinaprilu spojeno se zlepšením endoteliální funkce v epikardiálních koronárních arteriích. Studie Trend byla první, která ukázala, že endoteliální funkce u normotenzních a normocholesterolemických nemocných s ICHS se může vlivem ACEI zlepšit. Obdobnou problematiku řešily i studie BANFF (Brachial Artery Normalization of Forearm Function) a QUO VADIS (Quinapril on Vascular Ace and Determinants of Ischemia).

V současnosti se této problematice dotýká kromě již zmíněné studie EUROPA i studie PEACE (the Prevention of Events with ACE Inhibition), kde je užit trandalapril, a IMAGINE (the Ischemia Management with Accupril post bypass Graft via Inhibition of converting Enzyme).

Závěr

Je nepochybné, že inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu zřetelně přispěly ke zlepšení péče o nemocné s kardiovaskulárním onemocněním. V poslední době se ptáme, zda některé jejich farmakologické vlastnosti více přispívají k protekci cévní stěny, zda větší afinita k tkáňovému ACE je spojena s větší ochranou endotelu. V této souvislosti nelze než konstatovat, že zlepšení endoteliální funkce je doloženo zejména u těch inhibitorů, které vykazují větší afinitu k tkáňovému ACE (quinapril a ramipril). Přímé porovnání jednotlivých ACEI však chybí.

Literatura

1. Cushman DW, Cheung HS. Concentrations of angiotensin-converting enzyme in tissues in the rat. *Biochim. Biophys. Acta* 1971; 250: 261–265.
2. Diet F, Pratt RE, Berry GJ, et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 2756–2767.
3. Drexler H, Bertrand, Pepine CJ. Endothelial dysfunction, ACE-inhibition and cardiovascular disease: research frontiers and therapeutic intervention, *Eur Heart J*, 1998; 19 (suppl. G): G1–G53.
4. Enseleit F, Hurlimann D, Luscher T. Vascular Protective Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and their Relation to Clinical Events. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 37 (Suppl. 1): S21–S30.
5. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258–265.
6. O'Keefe JH, Wetzel M, Moe RR, Brosnahan K. Should an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Be Standard Therapy for Patients With Atherosclerotic Disease? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1–8.
7. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.