

Контрол върху съдовото ремоделиране – нова роля на ACE-инхибиторите?

Д-р Анграш Кали

Държавен кардиологичен институт "Д. Готшеген", Будапеща, Унгария

Структура и функция на кръвоносните съдове

Структурата на съдовата система е в зависимост от различните функции на отделните ѝ сегменти – кондуктивни, дистрибутивни, нутритивни и капацитивни. Атеросклеротичната съдова болест засяга кондуктивните (аортата и големите артерии) и дистрибутивните съдове (артерии и артериоли). Артериите и артериолите са изградени от три концентрично разположени тъканни слоя, установими при напречен срез на съдовата стена. Вътрешният слой, интимата, е представен от ендотелни клетки; в средния слой, *tunica media*, преобладава представителството на гладкомускулните клетки, а външният, адвентициален слой е изграден от съединително-тъканни елементи.

През последното десетилетие бяха установени нови данни, които доведоха до преосмисляне на физиологичната роля на ендотела. От дълго време е позната неговата функция на бариера между циркулиращата кръв и тъканите. Понастоящем се смята, че ендотелът притежава и други функции – сензор/посредник, авто-/паракринна секреция, и е проучена неговата необикновена структура. Следователно съдовият ендотел с все по-голямо основание се смята за интегрирана система – “ендотелният орган” на тялото.

СТРУКТУРА НА ЕНДОТЕЛА

Съдовият ендотел е изграден от плътно подредени в един слой ендотелни клетки. Ендотелният орган представлява двуразмерна структура с обща повърхност от 150 до 1000 m² и средно тегло 1.5 kg. Ендотелните клетки се характеризират с високо количествено съдържание на контрактилни протеини; според интрацелуларната си концентрация на актин и миозин (16%) ендотелните клетки се нареждат на второ място след мускулните. Цитоскелетът им е изграден от актинови филаменти с различно направление – кортикални, свързващи и стресови, които позволяват на ендотелната клетка да променя своята форма. При хипертония, например, ендотелната клетка придобива глобуларна форма и проминира към съдовия лумен, при което между клетъчните пространства се разширяват и се променя бари-

ерната функция на ендотела. Ендотелните клетки съдържат и интрацелуларни везикули – кавеоли. Те се смятат за пиноцитозни вакуоли, формирани чрез инвагинация на клетъчната мембрана; основната им функция е да поемат и да пренасят определени вещества през ендотелния слой (например LDL).

ФИЗИОЛОГИЧНИ ФУНКЦИИ НА ЕНДОТЕЛА

Бариерна функция

Ендотелът представлява разграничителната повърхност между циркулиращата кръв и подлежащите тъкани. Увреждането на неговата бариерна функция обикновено бързо се възстановява, но в някои случаи може да бъде причина за настъпване на тежки клинични усложнения. Продължителността на живот на отделната ендотелна клетка е около 30 години. Това означава, че около 30-годишна възраст увредените ендотелни клетки се заместват с ендотелни клетки от втора генерация. За съжаление обаче функционалните качества на новогенерирания ендотел, включително и бариерните му функции, са пониски от тези на неговия предшественик.

Преносител на сензорни сигнали

Ендотелът осъществява непрекъснат контрол върху промените, настъпващи в съдовия лумен, и реагира съобразно тези промени. Повишеното разтягане на съдовата стена (при повишено кръвно налягане, действащо върху луменалната повърхност) стимулира освобождаването на различни вазоактивни субстанции по външната повърхност на ендотелните клетки. По подобен начин повишените нива на LDL стимулират продукцията на растежни фактори в ендотелните клетки. Тези сензорни функции се осъществяват с помощта на рецептори, локализирани в клетъчната мембрана на ендотелните клетки (фиг. 1).

Автокринна паракринна функция

Ендотелната клетка може да се разглежда като микроскопична “химична лаборатория”, в която се произвеждат множество различни медиатори (хормони), участващи в регулацията на вазомоторния тонус, тромбогенезата, имунните реакции и структурното ремоделиране на съдовата

стена. Тези "хормони" оказват въздействие върху самата ендотелна клетка (автокринна регулация) и съседните ѝ структури (паракринна регулация).

Медиатори, повлияващи вазомоторния тонус: EDRF, EDHF (Все още химически неидентифициран), ендотелин, ангиотензин

Вещества, повлияващи тромбогенезата: АТIII, простаглицин, tPA, PAI, макроглобулин

Модулатори на имунните реакции: интерлевкини

Други ендотелни фактори: растежни фактори (PDGF, FGF), адхезионни молекули, колония-стимулиращи фактори и др.

Тук са представени само най-важните вещества, а установените до момента ендотелни фактори с авто-/паракринно действие са повече от хиляда.

ОЦЕНКА НА СЪДОВАТА ФУНКЦИЯ

Днес съществуват възможности за изследване на функциите на съдовата система както с клинични методи, така и *in vitro*.

Методи *in vitro*

Удобно е миографското изследване на биопсирани сегменти от кръвоносни съдове от кожа или подкожна тъкан от областта на седалището. Алтернативен метод е изследването на съдовия диаметър, еластичността и комплайънса, а така също и дебелината на tunica media под действието на приложено налягане с величина 30 до 60 mmHg върху съдовете.

Клиничните тестове включват оценка на ендотелната продукция на азотен оксид (NO) след реактивна хиперемия; оценка на дилатацията на брахиалната артерия при двуразмерен ултразвук. При физиологични условия исхемията стимулира освобождаването на NO и последващата релаксация на гладкомускулните клетки в tunica media. Продукцията на NO от увредения ендотел е незначителна и следователно не функционира механизмът на постисхемична вазодилатация. Имайки предвид тези тесни взаимоотношения между реакциите на брахиалната артерия и

на коронарните артерии към исхемия, неинвазивните методи на изследване са с голяма клинична значимост.

Съдово ремоделиране

Терминът е предложен от Baumbach и Heistad през 1989 г. за описване на структурните промени, наблюдавани в малките мозъчни артерии при пациенти, страдащи от хипертония.

КОНЦЕПЦИЯ ЗА СЪДОВО РЕМОДЕЛИРАНЕ

В термина "съдово ремоделиране" се включват структурни изменения и дисфункция на съдовата стена.

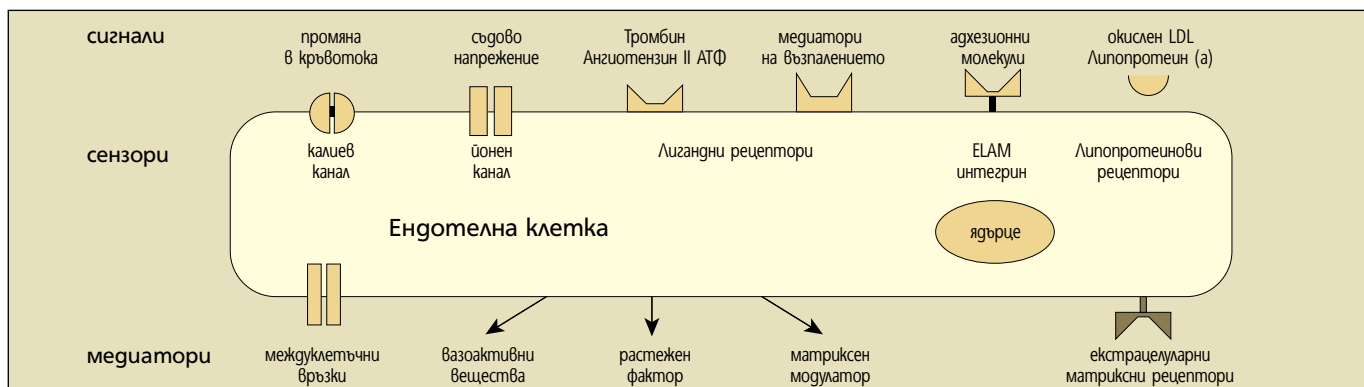
- Структурни промени - към структурните промени се отнасят макроскопски изменения – стеноза, дилатация, елонгация, аневризма, и микроскопски, хистологични изменения. На клетъчно ниво хистологичните промени са свързани с миграция (например на моноцити и миоцити), пролиферация, увреждане на клетъчната функция и некроза. Атеросклерозата, най-честата изява на съдовото ремоделиране, е представителен пример, илюстриращ по-горното определение.
- Дисфункцията на съдовата стена включва увредената функция на ендотелните клетки и на гладкомускулните клетки на tunica media.

ОСНОВНИ ПРИЧИНИ ЗА СЪДОВО РЕМОДЕЛИРАНЕ

1. Промени в интралуминалното налягане
2. Промени в кръвния ток
3. Увреждане на съдовата стена

Повишението на кръвното налягане повишава напрежението в съдовата стена. Това води до задебеляване на tunica media (чрез хипертрофия и хиперплазия на гладкомускулните клетки) и евентуално до понижаване на съдовия комплайънс и стеснение на диаметъра на съдовия лумен. Тези изменения се наблюдават типично при венозни присадки, използвани при артериален байпас, а така също и при артериовенозни фистули и артериални аневризми.

Неоинтималната пролиферация, най-често хиперпластична, настъпваща в присадки, а така съ-



Фиг. 1. Трансмитерни функции на ендотелната клетка

що и структурните промени, водещи до увреждане на интимата (руптура на плака) са други форми на съдовото ремоделиране.

По такъв начин, при наличие на съдово увреждане, промените в кръвното налягане и кръвотока действат като патогенни фактори, ускоряващи процеса на съдово ремоделиране (фиг. 2).

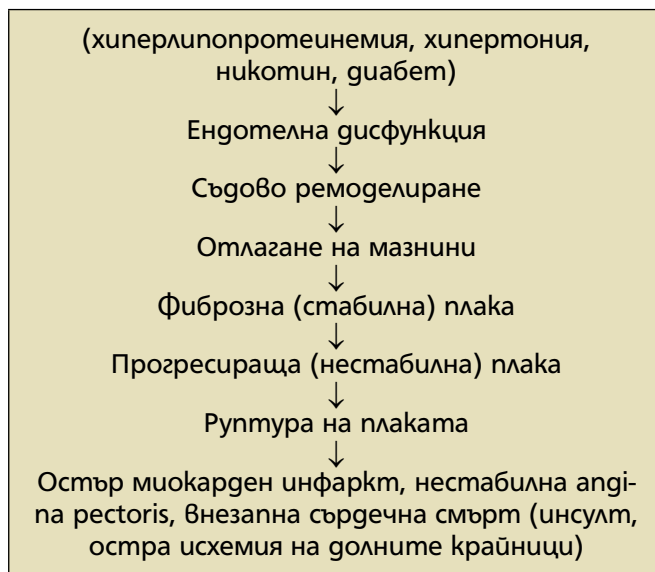
КЛИНИЧНИ ИЗЯВИ НА СЪДОВОТО РЕМОДЕЛИРАНЕ

- Атеросклероза
- Хипертония
- Болест на Виегер
- Автоимунни съдови заболявания (SLE, РСР, прогресивна системна склероза и др.)
- Вибрационно увреждане
- Затваряне на персистиращ ductus arteriosus
- Неинтимална пролиферация след РТСА и др.

РОЛЯ НА СЪДОВОТО РЕМОДЕЛИРАНЕ ПО ОТНОШЕНИЕ НА АТЕРОГЕНЕЗАТА

Въпреки че атеросклерозата не е самостоятелна и единствена форма на съдовото ремоделиране, тя, без съмнение, е неговата най-честа и широко разпространена изява. Бавно, но прогресивно, в продължение на години или десетилетия, атеросклерозата води до съдова оклузия и клиничен инцидент. Днес е напълно установена ролята на съдовото ремоделиране в този продължителен процес.

ФАКТОРИ, УВРЕЖДАЩИ ЕНДОТЕЛА



Контрол на съдовото ремоделиране с АСЕ-инхибитори (експериментални и клинични данни)

СИСТЕМАТА АСЕ – АНГИОТЕНЗИН II – БРАДИКИНИН (ФИГ. 3)

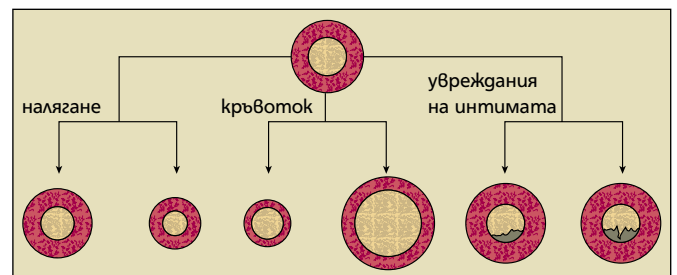
Ангиотензинът е компонент на две важни регулаторни системи – ренин-ангиотензин-алдос-

терон (РААС) и АСЕ-ангиотензин II-брадикинин. Първата система е част от системната регулация, докато втората има преобладаващо локално действие.

В системната циркулация молекулата на ангиотензиногена (синтезиран в черния дроб) се разцепва от ренина и се получава ангиотензин I, който постъпва в белодробното кръвообращение и се превръща в ангиотензин II от АСЕ. Повлиявайки ангиотензиновите рецептори, ангиотензин II повишава кръвното налягане, стимулира пролиферацията на гладкомускулни клетки и води до левокамерна хипертрофия.

Тъканният ангиотензин се секретира като авто-/паракринна субстанция в сърцето и мозъка, а така също и (основно) от ендотелните клетки. Локално секретираният ангиотензин се превръща от тъканния ренин в ангиотензин I, който впоследствие се трансформира в ангиотензин II от ангиотензин-конвертиращия ензим, който се установява в големите и малките артерии и в ендотела на венозните съдове (при човек). Ендотелният конвертиращ ензим е идентифициран като мембранно-свързан ектоензим и разтворим вътреклетъчен ензим. При хора преобладава мембранно-свързаният ензим. Ангиотензин II, секретираният като локално действащ "хормон", се свързва към повърхностните рецептори за ангиотензин I на гладкомускулните клетки, изграждащи tunica media. Активацията на тези рецептори е медирана посредством интрацелуларната система на протеин G. По този механизъм ангиотензин I повишава интрацелуларната калциева концентрация, в резултат на което настъпва гладкомускулна контракция и вазоспазм. Повишава се и активността на протеинкиназа C, която на свой ред стимулира миграцията и пролиферацията на миоцитите. И двата ефекта имат определен атерогенен потенциал. Описани са и ангиотензин-2- и ангиотензин-3-рецептори, но тяхната функция все още не е изяснена. Смята се, че ангиотензин-2-рецепторите имат отношение към феталния растеж и тъканната регенерация.

Ендотелните клетки продуцират и медиатор с вазодилатативен ефект – брадикинин. Той действа паракринно и се деактивира от същия конвертиращ ензим, катализиращ конверсията на ангиотензин I в ангиотензин II. Следователно,



Фиг. 2. Подлежащи причини за съдово ремоделиране

при повишаване на концентрацията на ангиотензин II и понижаване на концентрацията на брадикинина ефектът от активността на АСЕ е вазоконстрикция и повишена клетъчна пролиферация. АСЕ-инхибицията има противоположен ефект.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДАННИ

АСЕ-инхибиторите понижават кръвното налягане. Антихипертензивното им действие се дължи на инхибицията на РААС, но потискането на активността на тъканния АСЕ вероятно също има значима роля. АСЕ-инхибицията понижават общата периферна съдова резистентност и повишава съдовия комплайънс. Според резултатите от проучване, проведено с benazepril, при настъпването на тези промени не се повлиява сърдечният дебит или сърдечната честота.

Освен хемодинамичните си ефекти, АСЕ-инхибиторите модифицират структурата на съдовата стена чрез потискане на индуцираното от ангиотензин II съдово ремоделиране.

В основата на съдовото ремоделиране стоят процесите на миграция и пролиферация на ендотелни и мускулни клетки, а така също и промените в клетъчния фенотип (респ. клетъчната функция). Тези процеси се повлияват от растежните фактори (вкл. PDGF) и ангиотензин II. Важен е фактът, че АСЕ-инхибицията може да обърне в обратна посока процесите на съдовото ремоделиране, въпреки че не е възможно пълно възстановяване на структурите. Понастоящем няколко автори съобщават за почти пълно тъканно възстановяване, наблюдавано в малки подкожни резистивни артерии.

При микромиографични изследвания, проведени върху човешки артерии, са наблюдавани намаление на дебелината на tunica media и подобрене на съотношението media/лумен, белези на регресията на абнормното тъканно преструктуриране.

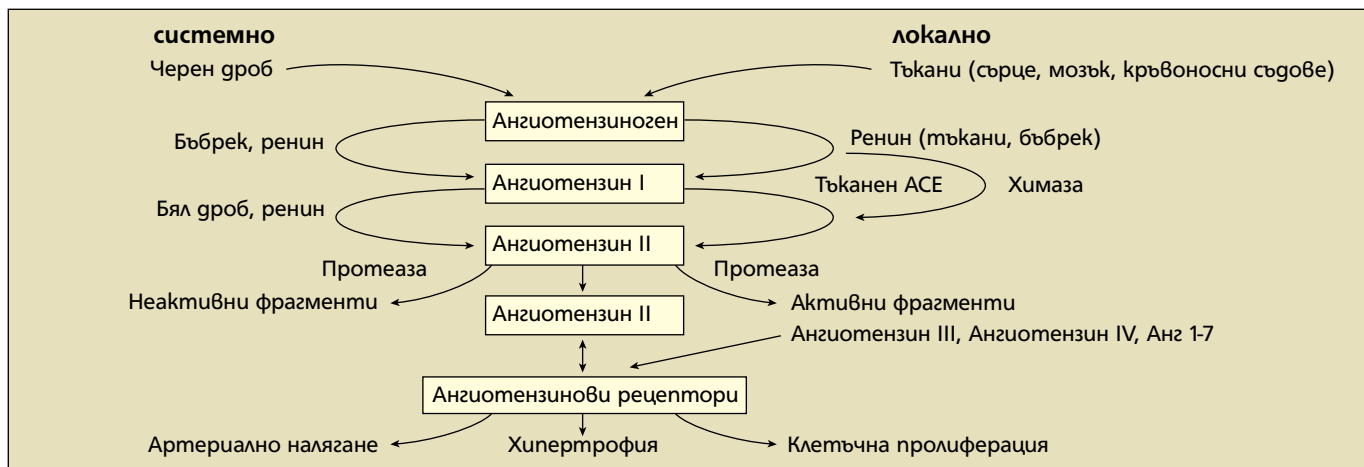
Agabiti-Rosei et al предлагат важни данни, изведени от проучвания с хора. Авторите сравняват

антихипертензивната ефективност на nitrendipine и sartopril и установяват значително понижаване на съдовата резистентност при прием на двата медикамента. По-късно авторите оценяват ефектите на amlodipin спрямо enalapril по отношение на ремоделирането на малките периферни и миокардните резистивни артерии. Заключение е, че и двата медикамента потискат съдовото ремоделиране и в това отношение техните ефекти са съпоставими.

Антипролиферативните ефекти на АСЕ-инхибиторите (инхибицията на съдовото ремоделиране) са независими от техните хемодинамични ефекти. В животински експерименти е установена селективна инхибиция на съдовото ремоделиране при прилагане на ниски (субтерапевтични) дози fosinopril, вероятно дължаща се на ефекти върху растежните фактори.

В няколко проучвания е установено, че lisinopril също инхибира съдовото ремоделиране.

1. Rizzoni et al изследват дебелината на съдовата стена и на медията, отношението медия/лумен и други параметри на малките резистивни артерии в биопсични образци от подкожна тъкан, взета от седалищната област на пациенти, страдащи от хипертензия. Отношението медия/лумен (M/L) при хипертензивни пациенти на лечение с lisinopril за 3 години се понижават сигнификантно в сравнение с нелекувани пациенти. Отношението M/L обаче все още е по-високо в сравнение с индивидите с нормално кръвно налягане, откъдето следва заключението, че терапията с lisinopril не е коригирала напълно структурните изменения. Въз основа на данните за повишена ацетилхолин-индуцирана вазодилатация след лечението се установява, че lisinopril повлиява благоприятно ендотелната дисфункция. На този факт трябва да бъде обърнато внимание, защото такива ефекти не са наблюдавани в ранните проучвания с sartopril, enalapril и cilazapril. Следователно, освен антихипертензивното си действие, lisinopril обърща в обратна



Фиг. 3. Биосинтеза на ангиотензин II и неговите ефекти върху рецепторите

посока процесите на съдово ремоделиране и подобрява ендотелната функция.

2. Хипертонията е асоциирана с понижен съдов комплайънс (еластичност на съдовата стена) в резултат от действието на повишеното кръвно налягане и настъпилите структурни изменения в съдовата стена. Perret et al установяват, че lisinopril повишава съдовия комплайънс при индивиди с хипертония и – забележително – при нормотензивни индивиди.
3. Рестенозата е относително често настъпващо усложнение след провеждане на ангиопластика. Вероятно увреждането на съдовата стена по време на катетеризация индуцира неоптимална пролиферация, медирана чрез локално продуцирания ангиотензин II. В експериментални модели е установено, че 14-дневното лечение с lisinopril инхибира неоптималната пролиферация.

Следователно, lisinopril инхибира съдовото ремоделиране (тоест настъпването на различни структурни изменения в съдовата стена) и повлиява благоприятно последващата функционална промяна (ендотелната дисфункция и променения комплайънс).

В заключение - ACE се установява в ендотелните клетки на малките артерии при човека. ACE-инхибиторите понижават кръвното налягане и периферната резистентност, индуцират вазодилатация и подобряват съдовия комплайънс. Те оказват благоприятни ефекти върху мускулната маса на tunica media и променят благоприятно съотношението медия/лумен. Посредством действието си върху растежните фактори, ACE-инхибиторите потискат клетъчните механизми, водещи до съдово ремоделиране.

ИНДИРЕКТНИ ДАННИ (ТЕЖКИ ИНЦИДЕНТИ ПРИ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ)

Антиатеросклеротичното действие на ACE-инхибиторите е потвърдено от резултатите на клинични проучвания, базирани на честотата на тежките инциденти. В тези проучвания, включващи пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност и пациенти, преживели остър миокарден инфаркт, се установява редукция на честотата на настъпване на инфаркт/реинфаркт и сърдечно-съдовата смъртност при терапия с ACE-инхибитори. Понастоящем тези наблюдения се смятат за *индиректни данни* за инхибицията на съдовото ремоделиране, свързано с коронарната болест. Въпреки това резултатите от тези проучвания са противоречиви.

Проучванията GISSI-3, ISIS-4, Consensus-2 и Chinese trial оценяват използването на ACE-инхибитори в първите 24 часа след настъпването на миокарден инфаркт. В двете обширни проучвания GISSI-3 и ISIS-4 е установена сигнификантна редукция на общата смъртност. В проучването GI-

SSI-3 (lisinopril, 2.5-10 mg дневно) и в проучването ISIS-4 (captopril, 6.25-100 mg дневно) се наблюдава понижена краткосрочна смъртност.

В проучването SOLVD се съобщава за редукция на риска от настъпване на смърт с 16%. В лечебно-профилактичния раздел на това проучване е установено понижение на риска за настъпване на миокарден инфаркт и реинфаркт с 25% при приложение на enalapril. Рискът от развитие на нестабилна ангина се понижава с 20%, а така също и необходимостта от реваскуларизационни процедури (PTCA, CABG). Проучванията TRACE, AIRE и SAVE включват групи пациенти, стратифицирани според състоянието на левокамерната си функция; резултатите им потвърждават понижението на честотата на настъпване на рекурентен миокарден инфаркт. Тези данни обаче не се потвърждават от проучванията Consensus-2, GISSI-3 и ISIS-4.

В проучването QUIET 1750 пациенти, подложени на PTCA, са рандомизирани към терапия с quinopril или плацебо. Въпреки че резултатите в групата на лечение с ACE-инхибитора са по-добри в сравнение с плацебо, разликите между лечебните групи по отношение на сърдечно-съдовата смъртност, честотата на миокардния инфаркт или вентрикуларна тахикардия/аритмия не са статистически сигнификантни. При подгруповия анализ на ангиографски мониторираните пациенти не се установява статистически значима разлика на атеросклеротичните лезии.

Наскоро приключилото проучване ATLAS може да хвърли светлина по отношение на противоречивите резултати, изложени по-горе. Според изследователите промените на проследяваните инциденти са дозо-зависими (лично съобщение). В проучването ATLAS например при 4-годишно приложение на lisinopril благоприятните ефекти при високодозовата терапия (32.5-35 mg дневно) са по-изразени в сравнение с нискодозовата терапия (2.5-5 mg дневно). Рискът за настъпване на обща или сърдечно-съдова смърт, както и комбинираният риск за настъпване на смърт и/или хоспитализация е съответно 8, 10 и 12 пъти по-висок при пациентите, приемащи ниски дози lisinopril. Очевидно е, че клиничният изход е в зависимост от величината на приложената доза.

Механизмите на благоприятните ефекти на ACE-инхибиторите по отношение на заболяемостта и смъртността при пациенти с увредена левокамерна функция и пациенти, преживели миокарден инфаркт, все още не са известни. Необходимо са допълнителни проучвания, които да установят и да проучат тези механизми. Домогава остава хипотетична концепцията, че предимствата на ACE-инхибицията са свързани със супресията на съдовото ремоделиране и забавянето на прогресията на коронарната болест.

Пребод: Мая Живкова