

# Enalapril - най-прилаганият, най-добре познат или АСЕ-инхибиторът с най-много клинични доказателства

Д-р Борислав Георгиев  
Национална кардиологична болница

Лекарствата от един терапевтичен клас се характеризират с еднакъв механизъм на действие, но притежават различни фармакодинамични и фармакокинетични качества. АСЕ-инхибиторите се различават по своята мощ, по действието си – директно или чрез активен метаболит, по липофилност, път на елиминиране, полуживот. Много са клиничните проучвания, доказващи ефектите на различните АСЕ-инхибитори върху различни групи болни – хипертоници, пациенти със сърдечна недостатъчност, усложнен диабет с нефропатия, коронарна болест и др. Съществуват качествени различия сред представителите на този клас, които могат да повлияят благоприятните терапевтични ефекти при различни групи болни и нозологии. Трудно се дефинират “класово-специфичните ефекти”, поради което за всеки предлаган и доказан терапевтичен ефект на отделен представител на АСЕ-инхибиторите се провеждат големи многоцентрови проучвания и едва след представените от студията резултати се приема за доказана терапевтичната индикация. Enalapril навлиза в клиничната практика през 1985 г. и до днес това е АСЕ-инхибиторът с най-много клинични наблюдения и големи световни многоцентрови студии.

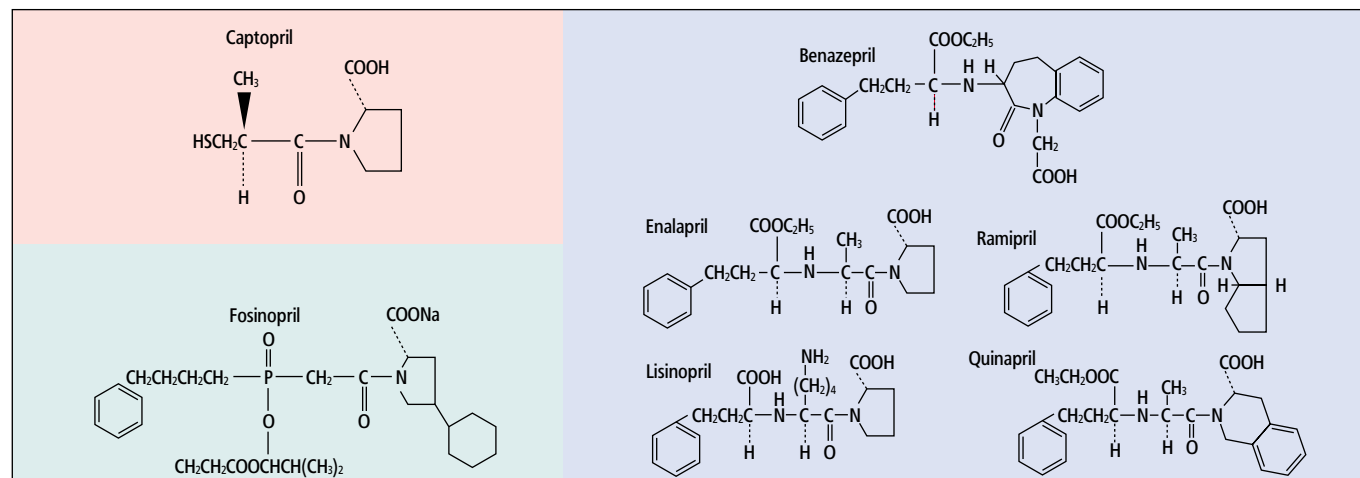
“Класово-специфичните ефекти” придобиха клинично значение през последното десетилетие, когато на фармацевтичния пазар се появиха над 10 АСЕ-инхибитора. Според Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) терминът “обща характеристика на класа” означава, че всички лекарства от един клас са тясно свързани помежду си по химична структура, фармакология, терапевтично действие и странични ефекти”. Според това определение за тези медика-

менти се предполага, без да бъде задължително доказано, че са близки по ефект. След проучването **НОРЕ** бе огласено, че както АСЕ-инхибиторите са близки по ефект, така те също се различават помежду си. Ето защо не всички представители на този клас се препоръчват за лечение на артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, след миокарден инфаркт, при асимптомна левокамерна дисфункция, при диабетна нефропатия. Тези индикации за приложение се приемат след доказване на лечебни и профилактични ефекти в големи клинични проучвания.

По химична структура АСЕ-инхибиторите се разделят на: а) сулфхидрил-съдържащи, б) фосфор-съдържащи, в) дикарбоксил-съдържащи (фиг.1). Към последната група принадлежат най-много препарати – enalapril, ramipril, lisinopril, quinapril, benazepril с прототип Enalapril.

Фармакологичните различия включват: 1) разлики в силата на действие (потентност), свързани с афинитета им към цинковата компонента и друго залавно място на АСЕ, и 2) АСЕ-инхибиторно действие чрез активен медикамент или про-медикамент. Съществуват и фармакокинетични различия между АСЕ-инхибиторите (табл. 1), които определят режима на дозиране (еднократен, двукратен, трикратен прием). Липофилността е физико-химическа характеристика, която повлиява не само фармакокинетиката, но и тъканната пенетрация на медикамента. Докато различната липофилност е от значение в експериментални условия, все още не е доказана връзката ѝ с различия в клиничния ефект на медикаментите.

Пътят на елиминиране на АСЕ-инхибиторите е съ-



Фиг. 1. Химична структура на АСЕ-инхибиторите според функционалната им група

АСЕ-инхибитор	липо-филност	t <sub>max</sub> (h)	полуживот (h)	път на елиминиране
Benazepril	+	1.5	21.0	бъбречен + чернодробен
Captopril	+	1.0	2.0	бъбречен
Enalapril	++	4.0	11.0	бъбречен
Fosinopril	+++	3.0	12.0	бъбречен + чернодробен (50/50)
Lisinopril	0	7.0	13.0	бъбречен
Perindopril	+	4.0	9.0	бъбречен
Quinapril	++	2.0	3.0	бъбречен
Ramipril	+	3.0	12.0	бъбречен + чернодробен (70/30)
Spirapril	+	2.5	30.0	бъбречен + чернодробен (50/50)
Trandolapril	++	4.0	16–24	бъбречен + чернодробен (30/70)

t<sub>max</sub> = време за достигане на максимална плазмена концентрация, + = лека, ++ = умерена, +++ = висока.

Табл. 1. Някои фармакокинетични особености на АСЕ-инхибиторите

що от клинично значение. Дозата на отделящите се през бъбреците АСЕ-инхибитори трябва да бъде намалена при болни с нарушена бъбречна функция. Продължителността на ефекта на медикаментите определя дозирането им. Според някои автори всички АСЕ-инхибитори, с изключение на Captopril, могат да се прилагат еднократно дневно с оглед подобряване на сътрудничеството на болните.

## Големи клинични проучвания

Някои от прилаганите в практиката АСЕ-инхибитори са доказали ефективността си при намаляване на сърдечно-съдовата болестност и смъртност. Само тези медикаменти са индицирани за лечение на болни с артериална хипертония, особено хипертоници с диабет, и при болни след миокарден инфаркт с левокамерна дисфункция или застойна сърдечна недостатъчност. Нито един от прилаганите АСЕ-инхибитори не е проучен в големи клинични проучвания за всички възможни индикации за медикаментите от групата (табл. 2).

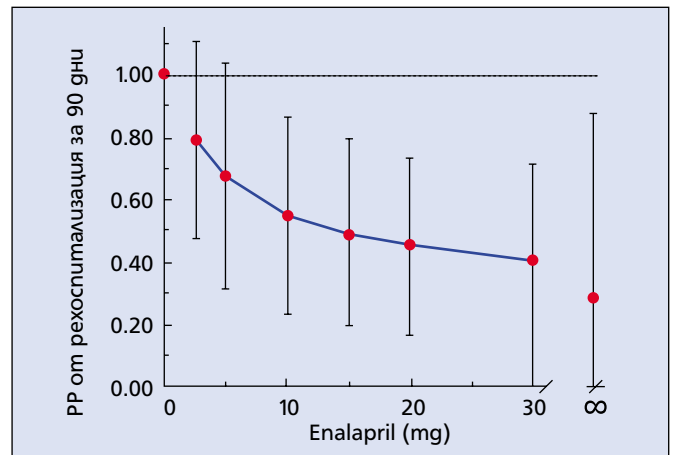
Проучвания със сходна цел доказват намаляване на смъртността в различна степен в зависимост от прилаганите препарати. Това означава, че различните АСЕ-инхибитори не са еквивалентни от гледна точка на клиничен ефект. Трудно е обаче медикаментите да бъдат съпоставени според резултатите от клиничните студии, тъй като дизайнът на проучването, изследваната група, целите, анализирания параметри, съпътстващата терапия могат да се различават.

Ясно е, че АСЕ-инхибиторите са полезни при лечение на сърдечната недостатъчност, но все още няма пълна яснота за оптималната доза, която ефективно ще намали болестността и смъртността. Важността на точната доза е представена в проучване на честотата на рехоспитализациите на болни със сърдечна недостатъчност за 90-дневен период (фиг. 2). Липсата на АСЕ-инхибитори в лечението е свързана с релативен риск 0.8, а оптималната доза на Enalapril намалява релативния риск от рехоспитализация до 30%.

АСЕ-инхибитор	Клинично проучване			
	ЗСН/ЛКД	МИ/ИБС	АХ	диабет mun 2
Benazepril	0	0	0	0
Captopril	SAVE	SAVE/ISIS-4	CAPPP	0
Enalapril	SOLVD CONSENSUS	SOLVD	0	ABCD
Fosinopril	0	0	0	FACET
Lisinopril	ATLAS	GISSI-3	0	0
Perindopril	0	0	0	0
Quinapril	0	0	0	0
Ramipril	AIRE	AIRE/HOPE	HOPE	HOPE
Spirapril	0	0	0	0
Trandolapril	TRACE	TRACE	0	0

Табл. 2. Големи клинични проучвания, доказващи ефектите на АСЕ-инхибиторите.

ЗСН – застойна сърдечна недостатъчност, ЛКД – левокамерна дисфункция, МИ – миокарден инфаркт, ИБС – исхемична болест на сърцето, АХ – хипертония, ABCD = Appropriate Blood pressure Control in Diabetes, AIRE = Acute Infarction Ramipril Efficacy, ATLAS = Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival, CAPPP = Captopril Prevention Project, CONSENSUS = COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study, FACET = Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial, GISSI-3 = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico, HOPE = Heart Outcomes Prevention Evaluation, ISIS-4 = Fourth International Study of Infarct Survival, SAVE = Survival And Ventricular Enlargement, SOLVD = Studies of Left Ventricular Dysfunction, TRACE = TRAndolapril Cardiac Evaluation.



Фиг. 2. Релативен риск (PP) от рехоспитализация по повод сърдечна недостатъчност в резултат на дозиране на enalapril.

## Заклучение

Сред многото АСЕ-инхибитори трябва да изберем онези с доказан ефект при намаляване на болестността и смъртността. Само при тях разполагаме с доказателства за сигурност при приложението.

Освен с дълъг живот на пазара, Enalapril е доказал своето място в лечението на сърдечно-съдовите заболявания. Благоприятният му ефект върху болните с хипертония и захарен диабет е доказан в ABCD, удължаването на живота при болни със сърдечна недостатъчност е доказано в CONSENSUS, а индикациите му за лечение на левокамерната дисфункция е приета след проучването SOLVD. Тези три големи проучвания, наред с хилядите съобщения за терапевтичен ефект, правят Enalapril най-добре изучения АСЕ-инхибитор на световния фармацевтичен пазар.