

Еналаприл – клиничен подход при застойна сърдечна недостатъчност

Доц. Д. Раев, гм, почетен член на ESC и АНА

Клиника по кардиология и интензивно лечение, Медицински институт - МВР

От въвеждането му в клиничната практика през 1985 г., enalapril maleat (еналаприл) стана много популярен и неговата употреба при застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) нарастна драматично. Причината за това е неговата ефективност на фона на добър хемодинамичен и метаболитен профил, изразена вазо-, кардио- и ренопротекция и добър толеранс от страна на пациента при сравнително редки странични ефекти. Тази статия има за цел да резюмира акумулирания клиничен опит с еналаприл при лечение на ЗСН.

Въпреки огромната база данни, събрана от многобройни клинични проучвания, и ръководните насоки на американските (АНА/ACC) и европейската (ESC) кардиологични асоциации за лечение на ЗСН, **приложението на ACE-инхибитори при пациенти със ЗСН или левокамерна (ЛК) дисфункция е по-малко от очакваното. Няколко са факторите за това:**

1. Специалността на лекаря – общопрактикуващите лекари употребяват по-рядко ACE-инхибитори в сравнение с кардиолозите, а последните - по-рядко от специалистите по ЗСН.
2. Съображението за чести странични ефекти на ACE-инхибиторите, въпреки опита на CONSENSUS и SOLVD, които доказаха, че честотата на усложненията с еналаприл е приемлива за получения ефект, и този от ATLAS за еднаквата честота на наложило се прекратяване на лечението с лизиноприл във високи и в ниски дози.
3. Свързани с пациента фактори – по-рядко се

- Хипотония при първата доза
- Хиперкалиемия
- Влошаване на бъбречната функция
- Суха кашлица
- Ангиоедем
- Кожен раш
- Промяна във вкуса
- Неутропения

Табл. 1. Странични ефекти на ACE-инхибиторите

Рискови фактори	Погхог
<ul style="list-style-type: none"> • Възрастни пациенти над 75 год. • Употреба на други вазодилататори • Обезводняване поради прекомерна рестрикция на готварска сол и вода, засилена диуретична терапия • Високо рениново ниво ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/l}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Тест-доза еналаприл от 2.5 mg вечер • Временна редуция или спиране на диуретика • Либерализиране на приема на готварска сол

Табл. 2. Рискови фактори за хипотония при първата доза еналаприл

прилагат ACE-инхибитори при възрастни пациенти, бъбречна дисфункция, запазена ЛК системна функция.

Страничните ефекти на еналаприл са класови, т.е. важат при всички ACE-инхибитори, и са представени в табл. 1. Описани са и неспецифични ефекти (главоболие, виене на свят, отпадналост), но те са редки и обикновено не представляват проблем.

Може би най-важният проблем при инициране на лечение с еналаприл е хипотонията при първата доза, въпреки че понижението на налягането е слабо и обикновено пациентите са асимптомни. Рисковите фактори най-често са комплексни (табл. 2). Пациентите със свръхактивирана ренин-ангиотензинова система представляват особена група. Обусловените от ACE-инхибиторите хемодинамични промени при тях са по-изразени. Колкото е по-високо рениновото ниво, толкова е по-изразен ефектът на ACE-инхибитора върху редуциране на периферното съдово съпротивление и пулмокапилярното налягане. Затова е възможно пациент с високо рениново ниво да получи хипотония при първата доза ACE-инхибитор. Прост тест за рениновата активност е нивото Na^+ . При нива на серумния Na^+ под 130 mmol/l рениновото ниво по презумпция е високо. Правилната стратегия при пациенти с риск от хипотония при първата доза е временна редуция или спиране на диуретика, либерализиране на приема на готварска сол и започване с тест доза еналаприл от 2.5 mg вечер, последвана от нарастващи дози през 2 седмици. Обикновено симптомната хипотония, провокирана от тест-дозата, рядко се повтаря при следващите дози.

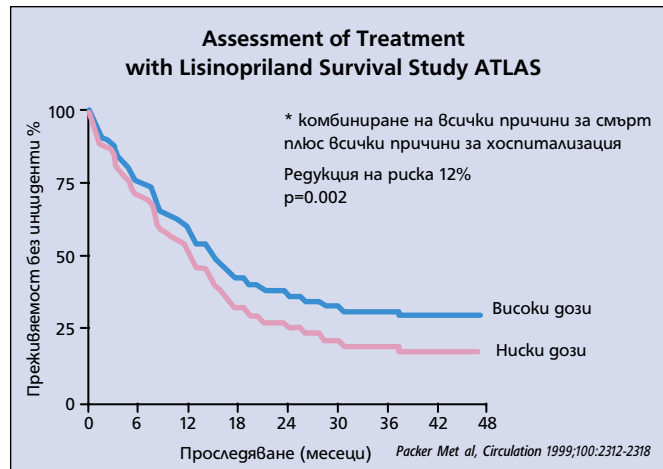
Хиперкалиемията може да се провокира поради редуция на ангиотензин II-медираната алдостеронова секреция. Най-често това се наблюдава при диабетици или пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, особено ако приемат калие-

ви съплекти или калий-съхраняващи диуретици (табл. 3). Правилният подход при такива пациенти изисква проследяване нивото на K^+ през първата седмица след започване на лечението и внимание при едновременна употреба на калиеви съплекти или калий-съхраняващи диуретици.

АСЕ-инхибиторите имат ренопротективен ефект при ЗСН, изразяващ се в подобрене на бъбречната функция и протеинурията, който е резултат на нормализиране на минутния обем и свързаната с него подобрена бъбречна перфузия. Честотата и степента на бъбречна дисфункция в контролираните проучвания е ниска - само в 0.5 % от случаите се е наложило спиране на еналаприл. Най-честата причина за влошаване на бъбречната функция е комбинирано лечение с нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС), дехидратация или наличие на двустранна стеноза на бъбречните артерии (или едностранна при единствен бъбрек). Затова при започване на лечение с еналаприл се налага мониториране на креатинина през първата седмица – ако има повишение с повече от 90 $\mu\text{mol/l}$, трябва да се прецени водният баланс на пациента и евентуално да се коригира дозата на диуретика. В повечето случаи тези мерки са достатъчни за възстановяване на бъбречната функция. При липса на реверзибилност да се търси ко-медикация с НСПВС (комбинацията редуцира GFR поради дилатация на еферентните и аферентните артериоли) или двустранна стеноза на бъбречните артерии (табл. 4).

Появата на суха, непродуктивна кашлица е най-честото странично явление при употребата на АСЕ-инхибитори. Средно 10% от пациентите се налага да прекъснат лечението. Кашлицата лесно се диагностицира като свързана с АСЕ-инхибиторното лечение - явява се през първите 2 седмици и за толкова изчезва след спиране на лечението, но трябва да се има предвид, че тя може да е симптом на самата ЗСН. В такъв случай тя изчезва при корекция на водния баланс чрез диуретично лечение.

Ангиоедемът е рядко, но животозастрашаващо странично явление, дължащо се на акумулация на



Фиг. 1. Резултати от ATLAS: При пациенти със ЗСН NYHA II-IV клас на високи дози лизиноприл (32.5-35 мг/ден) честотата на общата смъртност или нужда от хоспитализация на 46-я месец е с 12% по-ниска в сравнение с групата на ниски дози лизиноприл (2.5-5 мг/ден). Честотата на хоспитализациите по повод ЗСН при тях е редуцирана с 24%. Изследваните 3164 пациенти са били с EF < 30%.

брадикинин и неговите метаболити. Обикновено се явява през първите седмици от лечението.

Останалите специфични за АСЕ-инхибиторите странични явления, като кожен раш, промяна във вкуса, неутропения, са редки и също реверзибилни.

Въпреки че редица контролирани проучвания демонстрираха ползата от високи дози АСЕ-инхибитори, в практиката продължават да се използват по-ниски дози главно поради опасенията от странични явления. ATLAS показва не само, че прогнозата е по-благоприятна при високи дози АСЕ-инхибитор – лизиноприл (фиг. 1), но и че честотата на страничните реакции, наложили прекъсване на лечението, е еднаква при двете групи пациенти (ниска/висока доза). За еналаприл таргетната доза при ЗСН е 20 мг дневно. Само при лечение с такава доза може да се прояви наблюдавания при CONSENSUS и SOLVD благоприятстващ прогнозната ефект (фиг. 2, 3).

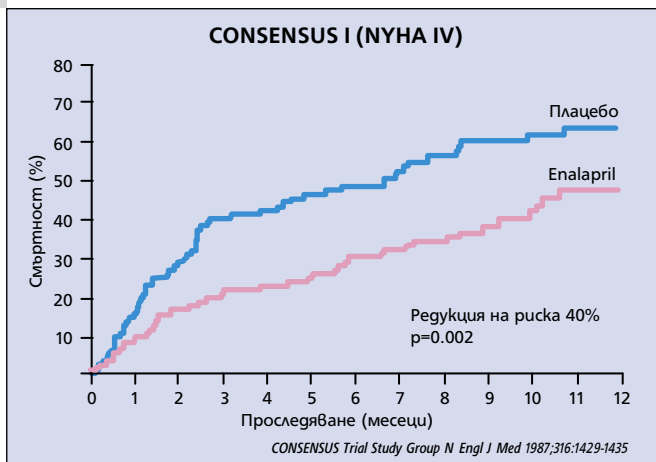
Друг противоречив въпрос е дали благоприят-

Рискови фактори	Подход
<ul style="list-style-type: none"> Употреба на K^+-съхраняващи диуретици Употреба на K^+-съплекти Бъбречна дисфункция Възрастни пациенти над 75 год. Захарен диабет 	<ul style="list-style-type: none"> Мониториране на серумния K^+ 1 седмица след започване и всяко повишение на дозата, на 3 месец, а след това регулярно на 6 месеца.

Табл. 3. Рискови фактори за АСЕ-инхибиторно-обусловена хиперкалиемия

Рискови фактори	Подход
<ul style="list-style-type: none"> Обезводняване поради прекомерна рестрикция на готварска сол и вода, засилена диуретична терапия Употреба на НСПВС Възрастни пациенти над 75 год. 	<ul style="list-style-type: none"> Мониториране на серумния креатинин 1 седмица след започване и всяко повишение на дозата, на 3 месец, а след това регулярно на 6 месеца.

Табл. 4. Рискови фактори за АСЕ-инхибиторно-обусловена бъбречна дисфункция. НСПВС=нестероидни противовоспалителни средства.



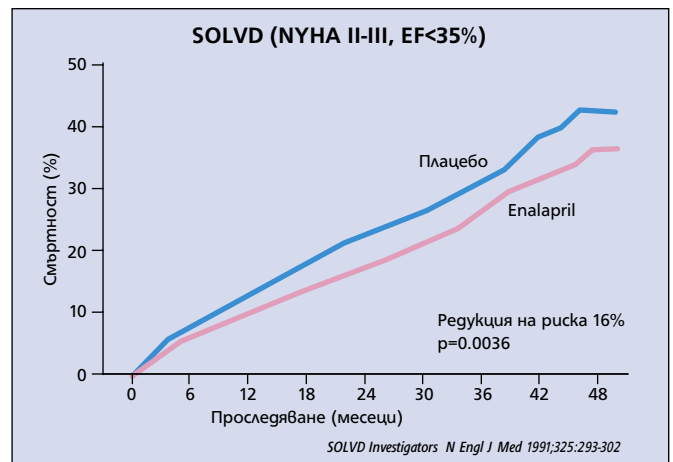
Фиг. 2. Резултати от CONSENSUS: Едногодишната смъртност при 253 пациенти със ЗСН NYHA IV клас е редуцирана с 40% (от 52% на 36%) при лечение с еналаприл, 20 мг дневно, в сравнение с плацебо, като разликата между групите персистира до втората година от проследяването. Проучването е прекратено преждевременно поради значимо по-добрата прогноза при лечение с еналаприл.

ният ефект на АСЕ-инхибиторите е класов или специфичен за съответния АСЕ-инхибитор, който е тестван при дадено проучване. Този въпрос става много важен, като се има предвид големия брой АСЕ-инхибитори на пазара – около 15. Засега няма сигурни данни, че ефектът на един АСЕ-инхибитор, наблюдаван в дадено проучване, може да се екстраполира върху друг или че е специфичен само за изследвания медикамент. Все още не е ясно дали именно малките разлики в молекулната структура, фармакокинетика и фармакодинамика на различните АСЕ-инхибитори няма да проявят значимо влияние върху прогнозата. На базата на проведените проучвания различни АСЕ-инхибитори са индицирани за лечение на различни прояви на ЗСН (табл. 5). Само еналаприл от всички АСЕ-инхибитори е показан за превенция на ЗСН при асимптомни пациенти с ЛК-дисфункция.

При избор на АСЕ-инхибитор трябва да се има предвид не само ефектът на даден медикамент, доказан при съответно клинично проучване, но и цената му. Последната е доминиращо условие за

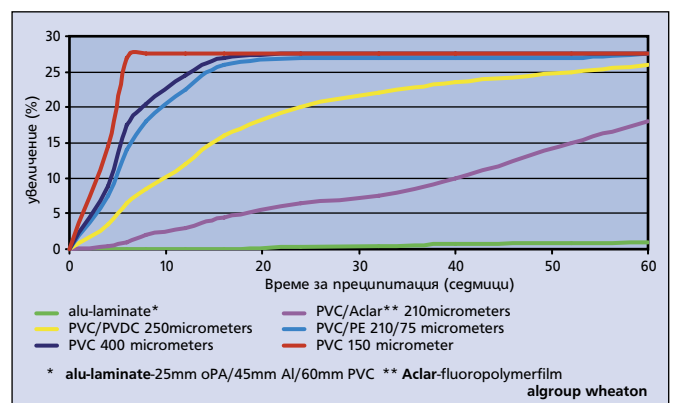
Индикации	Симптомна ЗСН	Превенция на ЗСН при ЛК дисфункция	След преживян МИ
Captopril	Да		
Enalapril	Да	Да	Да
Lisinopril	Да		
Quinapril	Да		
Fosinopril	Да		
Ramipril			Да
Trandolopril			Да

Табл. 5. Индикации за различни АСЕ-инхибитори при ЗСН. МИ=миокарден инфаркт



Фиг. 3. Резултати от SOLVD: При 2569 пациенти със ЗСН NYHA II - III клас и EF<35% на лечение с еналаприл, 20 мг дневно, смъртността на 41 месец е редуцирана с 16% в сравнение с плацебо. Необходимостта от хоспитализация по повод ЗСН е редуцирана с 30%. Трябва да се има предвид, че така отчетеният ефект на еналаприл е по-нисък от действителния, защото към края на проучването при 30% от плацебо-групата допълнително е включен АСЕ-инхибитор.

много пациенти и лечебни заведения. Винаги, когато става въпрос за съотношение ефект/цена, генеричните медикаменти имат предимство пред оригиналните. Естествено това важи само при спазени оригинални технологични изисквания. В това отношение важно място заема един гробен на пръв поглед факт – опаковката на еналаприл. Тъй като активната субстанция бързо губи активност при влага и светлина, най-подходяща за него е опаковката с двойно алуминиево фолио (фиг. 4). От предлагания у нас еналаприл само оригиналният Renitec (MSD), Renapril (Balkanpharma), Enar (KRKA), Enahexal (Hexal) и Berlipril (Berlin-Chemie) са с такава, като Renapril е с най-добро съотношение ефект/цена. От българските аналози само Renapril (Balkanpharma) се предлага в двойно алуминиево фолио.



Фиг. 4. Пропускливост към влага на различните видове опаковки. Пропускливостта на опаковките, с изключение на двойното алуминиево фолио (alu-laminate), е голяма и съответно активността на субстанцията спада много бързо.