

Эналаприл: новые возможности

Таратухин Е. О.

Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Москва, Россия

В обзоре представлены данные современных исследований эналаприла, открывающие новые свойства этого препарата, расширяющие представление о его лечебном эффекте.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ангиотензин-превращающий фермент.

Поступила 12/10-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 71-73

Enalapril: new possibilities

Taratukhin E. O.

N.I. Pirogov Russian Research Medical University. Moscow, Russia

The review presents the modern evidence on new properties of enalapril, which widens our perception of therapeutic effects of this medication.

Key words: arterial hypertension, heart failure, angiotensin-converting enzyme.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 71-73

С 1981г, когда был одобрен к медицинскому применению первый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), этот класс препаратов продолжает оставаться одним из главных в лечении артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других заболеваний.

Повышение уровня ренина плазмы крови является ключевым при развитии СН и одним из важных механизмов АГ. Цепь превращений ангиотензиноген-ангиотензин I (АТ I)-ангиотензин II (АТ II), в конечном итоге вызывает мощную вазоконстрикцию, задержку натрия и воды, повышение артериального давления (АД) и образование отеков, ремоделирование миокарда [1]. Среди средств, влияющих на эту систему, основными являются антагонисты рецепторов АТ, антагонисты альдостерона, ингибиторы ренина и ИАПФ. Каждый класс имеет характерные фармакодинамические свойства, определяющие показания и профиль безопасности входящих в нее средств. Наиболее изученными и наиболее широко применяемыми являются ИАПФ [2]. Их основной механизм действия состоит в торможении активности выделяемого преимущественно эндотелием АПФ, который переводит полипептид АТ I в октапептид АТ II. Существующие дополнительные пути такого превращения варьируют в популяции и играют значительно меньшую роль.

Одним из наиболее известных ИАПФ является эналаприл (малеат), после всасывания гидролизуемый в активную форму — эналаприлат. Пиковая сывороточная концентрация эналаприла достигается в течение 1 ч; абсорбция препарата в кишечнике составляет 60% и не зависит от приема пищи. Пиковая концентрация эналаприлата наступает спустя 3-4 ч, а его период полувыведения — 11 ч. Выделяется преимущественно почками. Скорость выведения клинически значимо снижается при уровне скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, не накапливается в тканях.

Эналаприл показал свою эффективность в большом количестве клинических исследований. Среди них важную роль играет одно из первых — CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), проводимое в 1987г у больных с тяжелой ХСН. Показано значительное (в 7,94 раза) по сравнению с плацебо увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН), понижение функционального класса (ФК) NYHA, уменьшение относительного риска смерти от прогрессирования СН. В исследовании SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <35% добавление эналаприла в значительной степени снижало летальность и частоту госпитализаций в связи с ХСН. Такой эффект отмечался, в т.ч. у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Результаты подобных исследований позволили рекомендовать эналаприл как один из препаратов выбора при лечении недостаточности кровообращения (НК) [3, 18].

В post hoc анализе исследования CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III) отмечают, что важно быстрое достижение эффективной дозы препарата при ее титровании, а кроме того, не следует вести пациентов на монотерапии >6 мес. Более половины конечных точек в исследовании было достигнуто до достижения целевой, достаточно высокой, дозы эналаприла. Определенную роль в этом играла и патология, не позволявшая повышать дозировку препарата: гипотония, старший возраст, нарушение функции почек и др. [10].

В 2011г начато исследование OVERCOME (Prevention of Left Ventricular Dysfunction with Enalapril and Carvedilol in Patients Submitted to Intensive Chemotherapy for the Treatment of Malignant Hemopathies), цель которого выявить возможное положительное влияние эналаприла на развитие дисфункции ЛЖ у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающих интенсивное химиотерапевтическое лечение [8]. Уже оконченное исследование пациентов со злокачественной лимфомой проде-

монстрировало положительное влияние эналаприла и метопролола на состояние миокарда на фоне терапии доксорубицином [12].

Описано антиапоптотическое действие эналаприла на миокард и его возможный механизм. На моделях АГ авторы выявили, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) способствует апоптозу клеток миокарда кальмодулин-протеинкиназным С механизмом. Применение эналаприла в значительной степени снижало активность этого механизма, а равно активность апоптоза и скорость гипертрофии миокарда [21].

При лечении АГ, в исследовании ANBP2 (Australian National Blood Pressure study 2), в сравнении с диуретиками, было показано, что инициирование терапии ИАПФ значительно быстрее приводит к снижению АД, нежели первичное назначение гидрохлоротиазида (ГХТ), хотя в целом величина снижения АД была одинакова. Кроме того, терапия эналаприлом показала меньшую летальность и меньшую частоту несмертельных сердечно-сосудистых событий (ССС). Различия были особенно выражены у мужчин [4]. Показано, что добавление эналаприла к терапии амиодароном у пациентов, подвергающихся электрокардиоверсии фибрилляции предсердий, достоверно уменьшает риск рецидива как в остром периоде, так и в периоде наблюдения [6].

В исследовании CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) эналаприла и амлодипина в сравнении с плацебо изучалось их влияние на АД и на течение атеросклероза у пациентов стабильной ишемической болезнью сердца. Было показано, что снижение АД в группах эналаприла и амлодипина сопоставимо и примерно одинаково, как и частота конечных точек. Была выявлена также слабая положительная корреляция между степенью снижения АД и скоростью прогрессирования атеросклероза [5]. Эта идея получила развитие в работе по исследованию влияния амлодипина и эналаприла на ремоделирование сонных артерий в лабораторных условиях. На модели крыс с реноваскулярной гипертензией (РВГ) было обнаружено, что активность трансформирующего фактора роста β -1 (TGF β -1) в значительной степени подавлялась комбинацией двух этих препаратов, в отличие от изолированного применения амлодипина [7].

Сообщалось о влиянии ИАПФ, в т.ч. эналаприла, на активность лимфоцитов в очагах атеросклероза коронарных артерий. Исследовалась стимулированная секреция Т-лимфоцитов на фоне терапии ИАПФ и без таковой; учитывались интерлейкин-2, гамма-интерферон, фактор некроза опухоли α и другие маркеры. Показано, что вне зависимости от снижения уровня АД, активность лимфоцитов в группе ИАПФ была достоверно и существенно ниже. Важно отметить, что эта зависимость проявлялась у пациентов с инсулинорезистентностью. Без таковой — закономерности выявлено не было [9].

Обнаружена эффективность эналаприла в предотвращении острой промиелоцитарной лейкемии. Показано, что эналаприл уменьшает жизнеспособность и активность пролиферации клеток HL60 лейкемии, а также способствует их апоптозу. Авторы подчеркивают, что это первое исследование, показавшее антираковый эффект этого класса препаратов [16].

В исследовании [11] влияния ИАПФ на циркулирующие прогениторные клетки эндотелия у больных АГ, выявлено замедление прогрессирования повреждения стенки сосуда и соотношения интима-медия сонных артерий.

У пациентов, с впервые установленной АГ и впервые назначенной терапией эналаприлом 20 мг/сут. или зофеноприлом 30 мг/сут., было показано уменьшение количества циркулирующих прогениторных эндотелиальных клеток, а также снижение активности индуцированной NO-синтазы и, в целом, маркеров свободно-радикального повреждения.

Изучали влияние доксозина и эналаприла на АД в ночное время у пациентов с синдромом апноэ во сне. Средняя величина снижения АД в течение сут. была одинаковой и в группе доксозина, и в группе эналаприла. Однако в ночное время эффективность эналаприла была достоверно и существенно выше: АД в среднем 129/81 мм рт.ст. в группе доксозина и 119/74 мм рт.ст. в группе эналаприла ($p=0,02$) [13].

Одним из механизмов антигипертензивного действия ИАПФ является увеличение количества оксида азота (NO). Он синтезируется эндотелиальной синтазой (eNOS), в т.ч. в ответ на раздражение B_2 -брадикининового рецептора. Исследованы генетические аспекты такого механизма. И хотя показано, что степень активности указанного фермента генетически детерминирована, эналаприл, в любом случае, усиливает его работу и способствует NO-зависимой вазодилатации [19].

В исследовании влияния эналаприла при сравнении с лозартаном на выраженность протеинурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) показано, что эналаприл достоверно более эффективно снижал соотношение креатинин/протеин мочи, нежели лозартан. Такие данные получены при приеме максимальных доз препаратов (40 мг/сут. эналаприла или 200 мг/сут. лозартана) после 16-недельного подбора терапии, на фоне нормализации АД [14]. Сообщают о положительном влиянии эналаприла на течение диабетической ретинопатии у пациентов с СД 1 типа (СД-1). Подобный эффект наблюдался вне зависимости от степени снижения АД. Влияние на функцию почек в данном исследовании достоверно оценить не удалось, тем не менее, показано, что по сравнению с плацебо как в группе эналаприла, так и в группе лозартана происходит уменьшение микроальбуминурии [15].

Отмечено положительное влияние эналаприла на состояние почек при АГ даже после отмены этого препарата. Полагают, что даже короткий период назначения ИАПФ способен в значительной мере снизить дальнейшее повреждение микрососудов почек и развитие гломерулосклероза [17].

Известно, что ИАПФ имеют тенденцию уменьшать СКФ. В новом исследовании эналаприла показаны противоположные результаты. Методами измерения СКФ по уровню секреции цистатина С, креатинина и инулина у взрослых с СД-1 после 3-недельной терапии эналаприлом, показано, что в группе с гиперфильтрацией происходит некоторое уменьшение СКФ, тогда как в группе с изначальной сниженной фильтрационной способностью, СКФ возрастает: изменение с 174 мл/мин/1,73 м² до 140 мл/мин/1,73 м² и с 112 мл/мин/1,73 м² до 119 мл/мин/1,73 м², соответственно ($p=0,01$; 0,35) [20].

В целом, следует подчеркнуть важность снижения АД не столько номинально, добиваясь «целевых значений», сколько с целью уменьшения риска осложнений АГ. Различные классы препаратов по-разному воздействуют на участки нарушенного регулирования гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Класс ИАПФ в данном случае имеет неоспоримые преимущества. Из приведенных выше данных исследований эналаприла можно заключить, что его

эффект, помимо снижения АД, реализуется и через множество сопутствующих физиологических путей. Это позволяет рассчитывать на предотвращение осложнений и благоприятный жизненный прогноз в большей степени, чем при назначении других классов препаратов.

Препарат эналаприла малеат — Берлиприл® (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ), применяется в дозировках от 2,5 мг до 20 мг 2 раза в сут. Показаниями для его применения являются АГ (особенно РВГ), ХСН клинически выраженная и ее профилактика при наличии дисфункции ЛЖ.

Важно отметить, что добавление диуретиков к ИАПФ приводит к взаимному усилению их действия [22, 24]. Показано, к примеру, более выраженное снижение риска инсульта при назначении двух препаратов, чем одного из них, даже при равнозначном снижении АД [23]. Одной из наиболее частых комбинаций является сочетание эналаприла и ГХТ — препарат Берлиприл® Плюс (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ). Он применяется в фиксированной комбинации 10 мг эналаприла плюс 25 мг ГХТ. Берлиприл® Плюс показан при АГ, особенно при неэффективности монотерапии ИАПФ. Такая комбинация применяется очень часто, когда к уже назначенному эналаприлу добавляется таблетка ГХТ. Прием дополнительной «пилюли» сказывается отрицательно на приверженности пациентов лечению, поэтому гораздо удобнее назначать комбинированные препараты. Подобранные дозировки 10 мг эналаприла и 25 мг ГХТ могут считаться оптимальными. В крупном

мета-анализе 26 исследований показано, что дозой ГХТ, наиболее эффективно снижающей систолическое АД в сопоставлении с другими диуретиками, была 26,4 мг/сут. [25]. Взаимно обратный эффект эналаприла и ГХТ на выведение калия делает комбинацию этих препаратов безопасной в отношении как гипо-, так и гиперкалиемии.

Противопоказаниями к применению препаратов Берлиприл® и Берлиприл® Плюс являются, кроме аллергии и повышенной чувствительности к компонентам препарата и другим ИАПФ, анамнез идиопатического ангионевротического отека или на фоне ИАПФ, непереносимость лактозы, дефицит лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция, период беременности и грудного вскармливания, возраст <18 лет. Следует помнить, что ИАПФ противопоказаны при гиперкалиемии и двухстороннем стенозе артерий почек.

Применяемый многие годы эналаприл, уже не раз доказавший свою эффективность и безопасность в многоцентровых, клинических испытаниях, а также зарекомендовавший себя согласно опыту многих врачей, продолжает открывать новые грани своего терапевтического эффекта. Антиапоптотическое, антипролиферативное, вазодилатирующее и другие, вновь открываемые свойства этого препарата, в сочетании с уже подробно изученным профилем его безопасности, делают эналаприл — Берлиприл® и Берлиприл® Плюс — современным и востребованным в борьбе с сердечно-сосудистой патологией лекарственным средством.

Литература

- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. McGrawHill 2007; 1179c.
- Ma J, Lee K-V, Stafford RS. Changes in antihypertensive prescribing during US outpatient visits for uncomplicated hypertension. Hypertension 2006; 48: 846-52.
- Nair AP, Timoh T, Fuster V. Contemporary medical management of systolic heart failure. Circulation J 2012; 76: 268-77.
- Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with ACE inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348(7): 583-92.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libbi P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-25.
- Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of longstanding persistent atrial fibrillation: results of prospective and controlled study. Eur Heart J 2003; 24: 2090-8.
- Chen JL, Shang QH, Hu W, et al. Role of TGF/Smads pathway in carotid artery remodeling in renovascular hypertensive rats and prevention by enalapril and amlodipine. J Geriatr Cardiol 2012; 9: 185-91.
- Bosch X, Esteve J, Sitges M, et al. Prevention of chemotherapy-induced LV dysfunction with enalapril and carvedilol: rationale and design of the OVERCOME trial. J Card Fail 2011; 17: 643-8.
- Krysiak R, Okopie B. Lymphocyte-suppressing action of angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease patients with normal BP. Pharmacol Rep 2011; 63: 1151-61.
- Funck-Brentano C, van Veldhuisen DJ, van de Ven LL, et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. Eur J Heart Fail 2011; 13: 765-72.
- Cacciatore F, Bruzzese G, Vitale DF, et al. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage and oxidative stress in hypertensive patients. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67: 877-93.
- Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients. Am J Hematol 2010; 85: 894-6.
- Zou D, Grote L, Eder DN, et al. A double-blind, crossover study of doxazosin and enalapril on peripheral vascular tone and nocturnal BP in sleep apnea patients. Sleep Med 2010; 11: 325-8.
- Hoque R, Rahman MS, Iqbal M, et al. Effect of enalapril and losartan on proteinuria in type 2 diabetic nephropathy patients. Bangl Med Res Counc Bull 2009; 35: 44-8.
- Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009; 361: 40-51.
- Purclutepe O, Iskender G, Kiper HD, et al. Enalapril-induced apoptosis of acute promyelocytic leukaemia cells involves STAT5A. Anticancer Res 2012; 32: 2885-93.
- Hale TM, Robertson SJ, Burns KD, et al. Short-term ACE inhibition confers long-term protection against target organ damage. Hypertens Res 2012; 35: 604-10.
- Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease. Int J Cardiol 2012; Jan 16. (в печати).
- Silva PS, Fontana V, Luiz MR, et al. eNOS and BDKRB2 genotypes affect the antihypertensive responses to enalapril. Eur J Clin Pharmacol 2012; Jun, 17. (в печати).
- Perkins BA, Sochett EB, Cherney DZ. Ability of cystatin C to detect changes in glomerular filtration rate after ACE inhibition in patients with uncomplicated type 1 diabetes. Clin Exp Hypertens 2012; Jun, 11. (в печати).
- Velez Rueda JO, Palomeque J, Mattiazzi A, et al. Early apoptosis in different models of cardiac hypertrophy induced by high renin-angiotensin system activity involves CaMKII. J Appl Physiol 2012; 112: 2110-20.
- Taddei S. Fixed-dose combination therapy in hypertension. High Blood Press 2012; 19(2): 55-7.
- Aronow WS. Treatment of systemic hypertension. Am J Cardiovasc Dis 2012; 2(3): 160-70.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National HLB Institute JNC on prevention, detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure. The Seventh report of the National Committee. JAMA 2003; 289: 2560-72.
- Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, et al. Meta-Analysis of Dose-Response Relationships for Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone and Bendroflumethiazide on blood Pressure, serum Potassium and Urate. Hypertension 2012; 59: 1104-9.