

# Моноприл – АСЕ-инхибиторът с доказан терапевтичен ефект в значими клинични проучвания

г-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Фозиноприл (Моноприл) е АСЕ-инхибитор с еднократно дневно приложение и двоен компенсаторен път на екскреция – бъбречен и чернодробен, което означава, че при поява на бъбречна недостатъчност не се налага корекция на прилаганата доза.

Целта на лечението на болните с артериална хипертония е не само намаляване на артериалното налягане, но и предотвратяване на прицелните органи от увреждане и намаляване на смъртността. ТР-отношението на Фозиноприл позволява при еднократен дневен прием осъществяването на ефективен и плавен 24-часов антихипертензивен ефект. Особено важно е, че при него се засилва нощното понижаване на артериалното налягане, особено при болни на хемодиализно лечение, което не се установява при много други медикаменти и при болните без медикаментозно лечение.

## Клинични проучвания с Моноприл

### АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ И ДИАБЕТ

#### *Проучване FACET (The Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial)*

Острото понижаване на артериалното налягане зависи от плазмената ренинова активност и нивото на ангиотензин преди лечението, т.е. най-значимо намаляване на артериалното налягане се наблюдава при болните с изходна висока плазмена ренинова активност. При продължително лечение обаче по-голям брой болни реагират с понижаване на артериалното налягане и антихипертензивният ефект не се определя от началната плазмена ренинова активност. Едно от големите предимства на АСЕ-инхибиторите е че, намалявайки периферното съдово съпротивление, те не причиняват компенсаторно повишаване на сърдечната честота. Това ги различава от дихидропиридиновите калциеви антагонисти и директните вазодилататори. АСЕ-инхибиторите не променят сърдечната честота в изправено положение или при натоварване. Тяхната метаболитна неутралност ги прави средства на избор при болни с групи съпътстващи рискови фактори, особено при болни със захарен диабет и метаболитен синдром.

Проучването FACET съпоставя Фозиноприл и Амлодипин при болни със захарен диабет, като отчита разликата в антихипертензивния ефект на двата медикамента и отношението им към гликемичния контрол при продължително лечение. В продължение на 3.5 години болните са лекувани с фозиноприл, 20 мг/ден, или амлодипин, 10 мг/ден. Не са установени разлики в терапевтичните ефекти и в крайните цели между двата лечебни подхода. Независимо, че амлодипин по-значимо намалява систолното артериално налягане, в групата с фозиноприл се установява по-голяма редуция на със ргечно-съдовите събития. Авторите установяват изключително добър ефект при групата с комбинирана терапия от амлодипин и фозиноприл. Проучването FACET доказва, че при лечението на хипертоници с диабет тип 2 фозиноприл е добра алтернатива на лечение.

### ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРТОНИЯТА ПРИ МНОЖЕСТВО РИСКОВ ФАКТОРИ

#### *Проучване PHYLLIS (The Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study)*

Проучването PHYLLIS анализира ефекта на фозиноприл и правастатин върху еволюцията на атероматозната плака на каротидните артерии при умерено до високо рискови болни – хипертоници с умерена дислипидемия и начална каротидна атероматоза. Сравнено е активното лечение с фозиноприл и правастатин с диуретик и антилипемична диета върху прогресията на атеросклеротичната плака. До момента на старта на проучването е имало данни за ефекта на статините върху еволюцията на атеросклеротичната плака, но не и на диетата. Вече са били налице експериментални данни за ефекта на АСЕ-инхибиторите върху прогресията на атеросклерозата. В проучването е изпитван ефекта на фозиноприл в доза 20 мг/ден.

PHYLLIS е първото проучване, анализиращо медикаментозния ефект на фозиноприл и/или правастатин върху прогресията на каротидната атеросклероза. В него се доказва пряката връзка между систолното артериално налягане и пулсовото налягане.

не и убебеляването на каротидната интима-медиа. Чрез ефективния контрол на артериалното налягане с Фозиноприл, 20 мг/ден, се установява значимо забавяне в прогресията на каротидната атеросклероза.

#### ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРТОНИЯ ПРИ СТАРИ ХОРА

##### **Проучването FOPS (The Fosinopril in Old Patients Study)**

При старите хора честотата на артериалната хипертония е значително по-висока от тази на населението на средна възраст. При тези хора се увеличава и честотата на метаболитните нарушения. При голяма част от болните на възраст над 65 години се увеличава честотата на изолирана систолна хипертония. Редица проучвания са доказали, че при тази популация болни могат да се използват диуретиците и дихидропиридиновите калциеви антагонисти. В препоръките за лечение на хипертонията през последните години подходът твърде се либерализира по отношение на избора на начална терапия. Поради редица съпътстващи здравословни проблеми, старите хора са принудени да приемат много медикаменти, което налага да бъдем по-прецизни при избора на групата медикаменти и начина на тяхното приложение, за да избегнем нежелани лекарствени взаимодействия. Целта на проучването FOPS е да бъде оценена ефикасността и поносимостта на фозиноприл при възрастни хипертоници с относително нормална бъбречна функция. В това открито проучване е прилаган фозиноприл в доза 20 мг еднократно сутрин. Оптималният антихипертензивен ефект е постигнат още през първите 3 седмици. При около 80% от болните е постигнато нормализиране на артериалното налягане. При болните със систолно-диастолна хипертония е регистрирана редукция както на систолното, така и на диастолното налягане с постигане на желаните прицелни стойности, докато в групата с изолирана систолна хипертония контролът е оптимален върху систолното налягане и е отбелязана минимална редукция на диастолното налягане, което изходно е под 90 mmHg. Странични ефекти са установени при неголям брой болни, като прави впечатление, че най-много те са при болните, лекувани с Фозиноприл, 40 мг/ден. При болните с нарушена бъбречна функция не се установява екцесивна хипотония, което се обяснява с двойния балансиран път на излъчване, т.е. увеличава се дялът на отделяния през черния дроб метаболит. При болните с влошена бъбречна функция се наблюдава малко по-голяма честота на гастроинтестиналните оплаквания. При стари хора с артериална хипертония при неефективност на дневната доза от 20 мг, тя може да бъде увеличена до 40 мг и след това да бъде добавен хидрохлоротиазид с цел оптимален контрол на налягането под прицелните стойности. Странич-

ните ефекти при тези болни са минимални и не се свързват с наличие на бъбречна недостатъчност.

#### МОНОРПИЛ СЛЕД МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

##### **Проучването FAMIS**

Острият миокарден инфаркт може да причини дисфункция и ремоделиране на лявата камера, което е свързано с последваща камерна дилатация, систолна дисфункция и прогресия на сърдечната недостатъчност. В резултат на тези процеси се увеличава смъртността. Съвременната кардиология изучава активно принципите на поведение при болни след миокарден инфаркт с цел намаляване на смъртността и профилактика на камерната дисфункция. Ранното приложение на ACE-инхибитори при високо-рисковите болни с миокарден инфаркт може да подобри изхода от инфаркта. Проучването FAMIS изследва ефекта на фозиноприл при болни след миокарден инфаркт, лекувани с фибринолиза през първите 9 часа от началото на симптоматиката. Изследван е ефектът на фозиноприл върху развиващата се левокамерна дилатация през първите 3 месеца след остър преден миокарден инфаркт. Установява се 30% намаление на смъртността и развитието на лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност. При болните с изходна левокамерна дисфункция се регистрира 34% намаление на изявите на сърдечна недостатъчност за период от 2-годишно проследяване и 29% намаление на смъртност и застойна сърдечна недостатъчност. Проучването доказва, че Фозиноприл, прилаган рано след фибринолиза на остър миокарден инфаркт, значимо забавя развитието на застойна сърдечна недостатъчност. Предполага се, че профилактичният ефект на Фозиноприл е изразен при болните без реперфузия на инфарктната артерия, докато при тези с успешна реперфузия се спекулира с други механизми, чрез които Фозиноприл действа благоприятно по отношение на понижението на смъртността в подгрупата.

Фозиноприл е ACE-инхибитор с двоен компенсаторен механизъм на излъчване. Освен клиничните доказателства и натрупания опит в контрола на артериалното налягане, е установено, че, извън редукцията на артериалното налягане, Фозиноприл осигурява органна протекция и забавяне на процесите на атеросклероза при средно до високо рискови хипертоници. Данните от клиничното му приложение при стари хора сочат за добра поносимост и адекватен контрол на налягането както при систолно-диастолната, така и при изолираната систолна хипертония. Ранното приложение на Фозиноприл след миокарден инфаркт потвърждава нуждата от терапия с ACE-инхибитор в острия фаза на инфаркта при болни с левокамерна дисфункция и доказва намаляване на болестността и смъртността при тези болни.