

# Комбинирана терапия с Fosinopril (Monopril®) - какво повече можем да постигнем?

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Д-р Вера Байчева

Национална кардиологична болница

Доц. Нина Гочева

Национална кардиологична болница

Артериалната хипертония е добре изучен самостоятелен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания и е доказано, че всеки mmHg понижение на артериалното налягане рефлектира върху намаляване на честотата на сърдечно-съдовите събития. Дори лицата с високо нормално налягане са с повишен сърдечно-съдов риск. В доклад на СЗО от 2002 г. бе публикувано, че 62% от мозъчно-съдовите заболявания и 49% от ИБС се дължат на неоптимален контрол на артериалното налягане, дефинирано като систолно налягане пог 115 mmHg.

Според доклад на СЗО от 1998 г. по света има около 520 милиона хипертоници. Според Световната лига по хипертония техният брой се увеличава непрекъснато. Счита се, че 295 милиона не знаят, че са с повишено кръвно налягане, 150 милиона знаят че имат хипертония, но не предприемат мерки за контрол на артериалното налягане, 75 милиона лекуват артериалното налягане, без да контролират стойностите. Нелекуваните и неконтролиращите артериалното налягане са хипертоници с персистиращ висок сърдечно-съдов риск. Едва след постоянно поддържане на прицелните стойности на артериалното налягане без значими флукуации в денонощието, може да се постигне намаляване на 10-годишния сърдечно-съдов риск.

Високото артериално налягане е сериозен здравен проблем на обществото. То е проблем не само на индустриално развитите страни, но и на някои развиващи се държави, в които се води успешна борба с инфекциозните заболявания. Застаряването на населението и промените в социално-икономическия статус на страната са от голямо значение за повишаване на честотата на артериалната хипертония и сърдечно-съдовите заболявания.

В EUROSPIRE I и II се установява, че повече от 1/2 от болните имат повишени стойности на артериално налягане (55,4%/53,9%). От болните на медикаментозно лечение съответно 43,8% и 45,4% са с артериално налягане пог 140/90 mmHg.

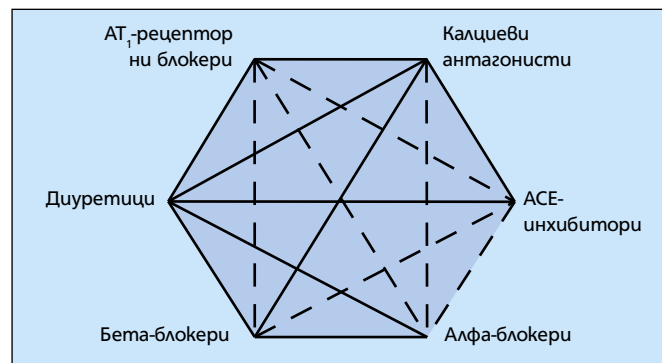
Метаанализ на рангомизирани проучвания доказва, че понижаването на систолното налягане с 10-12 mmHg и на диастолното налягане с 5-6 mmHg води до понижаване на инсултите с 39%, на сърдечно-съдовите заболявания с 16%, на съдовата смърт с 21%. В новите проучвания с по-агресивни цели за контрол на налягането между 40% и 80% от болните получават

комбинирана терапия. С увеличаване на броя на приеманите медикаменти се увеличава и вероятността повече болни да контролират своето налягане пог прицелните стойности. Доказано е, че най-продължително време болните приемат АСЕ-инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ).

Докато в Седмия доклад на Обединения комитет на САЩ по откриване, оценка, диагностика и лечение на повишеното артериално налягане (2003), където приоритет в монотерапията се отдава на тиазидните диуретици и другите медикаменти са на първи избор, но след обсъждане на диуретика, в Препоръките за поведение при артериална хипертония на Европейска асоциация по хипертония (2003) се препоръчва за начало на лечение да бъде избран свободен един медикамент от следните групи: АСЕ-инхибитор, диуретик, АРБ, калциев антагонист, бета-блоккер. В Европейските препоръки много добре са дефинирани възможните медикаментозни комбинации (фиг. 1). Ако АСЕ-инхибиторите се комбинират с диуретик или калциев антагонист, двата медикамента потенцират действието си, докато за другите възможни комбинации се счита, че нямат потенциращ се ефект и не са добре изучени.

АСЕ-инхибиторите се разделят на три групи: 1) със сулфхидрилна група (капторил, зофеноприл), 2) с карбоксилна група (еналаприл, лизиноприл, квинаприл), 3) с фосфинна група (фозиноприл).

Fosinopril (Monopril®) е не само единственият представител на своята група, но той е и единственият АСЕ-инхибитор с двоен компенсаторно балансиран тип на елиминиране. Това означава, че при вло-



Фиг. 1

шаване на бъбречната функция, се засилва екскрецията му през черния дроб и намалява опасността от допълнително влошаване на бъбречната функция или от засилване на вазодилатативния му ефект. В публикуваното наскоро ръководство на Европейското дружество по кардиология за приложение на ACE-инхибиторите много добре са дефинирани всички полезни и доказани ефекти на медикаментите от този клас и респективно на Fosinopril.

Добре известно от големите проучвания и от клинични наблюдения е, че независимо, че Fosinopril е достатъчно мощен при еднократно дневно приложение ACE-инхибитор, за да се получи оптимален 24-часов контрол на налягането, се налага комбинирана терапия от два или повече медикамента.

Редица проучвания са доказали засиления антихипертензивен ефект на ACE-инхибитор и тиазиден диуретик. Целта на комбинацията е не само да се постигне оптимален антихипертензивен ефект, но и да бъдат намалени някои странични ефекти на монокомпонентите и да се гарантира по-добра органна протекция и намаляване на болестността и смъртността. Чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин, Fosinopril намалява производството на алдостерон, което води до намаляване на натриевата и водната задръжка. Хидрохлоротиазид, тиазиден диуретик, намалява реабсорбцията на натрий и хлор в дисталните тубули и намалява артериалното налягане чрез намаляване на циркулиращия обем и има слаби вазодилатативни свойства. В терапевтични дози обаче може да причини хипокалиемия, хиперурикемия, хипергликемия, повишаване на плазмените липиди и понякога ортостатична хипотония. Може да засили погазря и импотентност. Fosinopril, добавен към хидрохлоротиазид, успешно подтиска компенсаторното повишаване на ангиотензин II в резултат на засилената диуреза. ACE-инхибиторът може да смекчи някои нежелани странични ефекти на диуретика, особено хипокалиемията. Редица проучвания са доказали благоприятните ефекти на комбинираната терапия с Monozide.

Използвайки 4x4 факториален дизайн на проучване, са изследвани 17 различни комбинации на дози на Fosinopril и хидрохлоротиазид. Установено е, че най-ниската доза, която осигурява 5 mmHg редукция на систолното налягане в седнало положение, е Fosinopril 10 mg/CHTZ 12,5 mg. С повишаване на дозата на двете съставки се засилва антихипертензивният ефект, но за ежедневната практика се препоръчва Fosinopril 20 mg/CHTZ 12,5 mg. Комбинираната терапия осигурява 87% нормализиране на налягането при едногодишно лечение. Тъй като е установено, че ТР-отношението на Monozide е над 60%, се препоръчва еднократен дневен прием, който гарантира сигурен 24-часов контрол на налягането.

В друго проучване, сравняващо монотерапия с двата компонента на Monozide и с комбинирана форма Fosinopril 20 mg/CHTZ 12,5 mg, не се установяват разлики във фармакокинетичния профил на монокомпонентите, на комбинираната терапия от двата медикамента и на фиксираната комбинация, което означава, че с оглед подобряване на пациентния комплайънс и стимулиране на по-продължителната терапия, се предпочитат фиксираната комбинирана форма Monozide.

В проведено проучване на ефекта на комбинацията

Fosinopril 20 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg при болни с бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс  $55.7 \pm 15.6 \text{ ml min}^{-1} 1.73 \text{ m}^2$  е установено, че не се увеличава плазменото ниво на фозиноприлат и не се проявяват значими фармакодинамични ефекти, което означава, че се включва компенсаторно чернодробната елиминация. Някои проучвания установяват, че не се налага промяна на дозата в хода на лечението, ако са налице лека, средно тежка или тежка бъбречна недостатъчност.

Установено е, че при стари хора оптималното плазмено ниво и антихипертензивен ефект се получават на 5 ден от лечението при доза Fosinopril 20 mg/CHTZ 12,5 mg. При старите хора може да се установи леко повишаване на нивото на фозиноприлат след 7 ден от лечението, когато може да има и увеличаване на нивото на CHTZ. При приложение на доза Fosinopril 10 mg/CHTZ 12,5 mg, на 2 месец от лечението е регистрирано понижаване на артериалното налягане за систолното с 12,2 mmHg и за диастолното с 6,4 mmHg.

Monozide е съпоставян и с Nifedipine retard. Съпоставяйки Monozide с Nifedipine retard 2 по 20 mg дневно, е регистрирано по-мощно понижаване на систолното и на диастолното налягане с Monozide, без това да има статистическа значимост. При болните на лечение с Fosinopril са регистрирани по-малко странични ефекти.

Съпоставен е ефектът на Monozide и монотерапия с CHTZ при болни с хипертония и инсулин-независим захарен диабет. Монотерапията с тиазиден диуретик влошава глицемията и липидния профил, докато комбинираната терапия намалява кръвно-захарното ниво и серумните липидни концентрации. Наблюдението доказва протективните способности на Monozide пред монотерапията с тиазиден диуретик при болните със захарен диабет.

Особено интересна е комбинацията Fosinopril и амлодипин, която гарантира не само добър антихипертензивен ефект, но и по-добра нефропротекция при хипертоници с диабет тип 2. Както е известно, това е другата логична възможност за комбиниране на ACE-инхибитор. Тук се цели прилагане на напълно индиферентни медикаменти по отношение на метаболитните параметри, както и медикаменти, които гарантират добра ренопротекция. Безспорно тази комбинация, препоръчана от JNC VII и Препоръките на Европейската асоциация по хипертония, осигурява относително сигурна цялостна органна протекция.

## Заклучение

Fosinopril е уникален ACE-инхибитор с двоен път на елиминиране и е ефективен и добре поносим при артериална хипертония. Фиксираната комбинация с CHTZ – Monozide, е ефективна за лечение на хипертонията без страничните ефекти на двата монокомпонента. Агитивният ефект на двете съставки създава условия те да бъдат прилагани в по-ниски от обичайните дози, за да се постигне същият ефект, както при монотерапията. Чрез този начин на приложение на средните дози се избягват страничните ефекти на двете съставки и не се установяват нежеланите метаболитни ефекти. Еднократният дневен прием гарантира 24-часов контрол на артериалното налягане със запазване на циркадния ритъм.