

Фозиноприл в клиничната практика

Д-р Сотир Марчев
V МБАЛ, София

АСЕ-инхибиторите блокират активния център на ангиотензин-конвертиращия ензим, като се свързват с цинков йон в него. Според това каква химическа група от лекарствената молекула се свързва с Zn^{2+} , те биват сулфидрилни, карбоксилни и фосфорилни. Първият и единствен фосфорилен АСЕ-инхибитор е фозиноприл (фиг. 1). Разработен е от Bristol-Myers Squibb, а сега вече е достъпен и като генеричен лекарствен продукт (напр. Fosinopril на TEVA).

Приетият фозиноприл се трансформира в черния гроб и в лъгавицата на стомашно-чревния тракт във фозиноприлат, който всъщност е активното вещество, блокиращо ангиотензин-конвертиращия ензим. Освен че блокира този ензим, конкретно за фозиноприл е проучено, че намалява нивата на плазмения ендотелин при пациенти със сърдечна недостатъчност.

От АСЕ-инхибиторите, които са в клинична употреба, той единствен има двоен път на елиминация – както бъбречен (като всички останали АСЕ-инхибитори), така и чернодробен. При прогресиране на бъбречната дисфункция се увеличава елиминацията му през черния гроб, а при чернодробна дисфункция се увеличава излъчването му през бъбреците (фиг. 2).

Това дава предимство на фозиноприл при възрастни пациенти, при пациенти със захарен диабет, при хипертоници с ХБН.

Лекарственият продукт има 24-часов ефект, т. е. приема се веднъж дневно. Trough:Peak ratio на фозиноприл е 64%, т. е. значително над 50%. Пропада се в таблетки от 10 и 20 мг. И при хипертония, и при сърдечна недостатъчност минималната доза е 10 мг, а максималната – 40 мг. Често поддържащата доза е също 10 мг, тоест началната и поддържащата дози съвпадат, което го прави лесен за употреба. Пълният му ефект настъпва, както при всички останали антихипертензивни лекарства, след 3-4 седмици. Затова е разумно при артериална хипертония, ако е необходимо, дозата му да се увеличава през такъв период. Първата доза от всеки АСЕ-инхибитор може да доведе до хипотония, особено при дехидратирани пациенти (например от употреба на диуретици) и затова е уместно започване с половин доза, вечер преди лягане. Фозиноприл е един от АСЕ-инхибиторите, при които ортостатизъм се наблюдава по-рядко, което е предимство при възрастни пациенти.

Като и другите АСЕ-инхибитори, фозиноприл е противопоказан през втория и третия триместър на бременността, при кърмене, при деца, при хиперкалиемия, при двустранни стенози на бъбречните артерии. Честотата на кашлицата (страничен ефект от повишаване нивото на брадикинините, които се разграждат също от ангиотензин-конвертиращия ензим) според Punzi е по-малка спрямо останалите АСЕ-инхибитори. Този вид суха кашлица изчезва до 3 седмици след спиране на лекарството.

Клинични проучвания с фозиноприл

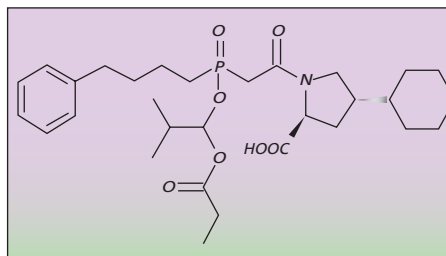
1. Проучването FACET сравни при пациенти с артериална хипертония и диабет тип 2 ефектите на fosinopril 20 мг/ден (n=189) и atenolol 10 мг/ден (n=191) за 3.5-годишен период на наблюдение.

Данните показваха, че:

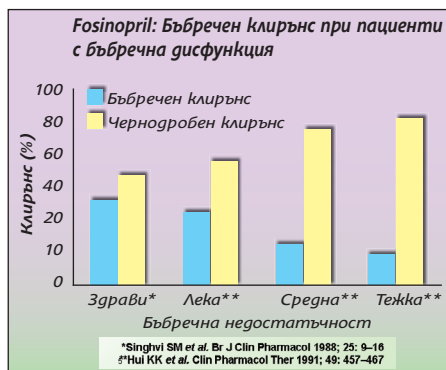
– фозиноприл и амлодипин имат сходен ефект върху кръвното налягане и метаболитните показатели (кръвната глюкоза, нивото на плазмения инсулин, HDL-холестерола и екскрецията на протеин с урината);

– групата, рандомизирана на фозиноприл, има статистически достоверно по-нисък риск от сърдечно-съдови инциденти (инфаркт на миокарда, нестабилна ангина) в сравнение с групата на амлодипин.

„Ако фозиноприл наистина по-ефективно от амлодипин предпазва пациентите с диабет тип 2 от големи сърдечно-съдови инциденти ... тези резултати не могат да бъдат обяснени с разлика в кон-



Фиг. 1. Фозиноприл има фосфорилна активна група и хидрофобна странична верига, която подпомага резорбцията му в стомашно-чревния тракт.



Фиг. 2. С влошаване на бъбречната функция намалението на бъбречния клирънс се компенсира от увеличение на чернодробния.

трола на кръвното налягане, диабетния контрол, реналната функция и липидния профил. Теоретично, АСЕ-инхибиторите могат да имат по-благоприятен ефект от останалата антихипертензивна терапия при пациентите с диабет. Доказано бе, че АСЕ-инхибиторите изграят ключова роля в потискането на PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) и това подпомага фибринолизата. По този начин може би фозиноприл намалява риска, заключават авторите на FACET.

Това проучване, заедно с много други, доведе до преобладаващото становище, че при пациенти със захарен диабет АСЕ-инхибиторите, включително и фозиноприл, са антихипертензивното средство на избор.

2. В проучването Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study (PHYLIS) се установява, че фозиноприл намалява каротидната атеросклероза повече от тиазиден диуретик (хидрохлортиазид).

3. Проучването Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS) показва, че добавянето на фозиноприл при остър миокарден инфаркт с фибринолиза намалява смъртността и прогресирането на сърдечната недостатъчност.

4. Проучването Fosinopril in Old Patients Study (FOPS) показва на практика предимствата му при възрастни хипертоници. При тях нерядко бъбречната функция се влошава и фозиноприл кумулира по-рядко от останалите АСЕ-инхибитори.

Заклучение

Фозиноприл е актуален АСЕ-инхибитор с 24-часов ефект, еднократен дневен прием и достъпна цена. Това го прави често използван и от млади пациенти. Добре е проучен в двойно-слепи, рандомизирани проучвания и се е наложил в световната практика. Фозиноприл има предимство пред останалите АСЕ-инхибитори при пациенти, при които се предполага прогресиране на бъбречната дисфункция, например при възрастни хипертоници, при болни със захарен диабет, при вече налична ХБН. Едно евентуално влошаване на бъбречния клирънс не налага промяна на дозата на лекарството, поради увеличаване на чернодробната му елиминация.