



ММА им.И.М.Сеченова.

Каф.фармакологии фарм.ф-та

Фармакология ингибиторов АПФ



Докладчик –

РОМАНОВ Борис Константинович,

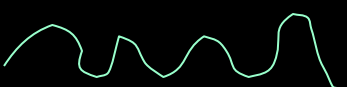
доктор медицинских наук, профессор кафедры
фармакологии фарм.ф-та ММА им.И.М.Сеченова

главный специалист отдела клинических исследований.

Более 50% пожилых больных страдают АГ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ингибиторы АПФ - это гуморальные гипотензивные средства, снижающие активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, АКФ, ди-пептидил-карбокси-пептидазы) в эндотелии сосудов.

АТ-I




АТ-II


Классификация ингибиторов АПФ (50, в РФ-32)

1. Сульфгидрильные (SH-) - с начала 1970-х гг.

Каптоприл^{*+}, Алтиоприл^{**}, Метиоприл^{**},
Алацеприл^{**}, Зофеноприл^{**}

2. Карбоксильные (C=O)

Лизиноприл^{+*}, Эналаприл^{**+}, Хинаприл^{**},
Квинаприл^{**}, Рамиприл^{**}, Беназеприл^{**},
Периндоприл^{**}, Спираприл^{**}, Трандолаприл^{**},
Цилазаприл^{**+}, Моэксиприл^{**}

3. Фосфонильные (-PO₂-)

Фозиноприл^{**+}

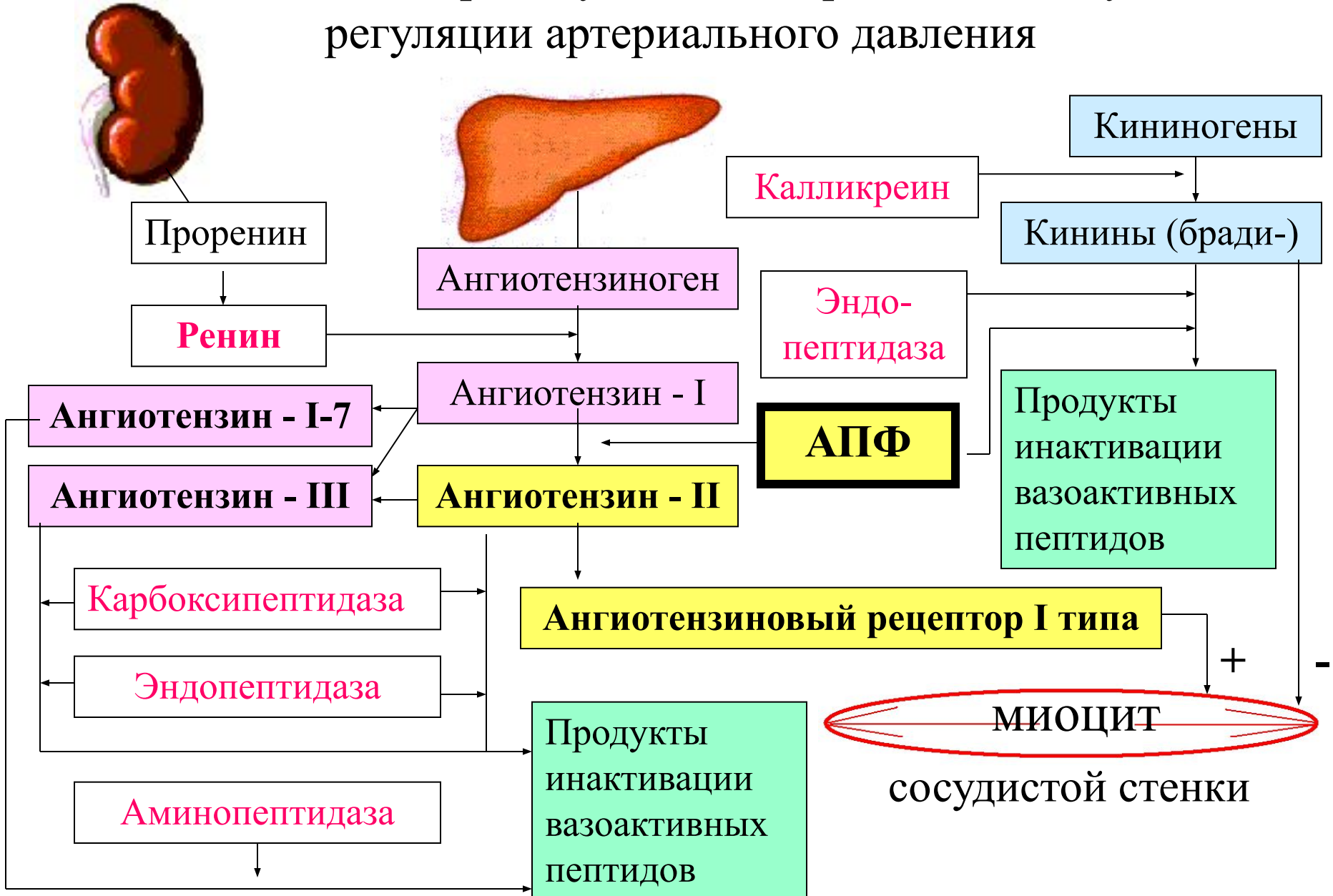
4. Гидроксаминовые (NH₂-)

Индраприл^{**}

* - препараты прямого действия

** - пролекарства - в печени метаболизируются в «-аты» (-COOH)

Общее свойство всех ингибиторов АПФ - влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую и калликреин-кининовую системы регуляции артериального давления



Первичные фармакологические реакции

1. Взаимодействие с атомом Zn в молекуле АПФ.

Инактивация АПФ и подавление активности циркулирующей (плазменной) и тканевой (локальной) ангиотензиновых систем.

2. Дозозависимый характер угнетения АПФ.

Периндоприл в дозе 2 мг ингибирует АПФ на 80% на пике действия и на 60% - через 24 часа. В дозе 8 мг ингибирующая способность возрастает до 95% и 75% соответственно.

3. Уменьшение уровня ангиотензина II в плазме.

Уменьшает выброс НА из пресинаптических окончаний СНС. Ограничивает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазм. ретикулума. Снижает продукцию и высвобождение альдостерона из надпочечников (выведение Na и воды).

4. Снижение активности кининазы.

Стимуляция брадикининовых рецепторов способствует высвобождению ЭРФ и вазодилатирующих ПГ (E_2 , I_2).

Фармакологические эффекты ИАПФ

1. Сосудистые:

Вазодилатация

- системная артериальная вазодилатация (↓ постнагрузки)
- венозная вазодилатация (↓ преднагрузки)
- коронарная вазодилатация
- профилактика сосудистого спазма

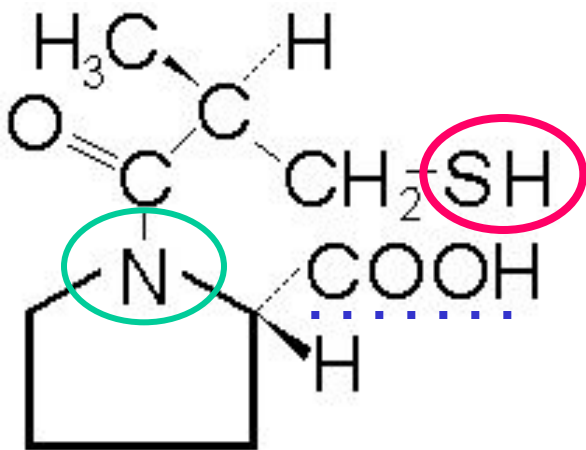
Вазопротекция

- восстановление функции эндотелия сосудов
- снижение агрегации тромбоцитов
- снижение уровня фибриногена
- обратное развитие гипертрофии стенок артерий и артериол

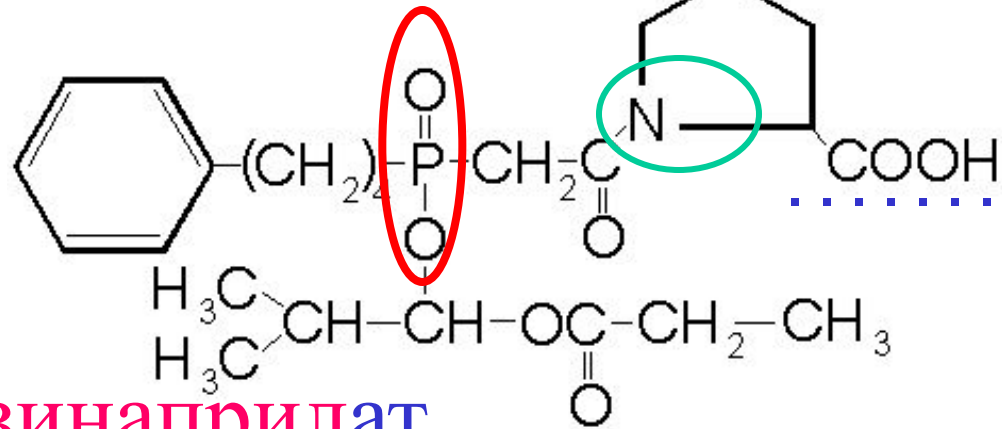
2. Органопротективные:

- Кардиопротекция - уменьшение гипертрофии миокарда с увеличением соотношения миоцита / коллаген
- Нефропротекция

Различия между ИАПФ определяются их структурой

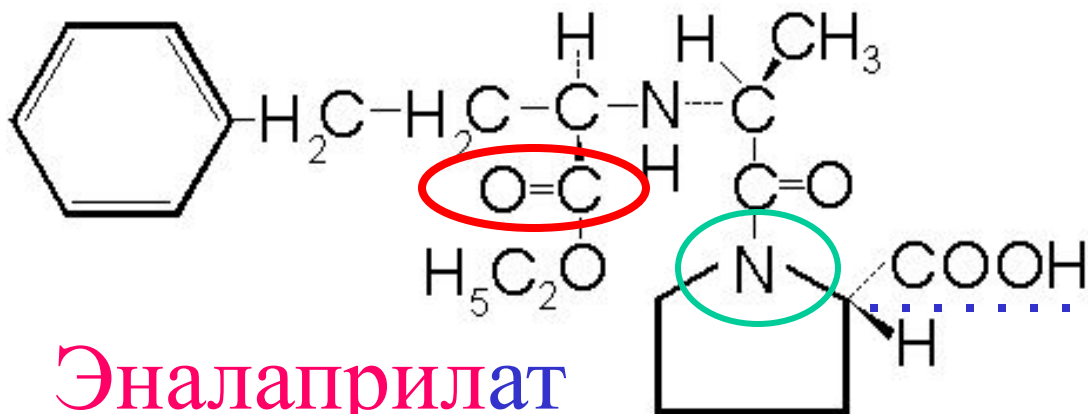


Каптоприл



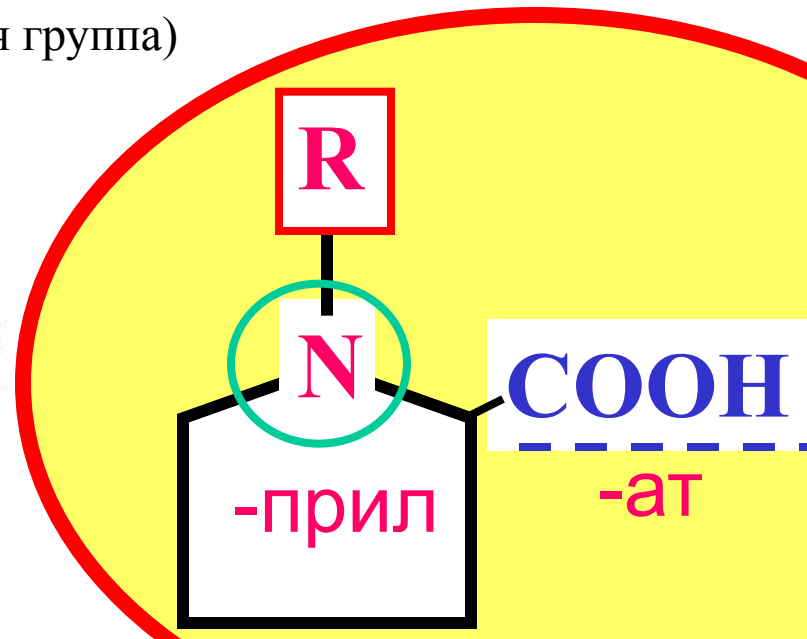
Фозинаприлат

(фосфонилиная группа)



Эналаприлат

(карбоксильная группа)



Следствия различий в структуре ИАПФ

1. Способность проникать в различные ткани

- Квинаприл - самый липофильный - ингибирует АПФ в плазме, легких, почках, сердце, не попадает в головной мозг и гонады.
- Лизиноприл - гидрофильный - не «уходит» в жировую ткань, не метаболизируется в печени (для тучных, при поражении печени).
- Рамиприл, трандалоприл и периндоприл превосходят эналаприл по способности ингибировать АПФ в тканях легких, сердца, почек, надпочечников и в аорте.

2. Степень проникновения препаратов в ткани

Высоко липофильные (квиноприл), легче проникают в ткани по сравнению с эналаприлом, рамиприлом, периндоприлом.

3. Выраженность угнетения АПФ

- Сродство квиноприла к АПФ в 30-300 раз сильнее, чем каптоприла, лизиноприла, рамиприла или фозиноприла.
- Комплекс рамиприл-АПФ в 72 раза стабильнее, чем комплекс каптоприл-АПФ.

Отличия отдельных ИАПФ - продолжение

4. По продолжительности угнетения АПФ

Каптоприл ($T_{1/2} = 2$ часа) < Квинаприл (3 часа) < Цилазаприл (4 часа) < Периндоприл (9 часов) < Эналаприл (11 часов) < Рамиприл, Фозиноприл (12 часов) < Лизиноприл (13 часов) < Трандолаприл (20 часов) < Беназеприл (21 час) < Спираприл (40 часов)

5. По терапевтическим дозам (по К.А. Johnson, 1995)

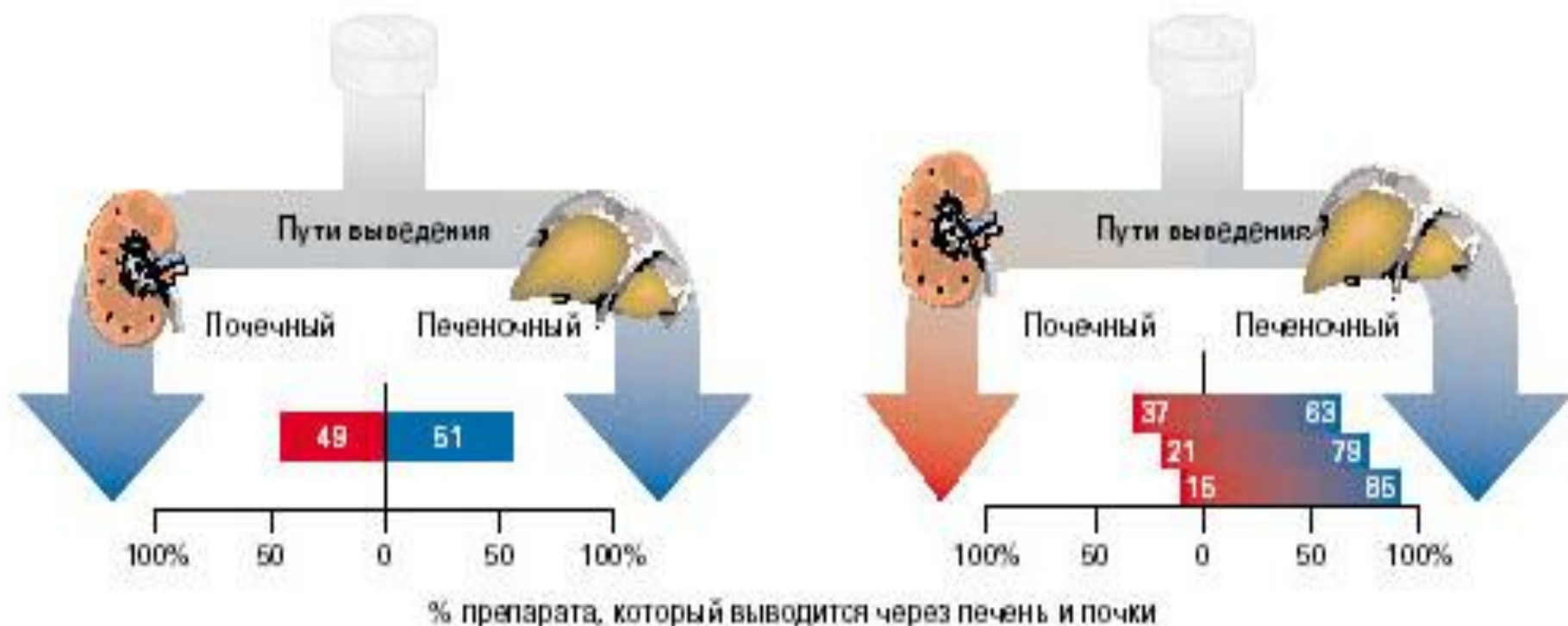
Ингибитор АПФ	Средняя доза, мг
Каптоприл (Капотен)	25
Квинаприл (Аккупро)	19,9
Фозиноприл (Моноприл)	15,9
Эналаприл (Ренитек)	10,2
Рамиприл (Тритаце)	5,4

Чем выше средство к АПФ, тем меньше доза, длительнее эффект и меньше суточные колебания АД

6. По путям выведения

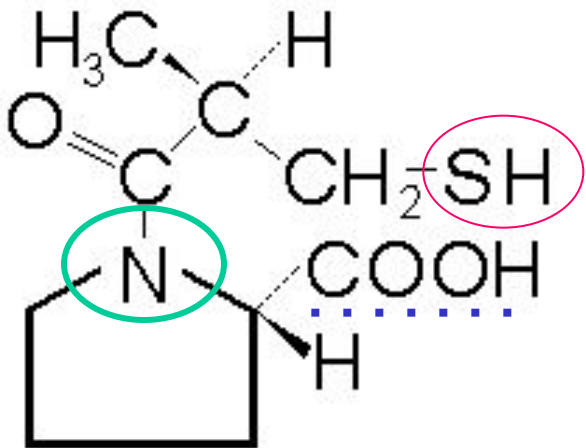
ИАПФ в основном выводятся почками (трандолаприл - печенью). С двойным компенсаторным путем выведением (спираприл, квадроприл, фозиноприл) - при $\downarrow f$ почек (у 36,2% пожилых).

двойной и компенсаторный путь выведения



Нормальная функция почек – двойной и сбалансированный путь выведения через почки и печень

Нарушенная функция почек – компенсаторное увеличение выведения через печень



1-й препарат из группы ингибиторов АПФ

(SH-группы - ↓ инсулинорезистентность)

препарат I поколения (короткодействующий)

КАПТОПРИЛ

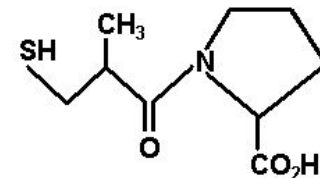
Таблетки (5 разных дозировок) - по 6,25; 12,5; **25**; 50; 100 мг.

В Российской Федерации - 46 лекарственных препаратов,
зарегистрированных под 22 названиям:

Синонимы: Ангиоприл-25, Апо-Капто, Ацетен, Веро-Каптоприл, Капокард, Капотен, Капто, Каптоприл, Каптоприл Гексал, Каптоприл Стада Международный, Каптоприл ШенТон, Каптоприл-Акри, Каптоприл-Биосинтез, Каптоприл-КМП, Каптоприл-Н.С., Каптоприл-Тева, Каптоприл-Ферейн, Каптоприл-ФПО, Каптоприл-Эгис, Катопил, Рилкаптон.

Эналаприл - таблетки по 2,5, 5, 10, 20 мг - 28 названий 74 ЛП. +
ампулы для в/венного введения (1,25 мг в 1 мл)

КАПТОПРИЛ (Captopril)



С позиций доказательной медицины (ЕВМ) достоверность условно разделяют на 4 уровня: А, В, С и D

A	Высокая достоверность	Основана на заключениях систематических обзоров
B	Умеренная достоверность	Основана на результатах нескольких независимых РКИ
C	Ограниченная достоверность	Основана на результатах КИ без рандомизации
D	Неопределенная достоверность	Утверждение основано на мнении экспертов

Фармакологические эффекты каптоприла:

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ^B. Сосудорасширяющий эффект - начало - через 15-60 мин после приема, длительность - 4-6 (до 12) час.

Эналаприл (Enalapril) - соответственно 1-2 часа, и до 24 часов.

Механизм гипотензивного действия

↓ образования вазоконстриктора ангиотензина II ↓
секреции альдостерона (↑ натрийурез) ↓
продукции антидиуретического гормона (вазопрессина) ↓
инактивации предсердного Na^+ -уретического гормона ↓
инактивации вазодилататора брадикинина ↓
активности симпато-адреналовой системы ↑
выхода из эндотелия оксида азота (ЭРФ) ↑
активности фосфолипазы мембран (↑ синтеза PGE_2)

Другие эффекты ингибиторов АПФ

↑ содержания в крови калия и магния ↑
проницаемость мембран клеток для глюкозы ↑
содержания в крови ЛПВП ↓
гипертрофии, ишемии и гипоксии миокарда.

КАПТОПРИЛ и ЭНАЛАПРИЛ

Показания к применению и дозирование:

АГ^В - от 25 до 150 мг в сутки (Эналаприл - от 2,5 до 40 мг)

Хроническая сердечная недостаточность I-III степени^А (в комплексной терапии) - от 25 до 150 мг в сутки (от 2,5 до 40 мг)

Нарушения функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда при клинически стабильном состоянии^А - от 25 до 150 мг в сутки

Диабетическая нефропатия на фоне инсулинзависимого СД (при альбуминурии более 30 мг/сут.)^А (20 мг/сутки),
диабетическая ретинопатия^В - от 25 до 100 мг в сутки.

Эналаприл - комплексная терапия инфаркта миокарда^А - от 2,5 до 20 мг в сутки с 7-14^В дня после инфаркта длительно (более 1 года) и **профилактика коронарной ишемии у пациентов с дисфункцией левого желудочка^В** - от 2,5 до 20 мг в сутки.

Таблетки принимают внутрь 2-3 (1-2) раза в сутки за 1 час до еды.

Максимальная суточная доза - 450 мг (эналаприл - 40 мг).

ИАПФ и ХСН

- Ингибиторы АПФ - единственная группа препаратов, о которых известно, что они способны улучшать прогноз жизни больных ХСН: по данным 32 РКИ их применение позволило снизить смертность на 23% и уменьшить общее число случаев госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН на 35%.
- В сравнительных РКИ показано преимущество терапии ингибиторами АПФ (эналаприл) по сравнению с фармакотерапией СГ (дигоксином).
- Применение ингибиторов АПФ при лечении ХСН позволяет достигнуть положительной динамики состояния при предшествующей малоэффективной терапии.

КАПТОПРИЛ и ЭНАЛАПРИЛ

Побочные эффекты:

Встречающиеся часто (> 1%) -

Гипотензия^B - у 40% (головокружение, обморок) - обычно возникает через 1 час после приема 6,25 - 12,5 мг., (эналаприл - у 15%^B)

Сухой кашель^B - у 2,7 - 37% (эналаприл - у 5 - 68%^B)

Кожная сыпь^B - у 3,5 - 8% (<0,5%^B), **отек Квинке** (0,4%^B), **головная боль** (эналаприл - у 20%^B), **гиперкалиемия, нарушение вкуса (синдром «обожженного языка»).**

Протеинурия - у 1% при приеме > 150 мг в сутки, (эналаприл - у 1,4%)

Гиперкалиемия - у 1,2%^B

Встречающиеся редко (< 1%) -

Боль в грудной клетке, нейтропения, агранулоцитоз, необычная усталость (5,8%^B), **тошнота, диарея, гепатотоксическое действие, панкреатит.**

КАПТОПРИЛ и ЭНАЛАПРИЛ

Передозировка:

Гипотензия (головокружение, обморок).

Лечение - коррекция гипотензии, дегидратации и электролитных нарушений.

Возможно применение гемодиализа.

Абсолютные противопоказания:

Гиперчувствительность, ангионевротический отек (на фоне ингибиторов АПФ в анамнезе), порфирия, беременность, кормление грудью, детский возраст.

КАПТОПРИЛ и ЭНАЛАПРИЛ

Относительные противопоказания (с осторожностью):

Двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, тяжелая почечная недостаточность (протеинурия > 1 г/сут), заболевания почек в анамнезе (повышается риск развития протеинурии),

Печеночная недостаточность,

Тяжелые аутоиммунные заболевания (СКВ, склеродермия),

Угнетение костномозгового кроветворения,

Кардиогенный шок, артериальная гипотензия, тахикардия, выраженный аортальный или митральный стеноз, ишемия мозга. Ангионевротический отек в анамнезе.

Первичный гиперальдостеронизм, азотемия, гиперкалиемия.

Беременность, кормление грудью.

ПРИНЦИПЫ использования ингибиторов АПФ при АГ

1. МОНОТЕРАПИЯ - на любой стадии АГ
2. При неэффективности - + диуретики или БКК.

Особенно показаны при сочетании АГ с гипертрофией ЛЖ, ЗСН, ИБС (в том числе после ИМ), стенозом почечной артерии, гиперлипидемией, СД и диабетической нефропатией, ХОБЛ

ВОЗМОЖНЫЕ КОМБИНАЦИИ

Диуретики (с гидрохлортиазидом - в перечне ДЛО)

β - блокаторы
БКК

Празозин

Резерпин

Метилдофа

Миноксидил

Гормонзаместительная

терапия - (моэксиприл - у женщин после менопаузы)



КАПТОПРИЛ и ЭНАЛАПРИЛ

Клинически значимые взаимодействия:

Алкоголь, диуретики, средства, снижающие АД - усиление гипотензивного эффекта

НПВП (особенно индометацин), эстрогены, симпатомиметики - ослабление гипотензивного эффекта

Циклоспорин, калийсберегающие диуретики, калийсодержащие препараты, заменители соли - гиперкалиемия (требуется частое определение в сыворотке). Препараты лития - гиперлитиемия.

Сульфаниламочевинные - усиление гипогликемии

Средства, угнетающие костный мозг - повышение риска нейтропении и/или агранулоцитоза