



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<sup>\*+</sup>, Алтиоприл<sup>\*\*</sup>, Метиоприл<sup>\*\*</sup>,  
Алацеприл<sup>\*\*</sup>, Зофеноприл<sup>\*\*</sup>

2. Карбоксильные (C=O)

Лизиноприл<sup>+\*</sup>, Эналаприл<sup>\*\*+</sup>, Хинаприл<sup>\*\*</sup>,  
Квинаприл<sup>\*\*</sup>, Рамиприл<sup>\*\*</sup>, Беназеприл<sup>\*\*</sup>,  
Периндоприл<sup>\*\*</sup>, Спираприл<sup>\*\*</sup>, Трандолаприл<sup>\*\*</sup>,  
Цилазаприл<sup>\*\*+</sup>, Моэксиприл<sup>\*\*</sup>

3. Фосфонильные (-PO<sub>2</sub>-)

Фозиноприл<sup>\*\*+</sup>

4. Гидроксаминовые (NH<sub>2</sub>-)

Индраприл<sup>\*\*</sup>

\* - 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

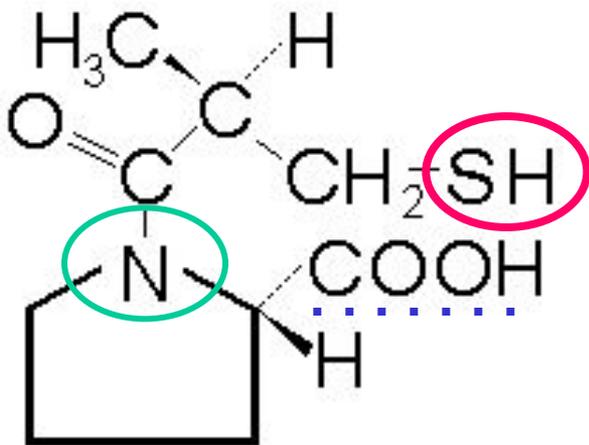
### Вазопротекция

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

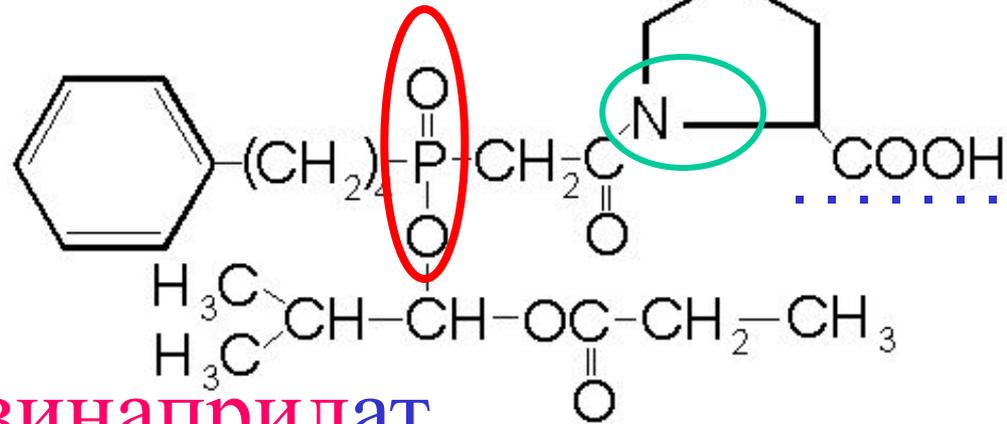
## 2. Органопротективные:

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

# Различия между ИАПФ определяются их структурой

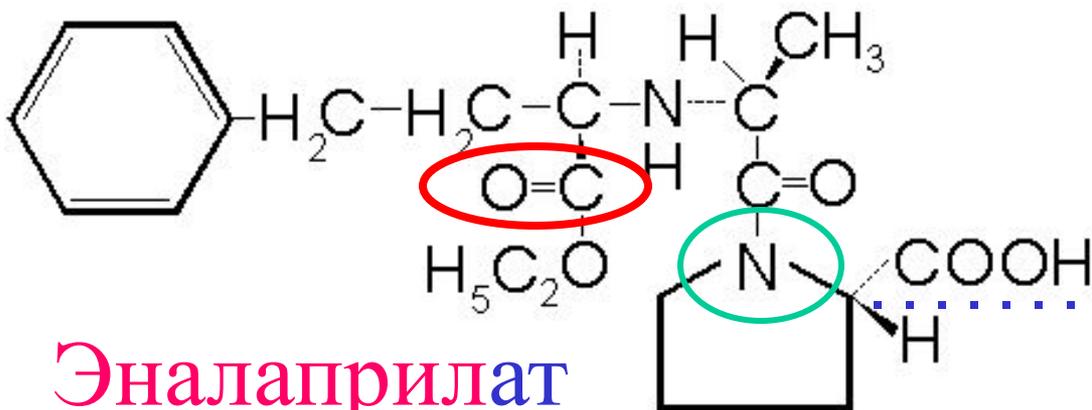


Каптоприл



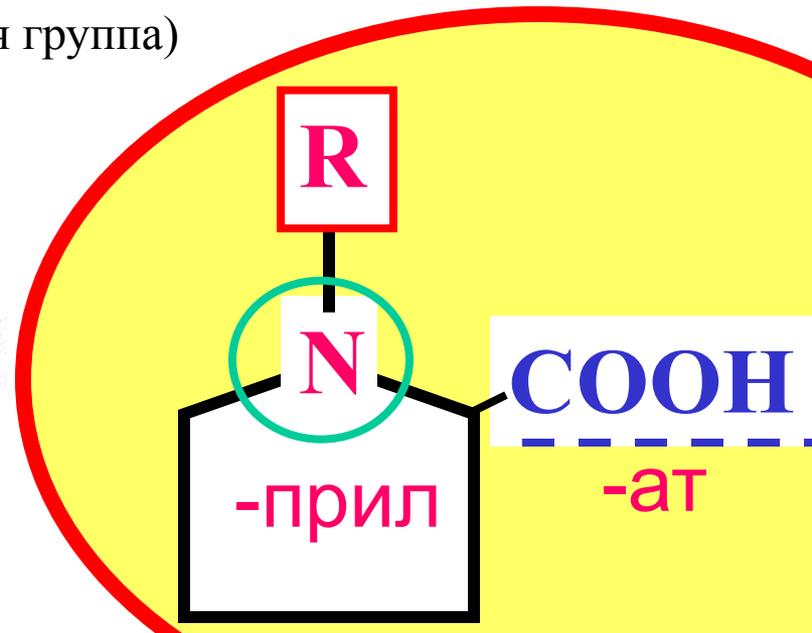
Фозинаприлат

(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 (квионаприл), легче проникают в ткани по сравнению с эналаприлом, рамиприлом, периндоприлом.

## 3. Выраженность угнетения АПФ

- Сродство квионаприла 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)

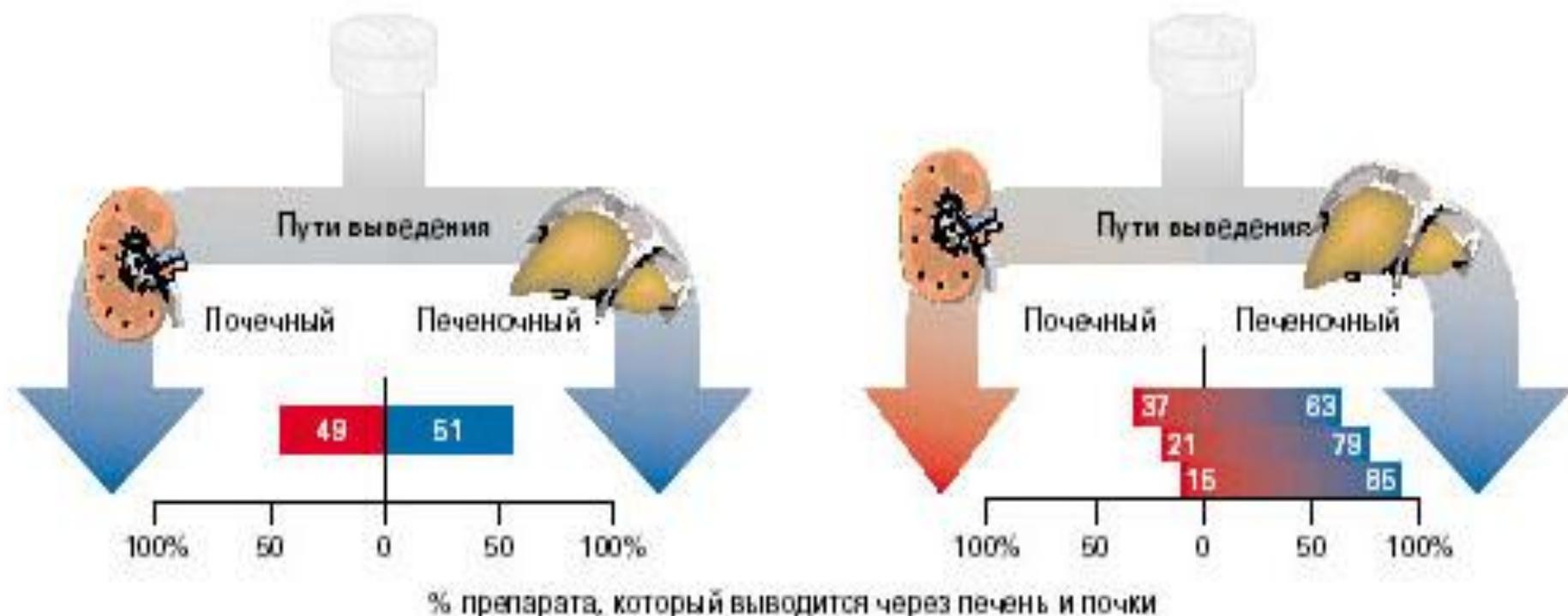
Ингибитор АПФ	Средняя доза, мг
Каптоприл (Капотен)	25
Квинаприл (Аккупро)	19,9
Фозиноприл (Моноприл)	15,9
Эналаприл (Ренитек)	10,2
Рамиприл (Тритаце)	5,4

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

## 6. По путям выведения

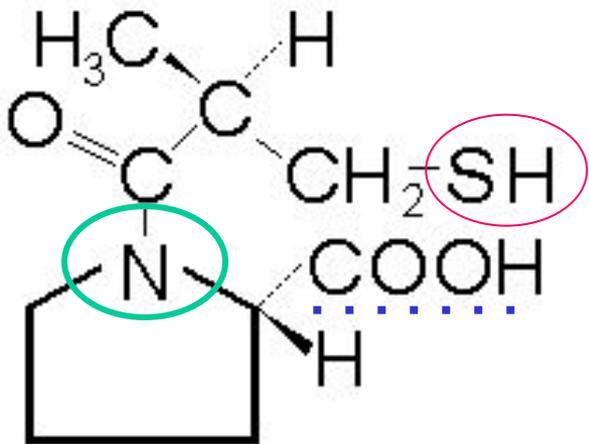
ИАПФ в основном выводятся почками (трандолаприл - печенью). С двойным компенсаторным путем выведением (спираприл, квадроприл, фозиноприл) - при  $\downarrow f$  почек (у 36,2% пожилых).

## 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**

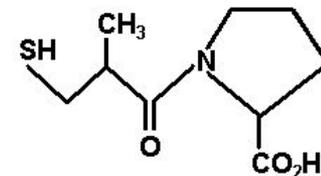
Таблетки (5 разных дозировок) - по 6,25; 12,5; **25**; 50; 100 мг.

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

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

Фармакологические эффекты каптоприла:

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ<sup>B</sup>**. 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  $\text{Na}^+$ -уретического гормона ↓  
инактивации вазодилататора брадикинина ↓  
активности симпато-адреналовой системы ↑  
выхода из эндотелия оксида азота (ЭРФ) ↑  
активности фосфолипазы мембран (↑ синтеза  $\text{PGE}_2$ )

## 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<sup>В</sup>** - от 25 до 150 мг в сутки (Эналаприл - от 2,5 до 40 мг)

**Хроническая сердечная недостаточность I-III степени<sup>А</sup>** (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<sup>А</sup>** - от 25 до 150 мг в сутки

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

**Эналаприл - комплексная терапия инфаркта миокарда<sup>А</sup>** - от 2,5 до 20 мг в сутки с 7-14<sup>В</sup> дня после инфаркта длительно (более 1 года) и **профилактика коронарной ишемии у пациентов с дисфункцией левого желудочка<sup>В</sup>** - 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**<sup>B</sup> - у 40% (головокружение, обморок) - обычно возникает через 1 час после приема 6,25 - 12,5 мг., (эналаприл - у 15%<sup>B</sup>)

**Сухой кашель**<sup>B</sup> - у 2,7 - 37% (эналаприл - у 5 - 68%<sup>B</sup>)

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

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

**Гиперкалиемия** - у 1,2%<sup>B</sup>

### Встречающиеся редко (< 1%) -

**Боль в грудной клетке, нейтропения, агранулоцитоз, необычная усталость** (5,8%<sup>B</sup>), **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**