



ММА им.И.М.Сеченова.

Каф.фармакологии фарм.ф-та

Фармакология ингибиторов АПФ



Докладчик –

РОМАНОВ Борис Константинович,

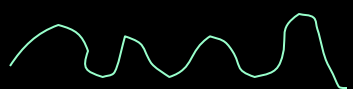
доктор медицинских наук, профессор кафедры
фармакологии фарм.ф-та ММА им.И.М.Сеченова

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^{**+}

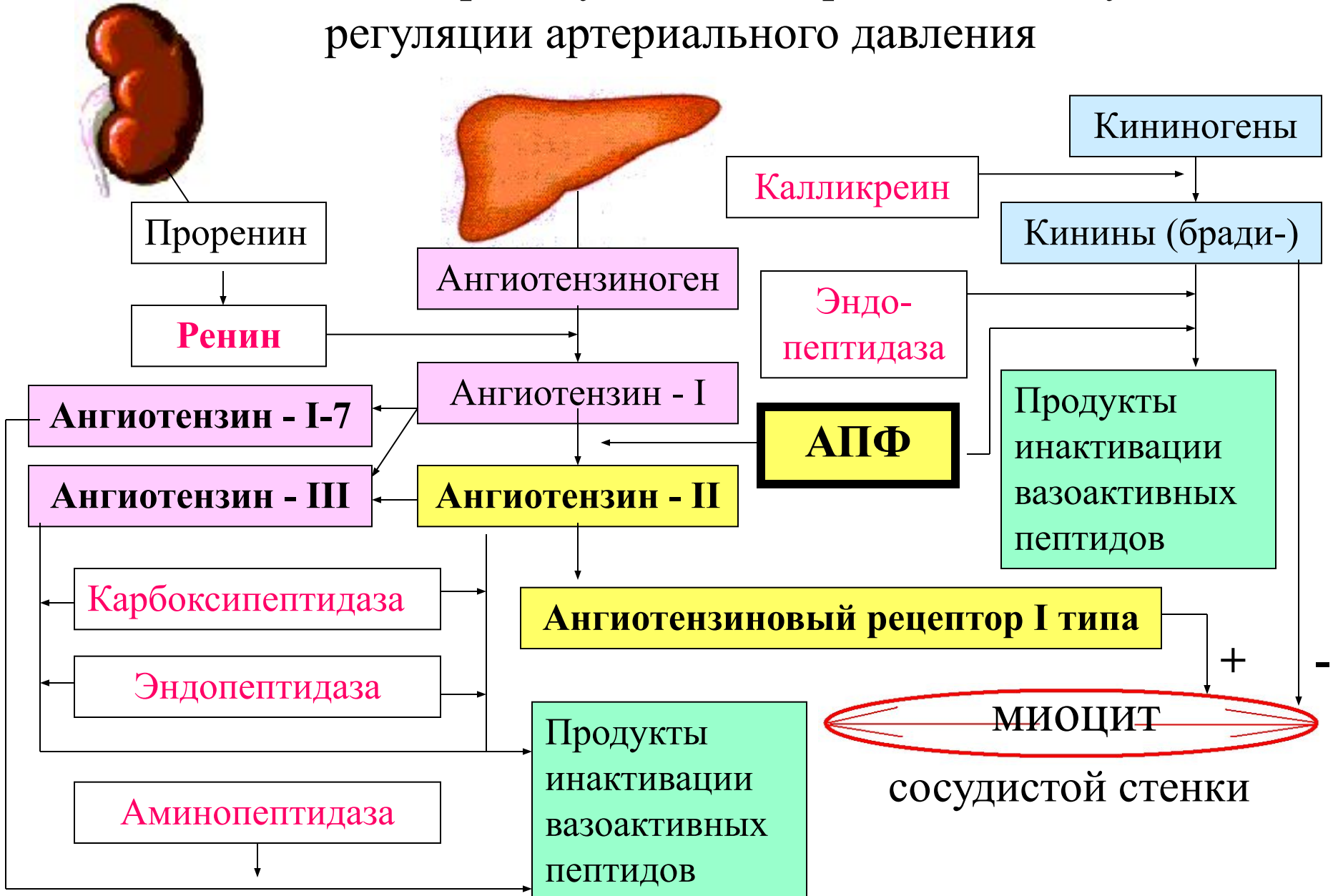
4. Гидроксаминовые (NH₂-)

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

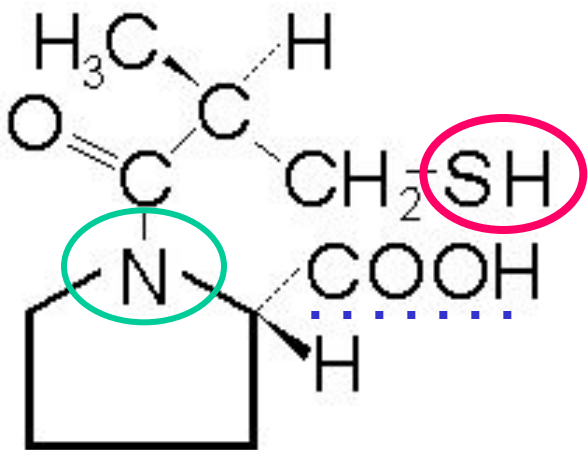
Вазопротекция

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

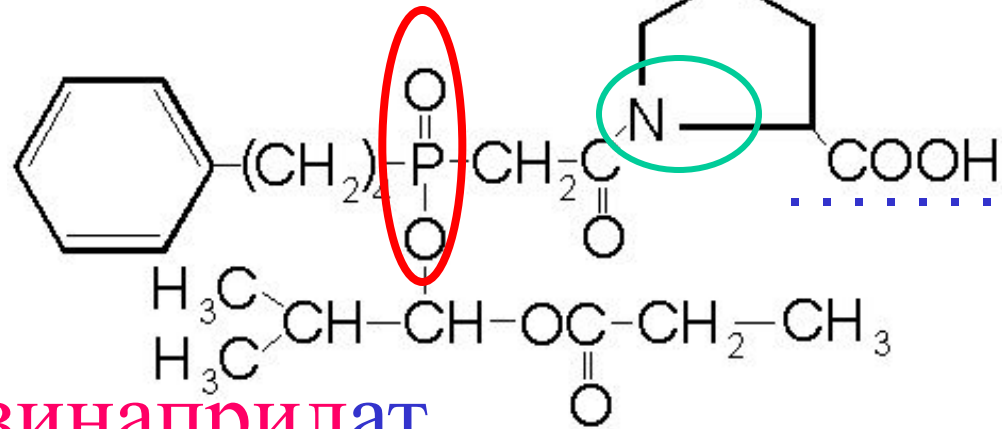
2. Органопротективные:

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

Различия между ИАПФ определяются их структурой

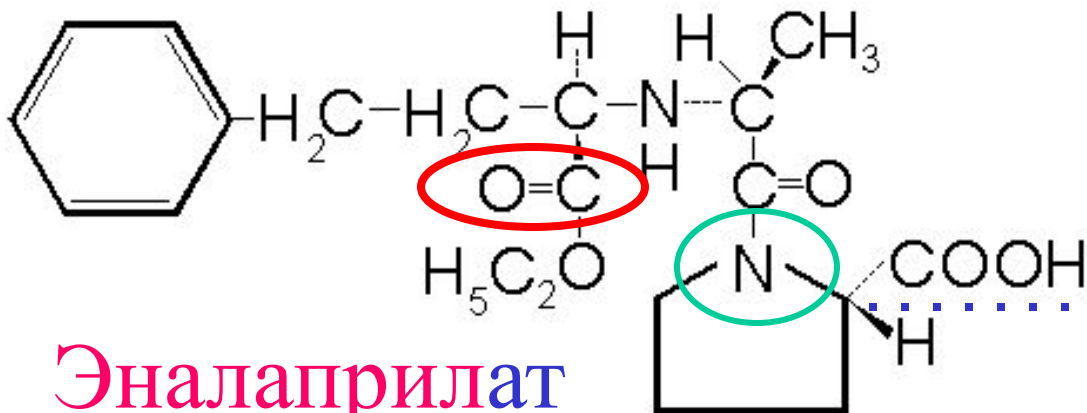


Каптоприл



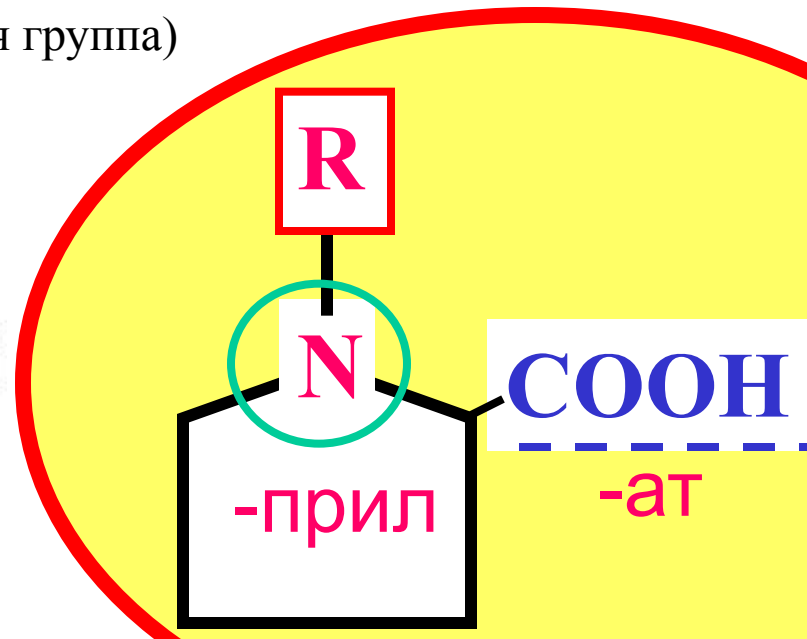
Фозинаприлат

(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 (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
---------------	------------------

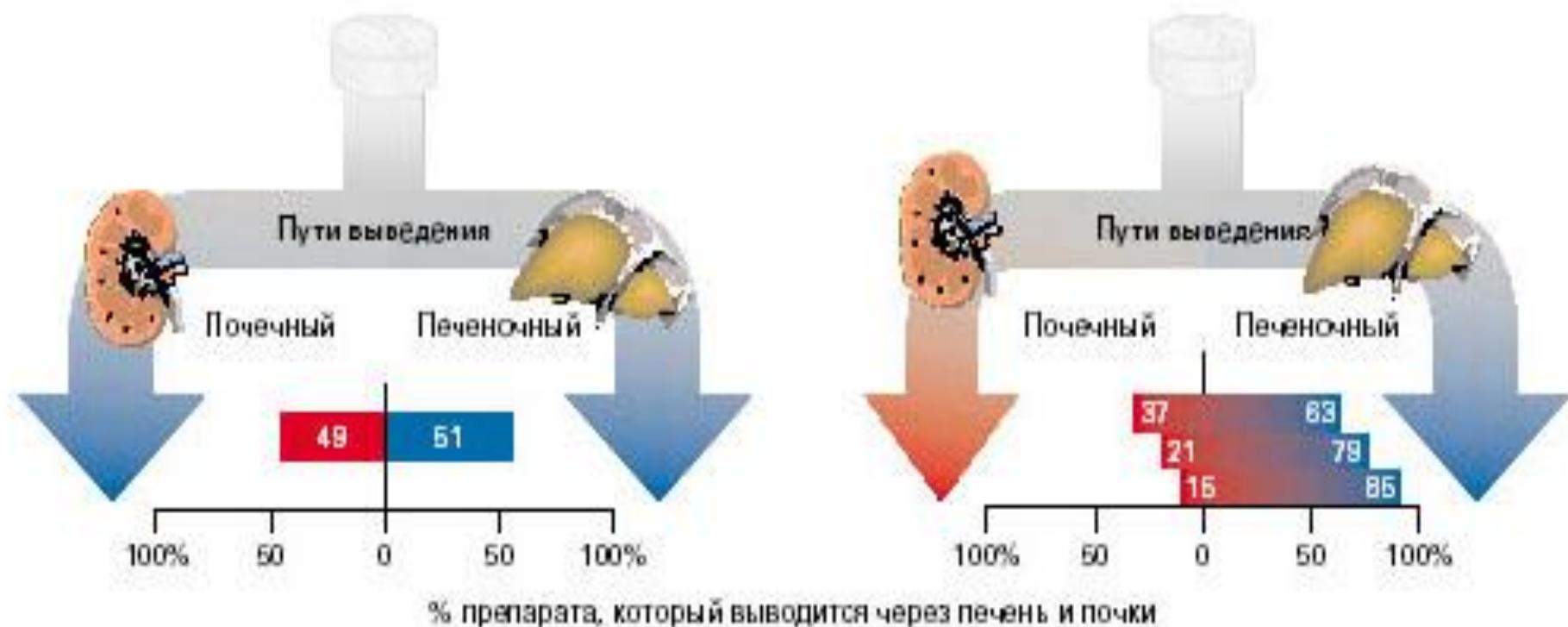
Каптоприл (Капотен)	25
Квинаприл (Аккупро)	19,9
Фозиноприл (Моноприл)	15,9
Эналаприл (Ренитек)	10,2
Рамиприл (Тритаце)	5,4

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

6. По путям выведения

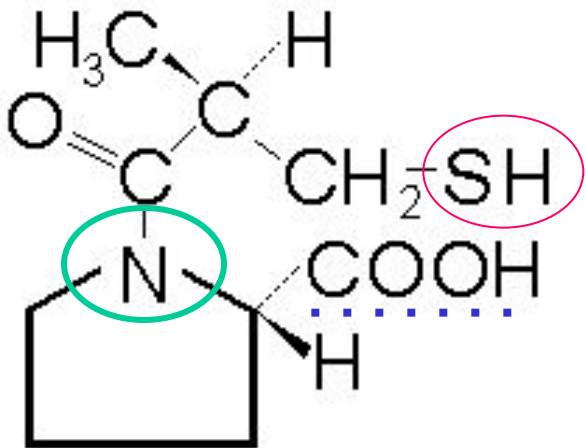
ИАПФ в основном выводятся почками (трандолаприл - печенью). С двойным компенсаторным путем выведением (спираприл, квадроприл, фозиноприл) - при ↓ f почек (у 36,2% пожилых).

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

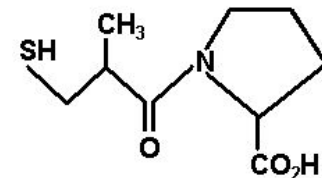
Таблетки (5 разных дозировок) - по 6,25; 12,5; **25**; 50; 100 мг.

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