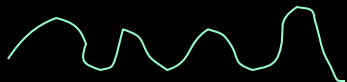


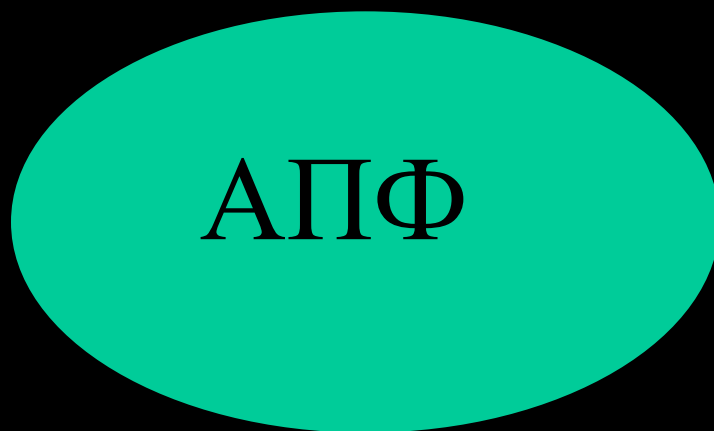
# Фармакология ингибиторов АПФ

Более 50% пожилых больных страдают АГ.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

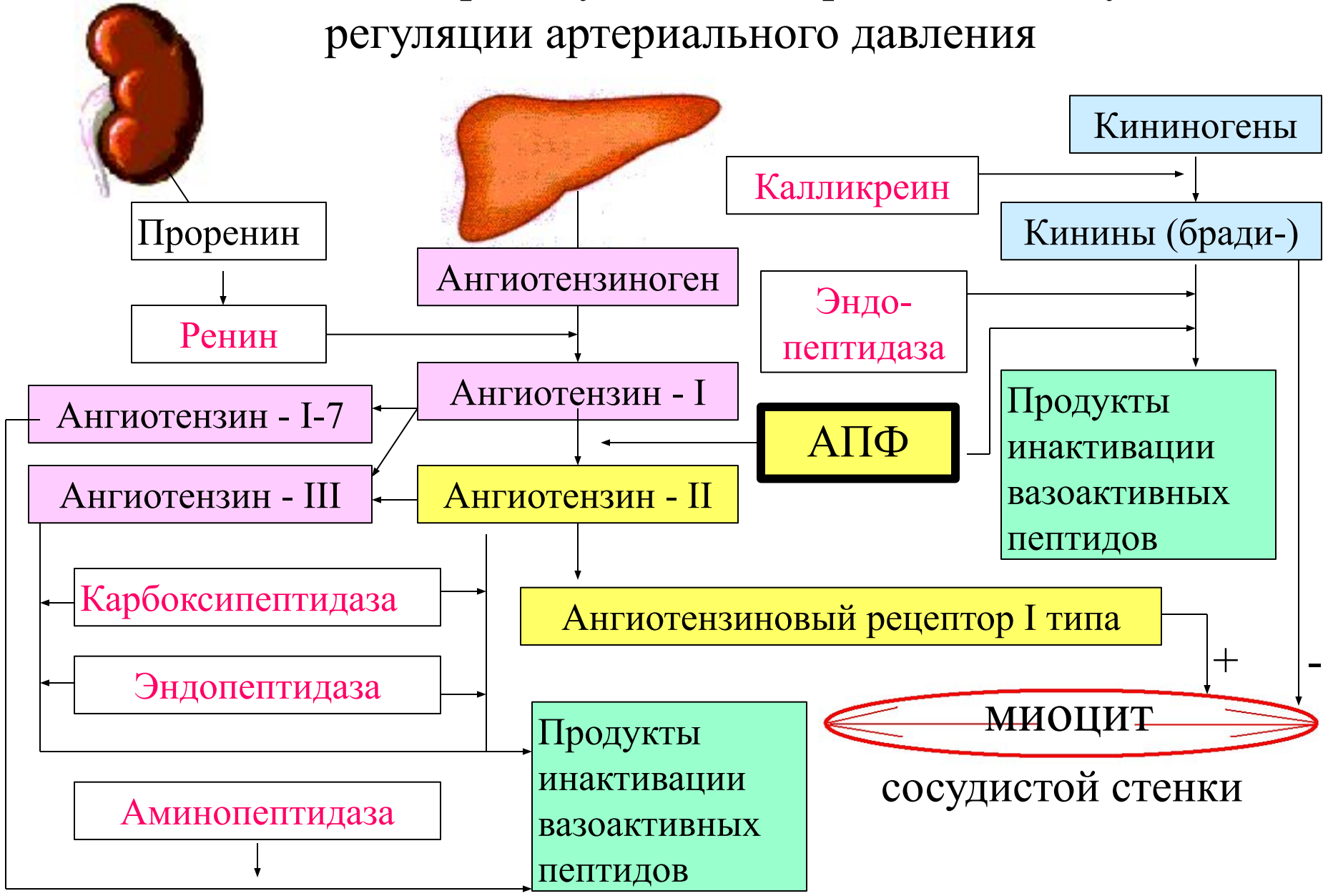
Ингибиторы АПФ - это гуморальные гипотензивные средства, снижающие активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, АКФ, ди-пептидил-карбокси-пептидазы) в эндотелии сосудов.

АТ-I  




АТ-II  


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



# 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

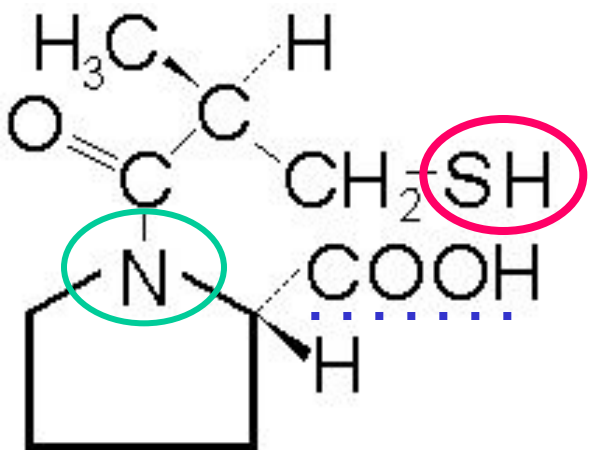
обратное развитие гипертрофии стенок артерий и артериол

## 2. Органопротективные:

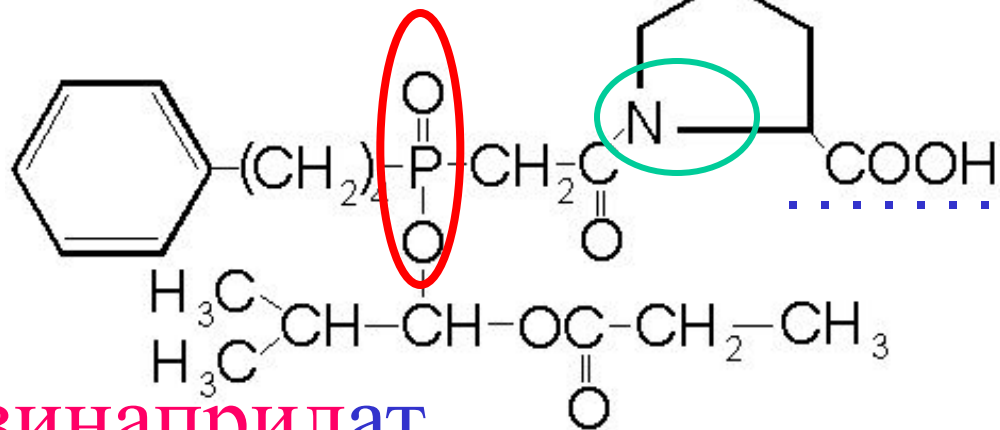
Кардиопротекция - уменьшение гипертрофии миокарда с увеличением соотношения миоцита / коллаген

Нефропротекция

# Различия между ИАПФ определяются их структурой

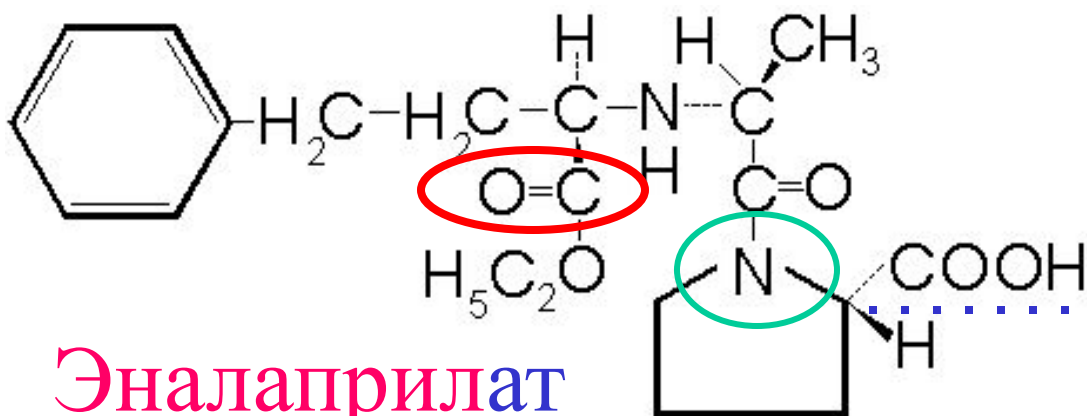


Каптоприл



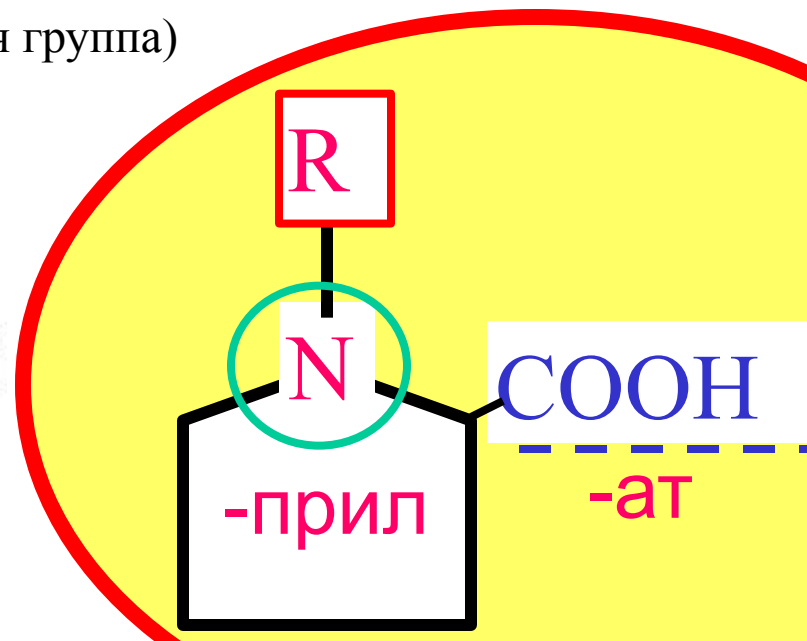
Фозинаприлат

(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)

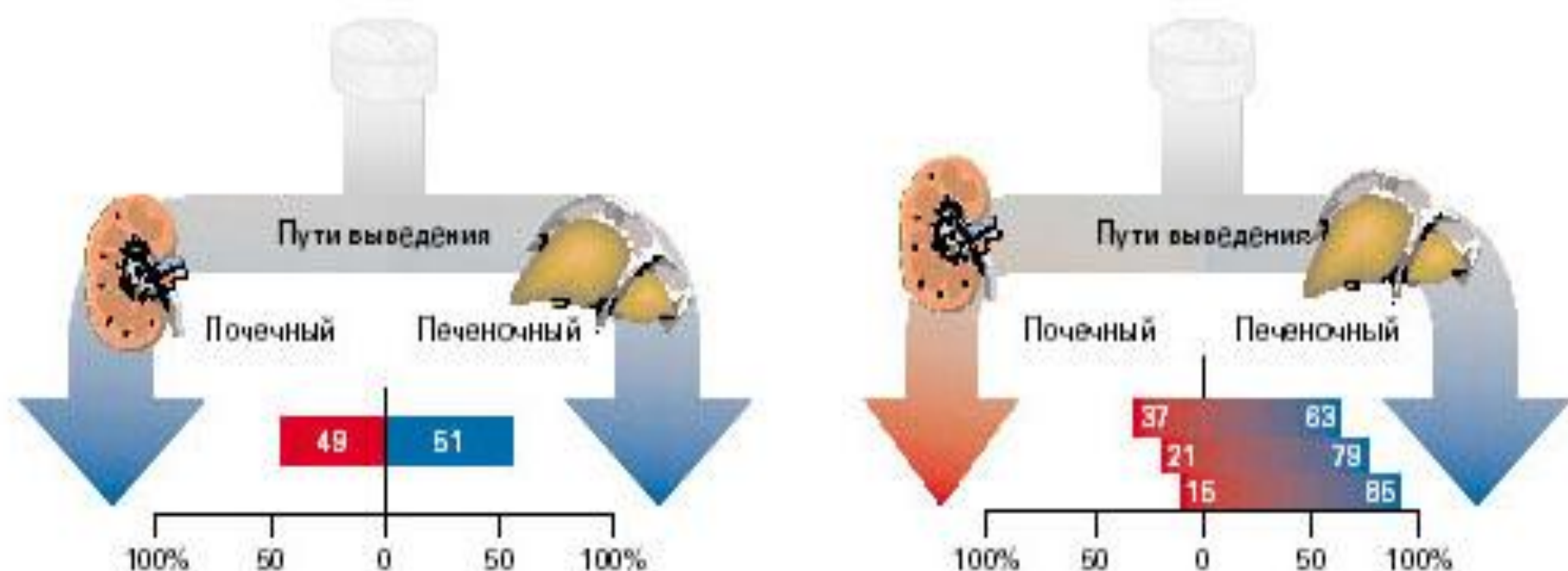
Ингибитор АПФ	Средняя доза, мг
Каптоприл (Капотен)	25
Квинаприл (Аккупро)	19,9
Фозиноприл (Моноприл)	15,9
Эналаприл (Ренитек)	10,2
Рамиприл (Тритаце)	5,4

Чем выше сродство 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 1 ф почеч (у 36,2% пожилых).

## двойной и компенсаторный путь выведения

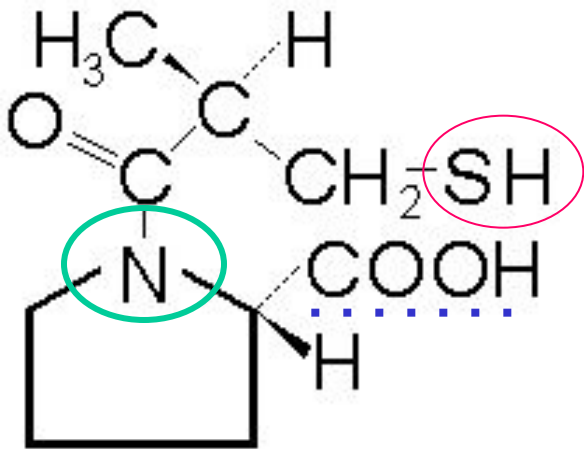


% препарата, который выводится через печень и почки

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

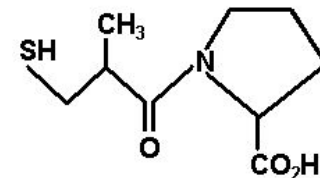
Таблетки (5 разных дозировок) - по 6,25; 12,5; 25; 50; 100 мг.

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

А	Высокая достоверность	Основана на заключениях систематических обзоров
В	Умеренная достоверность	Основана на результатах нескольких независимых РКИ
С	Ограниченная достоверность	Основана на результатах КИ без рандомизации
Д	Неопределенная достоверность	Утверждение основано на мнении экспертов

Фармакологические эффекты каптоприла:

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ<sup>В</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.

Ангioneвротический 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