

От Яда Змеи к SAVE  
Выгоды от ИАПФ  
и блокаторов рецепторов AT2

---

by

John Hakim, M.D.

# Содержание

- Ренин-ангиотензин-брадикининовая система
- История ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов АТ2
- Механизм действия
- Клинические показания
  - АГТ
  - ХСН или дисфункция ЛЖ
  - Дисфункция ЛЖ после ИМ
  - Диабетическая нефропатия
- Побочные эффекты
- Заключение

# Ренин-Ангиотензин-Брадикининовая Система

- Ренин секретируется JG аппаратом почек
- Ангиотензиноген производится печенью
- Ренин откалывает декапептид ангиотензин 1 от ангиотензиногена
- Во время прохождения через легкие АПФ превращает ангиотензин 1 в ангиотензин 2
- Ангиотензин II обладает эффектом повышения АД
- АПФ катализирует превращение брадикинина в неактивные пептиды

# Ангиотензин-превращающий фермент : Что это?

- Киназа 2 – бивалентная дипептидил карбоксил металлопептидаза
- Две формы :
  - Эндотелиальная ( в сосудах и головном мозге)
  - Растворимая – в крови и биологических жидкостях

# Yin and Yang of ACE

- **Bradykinin** (via B<sub>2</sub> receptor)

- Осуществляет вазодилатацию, стимулируя синтез метаболитов арахидоновой кислоты, NO и фактор релаксации эндотелия
- Усиливает почечный Na-урез через прямой тубулярный эффект
- Увеличивает проходимость сосудов, увеличивает секрецию слизи

- **Angiotensin 2**

- Мощный вазоконстриктор, действует непосредственно на клетки гладкой мускулатуры сосудов.
- AT2 взаимодействует с симпатической нервной системой : и периферически и центрально
- Вызывает задержку натрия и жидкости посредством альдостерона и НУФ
- Усиливает миграцию, пролиферацию и гипертрофию клеток
- Усиливает рост клеток гладких мышц и гипертрофию кровеносных сосудов и сердца.

# История ингибиторов АПФ

- 1-ым ИАПФ был teprotide, IV нонапептид
  - из яда *Bothrops jararaca*
  - Выделен и синтезирован в 1971
- Captopril был первым пероральным ИАПФ (1978)
  - Быстрое начало действия с пиком активности через 15 -30 минут, но  $T_{1/2}$  плазмы всего 2 часа

# История ингибиторов АПФ

- Современные ингибиторы АПФ
  - Длительный  $T_{1/2}$ , более мощные.
  - В настоящее время 9 пероральных ИАПФ, одобренные FDA-Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Моехиприл, Ramapril, Quinapril, and Trandolapril
  - антагонисты рецепторов AT1 (ARB)
    - Losartan, Valsartan, Irbesartan

# Фармакология ИАПФ

- Различия :
  - Центр активации
    - сульфгидрил -Captopril
    - фосфинил -Fosinopril
    - карбоксил -Enalapril, lisinopril, Benzapril, Quinapril, Ramapril, Trandilopril, Моехиприл
  - Мощность & T1/2
  - Распределение и проникновение в ткани
  - Накопление в сердце
    - quinapril=benzapril>lisinopril>fosinopril>captopril
  - экскреция- у всех через почки (fosinopril и trandolapril – также и печёночный метаболизм)



# Ангиотензиновые рецепторы

- **Ангиотензиновые Рецепторы подтипа AT1 - мишень для новых препаратов**
  - Трансдуктором выступает G Protein (Gq/11), который активизирует фосфолипазу C, чтобы произвести диацилглицерол и инозитолтрифосфат
  - инозитолтрифосфат активирует выход Ca из внутриклеточных депо
  - 2 Ca и диацилглицерол активизируют протеинкиназы, фосфорилирующие ферменты и влияющие на функционирование клетки
  - Ген находится в хромосоме 3
- Ген рецептора AT2 находится в хромосоме X

# ИАПФ : клинические показания

- Артериальная гипертензия
- Застойная сердечная недостаточность
- Дисфункция ЛЖ после ИМ
- Атеросклеротическая болезнь
- Диабетическая нефропатия

# Клинические показания : гипертензия

- ИАПФ уменьшают ОПСС, не изменяя частоты сердечных сокращений
- При постоянном приёме ИАПФ, уровень АТ-2 и альдостерона имеет тенденцию к возвращению на исходные позиции (АЖС 1982;49:1561-1563)
- В-адреноблокаторы и диуретики являются первой линией терапии для несложной АГТ
  - ИАПФ показаны при АГТ, сочетающейся с ХСН иди диабетической нефропатией

# Клинические показания : гипертензия

## Расовые отличия

- В VA Cooperative Study Group Trial каптоприл в течение 7 недель уменьшил уровень АД у пациентов белой расы больше чем у негров.
- т.о. отмечены расовые различия (BR J Clin Pharm 1982; 14:97S-101S)
- Расовые Различия пока не известны в отношении блокаторов рецепторов AT<sub>2</sub>

# ХСН или дисфункция ЛЖ

- Ингибиторы АПФ вызывают
  - Регрессию гипертрофии ЛЖ
  - Снижение дисфункции ЛЖ
  - Уменьшение смертности у пациентов с ХСН
- Клинические исследования
  - CONSENSUS
  - SOLVD-TREATMENT
  - V-HEFT II
  - SOLVD-Prevention

# Накопление ИАПФ в сердце

- Quinipril – самый высокий показатель накопления в сердце
  - Показано, что он превосходит эналаприл в плане распределения в сердечной мышце у ЖИВОТНЫХ

Circulation 1995;91;1 16-19

Relavance of Blockade of Cardiac and Circulatory ACE for the prevention of Volume Overload induced Cardiac Hypertrophy

# Блокаторы АТ2R столь же эффективны при ХСН как и ИАПФ

- ELITE Study- “Evaluation of Losartan in the Elderly”
  - Отмечена эквивалентная эффективность Лозартана и Каптоприла на прогрессировании ХСН у пожилых пациентов
  - Отмечено неожиданное уменьшение риска внезапной смерти в группе Лозартана

Lancet 1997;349:747-752  
Randomized trial of Losartan vs Captopril  
in patients over 65 with heart failure.

# Исследования ИАПФ при дисфункции ЛЖ после ИМ

- **SAVE** NEJM 1992;327:669-667.
- **CONSENSUS II** NEJM 1992;327:678-684
- **AIRE** Lancet 1993;342:821-828
- **ISIS-4** Circulation 1993 Supplement I
- **GISSI 3** Lancet 1994;343:1115-1122
- **TRACE** NEJM 1995;333:1670-1676
- **SMILE** NEJM 1995;332:80-85



# ИАПФ после ИМ

- Анализ Подгруппы SAVE (Captopril-Study) и TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation Study- ACE post MI) документировал преимущество длительного применения ИАПФ после ИМ
- Преимущество в предотвращении дисфункции ЛЖ и ХСН сохраняется даже, когда анализ был ограничен диабетиками

# ИАПФ и острый ИМ

## GISSI-3 analysis\*

- ИАПФ (лизиноприл) сокращают как 6-недельную (30%) , так и 6-месячную (20%) смертность (по сравнению с placebo) у диабетиков.
  - Преимущество в выживаемости сохранялось в течение шести месяцев несмотря на факт, что пациенты получали препарат только шесть недель.
  - Преимущество было представлено и в IDDM и NIDDM.
  - Пациенты с Cr > 2.0, САД < 100mmHg и Killip классом 4 были исключены
- \*Circulation  
1997;96:4239-4245. Zuanetti et al, Effect on Ace Inhibitor Lisinopril on mortality in diabetic patients with AMI.

# ИАПФ и острый ИМ

- Настоящие руководства в лечении ОИМ рассматривают принудительное назначение аспирина и фибринолитиков для всех пациентов.
- "Острое" применение ИАПФ, по-видимому, особенно необходимо при ОИМ у больных с сахарным диабетом

(Circulation 1997;96:4239-4245. Zuanetti et al, Effect on Ace Inhibitor Lisinopril on mortality in diabetic patients with AMI)

# ИАПФ и ишемия

- ИАПФ снижали риск повторного ИМ на 25% в исследовании SAVE.

(Circulation 1994; 90:1731-1738. Effects of Captopril on ischemia after myocardial infarction.)

- Применение ИАПФ связано с уменьшением на 37% числа ишемических событий в исследовании CATS

JACC 1997;30:400-405. Long term anti ischemic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients after myocardial infarction.

# ИАПФ и ишемия

- ИАПФ увеличивают парасимпатическую активность и помогают восстанавливать автономный баланс при ХСН. JACC 1993; 21:655-661. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibition in patients with CHF.
- ИАПФ могут уменьшать общую симпатическую активность.
- ИАПФ напрямую уменьшают риск симпатической коронарной вазоконстрикции путём уменьшения концентрации ангиотензина 2  
Circulation 1997;96:148-153 Intracoronary Angiotensin 2 potentiates coronary artery sympathetic vasoconstriction in Humans.

# ИАПФ и ремоделирование

- Ремоделирование ЛЖ после ИМ может быть отмечено в пределах 3 часов в виде увеличения КДО и КСО.
- Раннее назначение Рамаприла при Переднем Инфаркте было связано с существенным восстановлением амплитуды движения стенки в пределах 14 дней после ИМ\*

\*Circulation 1997; 95:2643-2651. Healing and Early Afterload Reducing Therapy (HEART) Trial Investigators.

# Атеросклеротическая болезнь

- Изучение использования ИАПФ при дисфункции ЛЖ показали, что ИАПФ уменьшают частоту ишемических событий
  - Несколько исследований показали, что ИАПФ предотвращают ишемические события у пациентов группы высокого риска без дисфункции ЛЖ
- ИАПФ полностью изменяют эндотелиальную дисфункцию у пациентов с АГТ и сахарным диабетом 2 типа
- ИАПФ улучшили эндотелиальную функцию путём увеличения синтеза брадикинина и эндотелиального NO

# Диабетическая нефропатия

- ИАПФ предотвращают прогрессирование микроальбуминурии до явной протеинурии.
- Большой проспективное плацебо-контролируемое исследование у пациентов с ИЗСД показало, что каптоприл замедляет прогрессирование нефропатии до стадии диализа, трансплантации почек и смерти  
[NEJM 1993; 329:1456-1462](#)
- Эффект - выборочное расширение эфферентных артериол и уменьшение давления клубочковой фильтрации.



# ИАПФ : побочные эффекты

- Классические эффекты
  - гипотензия,
  - кашель (10% европейцев и 40% азиатов)
  - гиперкалиемия, почечная недостаточность, аномалии плода ,
  - ангиоотёк (2/1000 у белокожих чаще чем у чернокожих)
- Сульфгидрил-обусловленные эффекты (Captopril)
  - Нейтропения, нефротическая протеинурия

# Блокаторы AT2R : Неблагоприятные эффекты

- Гипотензия
- Ухудшение функции почек
- Фето/Неонатальная заболеваемость и смертность
- Пожалуйста, обратите внимание, что блокаторы AT2R показаны в настоящее время только при АГТ

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ИАПФ
  - гипертензия
  - ХСН
  - дисфункция ЛЖ после ИМ
  - атеросклеротическая болезнь
  - диабетическая нефропатия
- Блокаторы AT2R
  - Показаны при АГТ
  - Преимущество у пожилых пациентов (> 65 лет) с ХСН (меньше риск внезапной смерти и прогрессирования ХСН)

# Исследование ATLAS

- Сравнивался эффект низких и высоких доз лизиноприла
- 3000 пациентов с ФК ХСН - II, III, IV
- Все пациенты, которым была показана доза лизиноприла 12.5 мг, рандомизированы к приёму 2.5 - 5 мг и 35 мг лизиноприла

# Результаты ATLAS

---

- Высокие дозы
  - Низкий риск смерти и госпитализации
  - (12% reduction in all cause mortality and hospitalization)
- Низкая Доза дает Вам 50 % выгоды ИАПФ