



Vasotop[®] P

Новое поколение ингибиторов АПФ
с тройным действием

Кардиопротекция
Вазопротекция
Нефропротекция



MSD
Animal Health

Рамиприл (Ramipril) – новое поколение ингибиторов АПФ

Рамиприл – мощный ингибитор ангиотензин – превращающего фермента (АПФ) длительного действия, показавший выдающиеся результаты в гуманитарной сердечно-сосудистой медицине как высокоэффективный и безопасный препарат.

Ингибиторы АПФ обычно используются для улучшения состояния при сердечной недостаточности, снижения гипертензии и prolongации жизни. Однако не так давно проведенное исследование HOPE показало, что рамиприл способен предотвращать развитие сердечной недостаточности у пациентов, относящихся к группе высокого риска. Фактически у этих пациентов было отмечено сокращение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда или сердечного приступа на 22%!

Исследование HOPE показало, что рамиприл, помимо снижения давления при артериальной гипертензии, оказывает благоприятное воздействие на сердце, сосуды и почки, а также обладает значительно меньшими побочными эффектами, нежели другие ингибиторы АПФ.

Рамиприл (Вазотоп P, Intervet) теперь доступен и ветеринарным врачам. Вазотоп P лицензирован для лечения и профилактики хронической сердечной недостаточности у собак.

Молекула

Рамиприл относится к группе ингибиторов АПФ, которые содержат карбоксильную группу (COOH). Рамиприл не вызывает побочных эффектов, характерных для предыдущего поколения ингибиторов АПФ.

Лекарственная форма

Вазотоп P выпускается в таблетках, содержащих 1,25, 2,5 и 5 мг активного вещества. Таблетки имеют одинаковую форму и размеры, но различаются по цвету в зависимости от содержания рамиприла: 1,25 мг – белые; 2,5 мг – желтые и 5 мг – красные. Различная окраска таблеток позволяет легче дифференцировать и дозировать препарат. Окраска не оказывает никакого влияния на биофармацевтические свойства и стабильность препарата.

Показания

Вазотоп P показан для лечения хронической сердечной недостаточности (2-4 классы по классификации New York Heart Association (NYHA)) у собак.

Адаптированная функциональная классификация хронической сердечной недостаточности по NYHA

Класс сердечной недостаточности	Клинические признаки
Класс 1	Признаки сердечной недостаточности только при кардиологическом обследовании Клинические симптомы сердечной недостаточности отсутствуют Нормальное самочувствие даже после значительных нагрузок
Класс 2	Симптомы сердечной недостаточности после нагрузок и при волнении Симптомы отсутствуют в состоянии покоя Кардиомегалия при рентгеновском исследовании, но возможно и ее отсутствие
Класс 3	Нормальное самочувствие в покое, но обострение симптомов сердечной недостаточности при минимальных нагрузках Рентгенографические признаки кардиомегалии
Класс 4	Признаки сердечной недостаточности даже в покое Постуральные компенсации (опноз и т.д.)

Вазотоп P может быть использован как препарат для монотерапии. Если необходимо, возможна комбинация с диуретиками и сердечными гликозидами, такими как дигоксин и метил-дигоксин. Совместное применение Вазотопа P и диуретиков позволяет снизить дозу применяемого диуретика с сохранением необходимого мочегонного эффекта.

Фармакокинетика

Всасывание

Молекула рамиприла содержит пентановое кольцо, что позволяет ему быть более липофильным, чем эналаприл. Рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта после перорального применения. На всасывание рамиприла не влияет рацион питания животного.

Метаболизм

Рамиприл – неактивное пролекарство, которое в результате деэтерификации в печени быстро превращается в рамиприлат, фармакологически активный метаболит.

Распределение

Рамиприлат в результате высокой липофильности легко проникает в ткани–мишени, такие как сердце, стенки кровеносных сосудов и почки, в которых избирательно ингибирует локальную продукцию АПФ.

Липофильность рамиприлата в 23 раза выше, чем у эналаприлата (активного метаболита эналаприла).

Выведение

Рамиприл экскретируется в виде его активного метаболита рамиприлата. Рамиприлат выводится из организма с желчью (приблизительно 60%) и мочой (приблизительно 40%). Это позволяет не корректировать дозу Вазотопа Р у животных с почечной недостаточностью.

Фармакодинамика

Рамиприлат обладает высокой аффинностью (сродством) к АПФ, что позволяет ему образовывать прочные комплексы «рамиприлат+АПФ» и обеспечивает применение Вазотопа Р один раз в сутки.

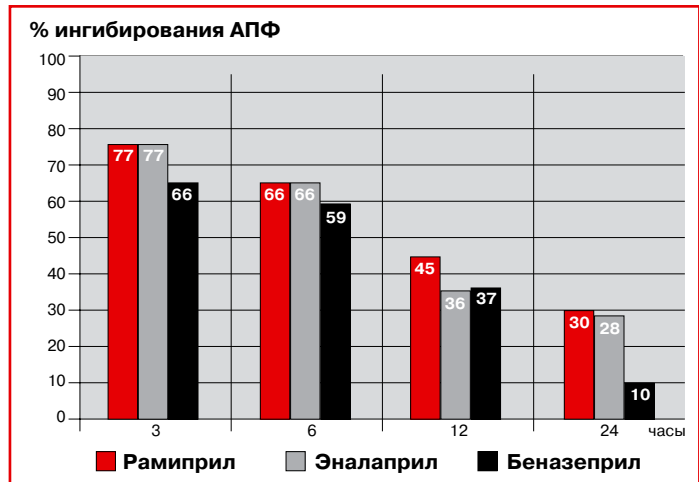
Аффинность (сродство) к АПФ

Рамиприлат – мощный ингибитор АПФ, обеспечивающий эффективное и длительное связывание как циркулирующего, так и мембраносвязанного АПФ. Рамиприлат обладает в 7 раз большим сродством к АПФ, чем эналаприлат, и в 47 раз большим сродством, чем каптоприл.

Продолжительность действия

Продолжительность действия различных ингибиторов АПФ была определена у клинически здоровых собак. Из трех ингибиторов АПФ, применяемых в ветеринарной медицине, рамиприл и эналаприл подавляли активность АПФ в течение 24 часов, в то время как бенazeприл оказывал более короткое действие (рисунок 1).

Рисунок 1. Ингибция АПФ в плазме крови собак после перорального применения рамиприла, эналаприла и бенazeприла



Системные и локальные эффекты рамиприла

СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Рамиприл опосредованно действует на чувствительные к ангиотензину сосудистые ложа, такие как сердце и кровеносные сосуды, почки и головной мозг. Это приводит к развитию целого ряда хорошо известных системных действий, обусловленных ингибцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что в свою очередь ведет к одновременному снижению как сердечной преднагрузки (снижение объема циркулирующей крови), так и постнагрузки (снижение общего периферического сопротивления сосудов). Эти эффекты облегчают работу сердца, снижают потребности миокарда в кислороде и питательных веществах, а также снижают как компенсаторную активность симпатической нервной системы, так и сердечное ремоделирование.

ЛОКАЛЬНЫЕ (ТКАНЕВЫЕ) ЭФФЕКТЫ

- Длятся дольше
- Более глубокие
- Имеют большее значение

Исследования, выполненные на молекулярном уровне, показали наличие особой локальной (тканевой) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сердце, кровеносных сосудах и почках. Действие рамиприла на тканевую РААС может быть большим по продолжительности и глубине, а также значительно более важным, чем его действие на циркулирующий АПФ (особенно в случае проведения длительного терапевтического курса).

Положительные действия на систему кинина

Рамиприл предотвращает инактивацию как системной, так и местной системы кинина (брадикинина). Брадикинин является вазодилататором, который обладает антипролиферативной, антиишемической и антиатеросклеротической активностью в кровеносных сосудах и миокарде. Эти эффекты, по всей видимости, проявляются посредством увеличения образования оксида азота (NO) и простагландинов, приводят к снижению артериального кровяного давления и улучшают сократимость миокарда.

Протективные действия рамиприла

Установлено, что рамиприл проявляет целый ряд специфических положительных эффектов: кардиопротективный, вазопротективный и нефропротективный.

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ

- Антигипертрофический
- Антиишемический
- Коррекция потребности миокарда в кислороде
- Антиаритмический

Антигипертрофический эффект

Рамиприл предотвращает развитие гипертрофии миокарда и индуцирует снижение выраженности уже развившейся ко времени начала его применения гипертрофии. Эти действия обнаружили на разных моделях – крысы⁹, человека¹⁰ и собаки¹¹. Кроме того, при проведении долгосрочного опыта по испытанию Вазотопа Р было получено эхокардиографическое подтверждение тому, что рамиприл снижает тяжесть гипертрофии миокарда у собак, страдающих дилатационной кардиомиопатией¹².

Антиишемический эффект

Нарушение проходимости коронарных артерий ведет к снижению обеспечения кислородом и питательными веществами сердечной мышцы, а в последующем – и остальных тканей. Это, в свою очередь, приводит к ишемии, некрозу и инфаркту миокарда. Установлено, что рамиприл ограничивает развитие и уменьшает размер очагов инфарктов сердца у человека¹⁵ и большого количества видов животных – крысы¹³, кролика¹⁴ и собаки¹⁶. Этот эффект осуществляется опосредованно через брадикинин¹³.

Корректировка потребности миокарда в кислороде

Рамиприл улучшает обеспечение миокарда кислородом в результате вызываемого им расширения коронарных сосудов, а также снижает потребность миокарда собак в кислороде посредством действия на местную систему кинина¹⁷. Фактически эти эффекты у рамиприла проявляются сильнее, чем у каптоприла и эналаприла¹⁷.

Антиаритмический эффект

Рамиприл снижает тяжесть вызванных ишемией аритмий и улучшает кровоток в коронарных сосудах у крыс^{13,18} и морских свинок¹⁸.

Вазотоп Р – кардиопротективные действия

Кардиопротективный эффект	Виды
Антигипертрофический	Собака Крыса, человек
Антиишемический	Собака Крыса, кролик, человек
Потребность миокарда в кислороде	Собака
Антиаритмический	Крыса, морская свинка

ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Вазодилатация
- Угнетение пролиферации гладких мышечных клеток

Рамиприл ингибирует местное и системное образование ангиотензина II, а также предотвращает разрушение системного и эндотелиального брадикинина. Рамиприл оказывает несколько весьма полезных эффектов на стенку кровеносных сосудов, в том числе вызывает вазодилатацию и ингибирует пролиферацию гладких мышечных клеток. Вазопротективный эффект установлен у рамиприла на разных моделях – крысах^{9,19}, кроликах²⁰, людях²¹ и собаках²². Вазопротективные действия проявляются при использовании препарата в дозах, которые не вызывают изменения системного кровяного давления²³.

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Стимулирование почечного кровотока
- Стимулирование функций почек
- Предотвращение морфологических изменений

Рамиприл ингибирует как системное и местное образование ангиотензина II, так и системное и местное разрушение брадикинина. Это лежит в основе проявления им нескольких благоприятных воздействий на почки, в том числе заметного повышения экскреции натрия с мочой и статистически значимого снижения концентрации альдостерона в плазме крови. Фактически рамиприл проявляет значительно более выраженные и продолжительные нефропротективные действия по сравнению с каптоприлом и эналаприлом²⁶.

Вазотоп Р – вазопротективные и нефропротективные эффекты

Эффект	Виды
Вазопротективный	Собака Крыса, кролик, человек
Нефропротективный	Собака Крыса, человек

Клиническая эффективность

Протективные действия Вазотопа Р обеспечивают улучшение клинического состояния больных собак.

Краткосрочное испытание эффективности препарата

Собаки с хронической сердечной недостаточностью были использованы для проведения слепого, контролируемого разными ветеринарными центрами полевого опыта²⁷. Вазотоп Р давали перорально 144 собакам в рекомендуемой терапевтической дозе (0,125 мг/кг массы тела) 1 раз в день на протяжении 8 недель.

Лечение Вазотопом Р вело к значительному улучшению клинического состояния больных животных (переводу их в более благоприятный функциональный класс NYHA, см. выше). Помимо этого, отмечали значительное снижение выраженности клинических признаков хронической сердечной недостаточности, таких, как непереносимость физических нагрузок, одышка (затрудненное дыхание) и кашель. Кроме того, имело место значительное улучшение общего самочувствия и повышение активности собак.

Долгосрочное испытание эффективности препарата

Клиническую эффективность Вазотопа Р испытывали на протяжении 4 лет на собаках с дилатационной кардиомиопатией или хроническими заболеваниями клапанного аппарата сердца. Вазотоп Р давали в рекомендуемой терапевтической дозе (0,125 мг/кг массы тела) 1 раз в день¹². Улучшение клинического состояния больных животных и их соответствующий перевод в более благоприятный функциональный класс NYHA происходили на протяжении всего эксперимента.

Продолжительное лечение собак Вазотопом Р вело к переводу их в более благоприятный функциональный класс NYHA (рисунки 2 и 3). Фактически, если сравнить клиническое состояние находившихся в опыте животных до начала применения препарата и в конце опыта, можно сделать следующие выводы:

- У 2 из 3 собак, страдавших дилатационной кардиомиопатией, наблюдались улучшения по меньшей мере на 2 функциональных класса NYHA и выше
- У 2 из 3 собак, страдавших хроническими заболеваниями клапанного аппарата сердца, наблюдались улучшения по меньшей мере на 1 функциональный класс NYHA и выше

Улучшение функционального класса NYHA у собак сопровождалось значительными улучшениями и других общих клинических параметров. Лечение Вазотопом Р приводило к значительному улучшению качества жизни этих животных.

Рисунок 2. Улучшение функционального класса NYHA у собак с дилатационной кардиомиопатией после лечения Вазотопом Р

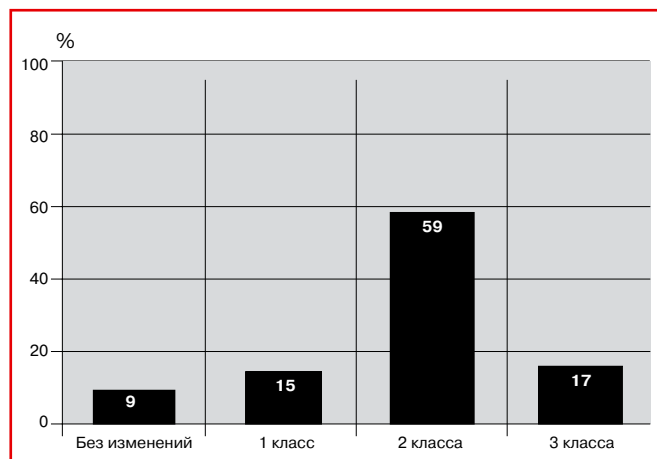
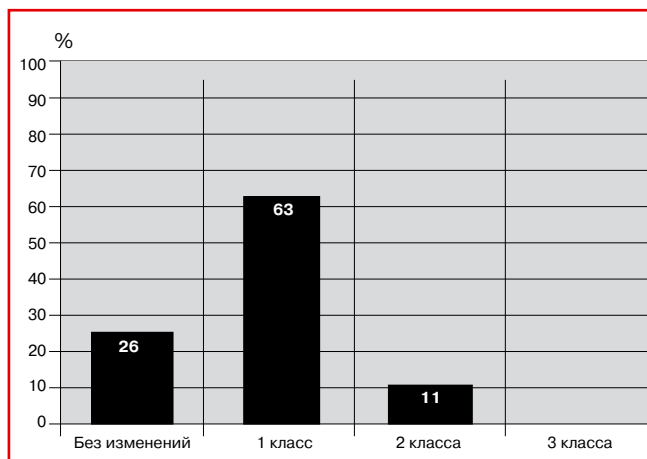


Рисунок 3. Улучшение функционального класса NYHA у собак с хроническими заболеваниями клапанного аппарата сердца после лечения Вазотопом Р



Безопасность

Экспериментальное изучение безопасности применения Вазотопа Р

Однократное применение Вазотопа Р в дозе 1000 мг/кг массы тела, что в 8000 раз превышает рекомендуемую терапевтическую дозу, не вызывало у собак нежелательных побочных эффектов. Не было обнаружено также патоморфологических изменений, ассоциированных с передозировкой препарата, при постмортальном исследовании²⁸.

В другом опыте²⁹ Рамиприл давали собакам 1 раз в день на протяжении 12 мес в дозах от 2,5 до 320 мг/кг массы тела. Каких-либо признаков токсического действия препарата при его низких дозах не наблюдали. При высоких дозах (например, превышавших рекомендуемую терапевтическую дозу в 2000 и 2560 раз) отмечали некоторые признаки интоксикации – снижение аппетита, уменьшение массы тела, ослабление функций почек, изменение морфологии паренхимы последних и развитие обратимой анемии.

Изучение безопасности применения препарата в полевых условиях

В ходе полевых испытаний^{12,27} Вазотопа Р, при которых препарат давали страдавшим застойной сердечной недостаточностью собакам в рекомендуемой терапевтической дозе, отмечена безопасность его применения. Фактически безопасность Вазотопа Р была подтверждена на 200 собаках, имевших хроническую сердечную недостаточность. Лабораторные исследования подтвердили, что рамиприл не вызывает нежелательных побочных изменений концентрации электролитов в сыворотке крови, а также параметров, характеризующих функциональное состояние печени и почек.

Дозирование

Рекомендуемая терапевтическая доза Вазотопа Р для собак составляет 0,125 мг рамиприла на 1 кг массы тела при применении 1 раз в сутки.

Мониторинг проводимого лечения

Клиническое состояние пациента необходимо контролировать на предмет снижения выраженности клинических признаков хронической сердечной недостаточности через 2 нед. после начала проведения лечения Вазотопом Р в рекомендуемой терапевтической дозе. Если к этому времени клинические признаки хронической сердечной недостаточности сохраняются, суточную дозу препарата следует повысить до уровня 0,25 мг рамиприла на 1 кг массы тела без увеличения кратности дачи препарата.

Концентрацию электролитов в сыворотке крови и параметры, характеризующие функциональное состояние почек (например, концентрацию мочевины и креатинина в крови), также рекомендуется определять через 2 нед. после начала проведения лечения Вазотопом Р в рекомендуемой терапевтической дозе, с тем чтобы своевременно выявить на ранней стадии возникновения потенциально возможные нежелательные побочные эффекты, например гиперкалиемию или почечную недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность может сопровождаться появлением сердечной аритмии. Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) может дать полезную информацию, позволяющую судить о прогрессировании заболевания. ЭКГ следует проводить регулярно с интервалом, зависящим от клинического состояния пациента.

Сопутствующее применение других терапевтических препаратов

Вазотоп Р можно применять в сочетании с фуросемидом в случаях, при которых имеется необходимость в дополнительном усилении диуреза, например при тяжелых застойных явлениях в легких. В таких случаях дозу мочегонного препарата можно снизить, поскольку диуретический эффект усиливается и поддерживается на нужном уровне за счет действия Вазотопа Р.

Общепринятой практикой является применение в первые 3-4 дня пациентам с активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (например, в случаях предварительного интенсивного применения мочегонных препаратов) ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в дозе вдвое более низкой по сравнению с рекомендуемой терапевтической дозой.

Ниже приведены 2 примера использования Вазотопа Р в разных терапевтических режимах.

Пример 1. Пациенты с персистентными застойными явлениями в легких, сохраняющимися несмотря на лечение Вазотопом Р

Вазотоп Р необходимо применять самостоятельно в дозе, составляющей 0,25 мг рамиприла на 1 кг массы тела, по меньшей мере в течение 2 нед. Фуросемид в ежедневной однократной дозе, равной 1-2 мг фуросемида на 1 кг массы тела, можно применять в сочетании с Вазотопом Р в зависимости от тяжести клинического состояния пациента. Как только клинические признаки застойных явлений в легких исчезнут, дозу мочегонного препарата следует снизить до наиболее низкого клинически эффективного уровня.

Пример 2. Пациенты с тяжелыми застойными явлениями в легких, имеющими место до начала лечения Вазотопом Р

Фуросемид следует давать животным 2 раза в день в дозе 2-4 мг фуросемида на 1 кг массы тела в течение приблизительно 3 дней. Затем дозу фуросемида (димазона) необходимо снизить до уровня двукратной ежедневной дачи фуросемида в дозе 2 мг на 1 кг массы тела и начать в этот же период лечение Вазотопом Р. Вазотоп Р в начале курса (в течение 3 дней) дают в дозе 0,0625 мг рамиприла на 1 кг массы тела 1 раз в день, что составляет 50% рекомендуемой терапевтической дозы. Затем дозу Вазотопа Р следует повысить до рекомендуемой терапевтической дозы (однократной ежедневной дачи препарата в дозе 0,125 мг рамиприла на 1 кг массы тела).

Дальнейшее повышение дозы Вазотопа Р, если возникает такая необходимость, должно осуществляться в следующем порядке: через 2 нед. после начала применения дозу препарата повышают до 0,25 мг рамиприла на 1 кг массы тела; после этого суточную дозу фуросемида можно значительно снизить.

Литература

1. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000) *N Engl J Med*, 20 Jan 2000.
2. Francis, G. S. (2000) *N Engl J Med*, 20 Jan 2000.
3. Dukes McEwan, J. (1998) In, *Manual of Small Animal Cardiorespiratory Medicine and Surgery*. Ed. V. Luis Fuentes and S. Swift, BSAVA, Cheltenham, UK. pp. 19D26.
4. Bender, N., Rangoonwala, B., Rosenthal, J. and Vasmant, D. (1990) *Clin Physiol & Biochem* 8, 44D52.
5. Eckert, H. G., Badian, M. J., Gantz, D., Kellner, M. H. and Volz, M. (1984) *Drug Res* 34, 1435D47.
6. Hamlin, R. L. and Nakayama, T. (1998) *J Vet Intern Med* 12, 93D95.
7. Dzau, V. J. (1988) *Am J Cardiol* 62, 76ED81E.
8. Nolly, H., Carhini, L. A., Scicli, G., Carretero, O. A. and Scicli, AG. (1994) *Hypertension* 23, 919D23.
9. Zimmerman, R., Kastens, J., Linz, W., Wiemer, G., Schoelkens, B. A. and Schaper, J. (1999) *J Mol Cell Cardiol* 31, 1447D56.
10. Liere, M., Gueret, P., Gayet, C., Roudaut, R., Haugh, M. C., Delair, S. and Boissel, J. P. (1995) *Hypertension* 25, 92D97.
11. McDonald, K. M., Mock, J., Dalioia, A., Par rish, T., Hauer, K., Francis, G., Stillman, A. and Cohn, J. N. (1995) *Circulation* 91, 2043D48.
12. Sent, U., Haarer Kindler, M., Zschesche, E., Huttig, A., Skrodzki, M., Schille, F. and Trautvetter, E. (2000) *Kleintierpraxis* 45, 123D131.
13. Linz, W., Wiemer, G. and Scholkens, B. A. (1992) *J Mol Cell Cardiol* 24, 909D19.
14. Hartman, J. C., Wall, T. M., Hullinger, T. G. and Shebuski, R. J. (1993) *J Cardiovasc Pharmacol* 21, 996D1003.
15. Anonymous (1993) *Lancet* 342, 821D28.
16. Matorana, P. A., Kettenbach, B., Breipohl, G., Linz, W. and Scholkens, B. A. (1990) *Eur J Pharmacol* 182, 395D96.
17. Zhang, X., Xie, Y. W., Nasletti, A., Xu, X., Wolin, M. S. and Hintze, T. H. (1997) *Circulation* 95, 176D82.
18. Linz, W., Scholkens, B. A., Kaiser, J., Just, M., Qi, B. Y., Albus, U. and Petry, P. (1989) *Cardiovascular Drugs & Therapy* 3(6), 873D82.
19. Berkenboom, G., Langer, I., Carpentier, Y., Grosfils, K. and Fontaine, J. (1997) *Hypertension* 30, 371D76.
20. Becker, R. H., Wiemer, G. and Linz, W. (1991) *J Cardiovasc Pharmacol* 18 (Suppl 2), S110D15.
21. Pepine, C. J. (1998) *Am J Cardiol* 82, 23SD27S.
22. StraeterDKnowlen, I. M., Dell'Italia, L. J., Dai, J., Hankes, G. H., Dillon, A. R., Cartee, R. E., Pohost, G. M. and Ku, D. D. (1999) *Am J Physiol* 277, H1924D30.
23. Linz, W., Jessen, T., Becker, R. H. A., Scholkens, B. A. and Wiemer, G. (1997) *Circulation* 96, 3164D72.
24. Linz, W. Becker, R. H., Scholkens, B. A., Weimer, G., Keil, M. and Langer, K. H. (1998) *Kidney International* 54, 2037D44.
25. Ruggenenti, R., Perna, A., Benini, R., Bertani, T., Zoccali, C., Maggiore, Q., Salvadori, M. and Remuzzi, G. (1999) *J Am Soc Nephrol* 10, 997D1006.
26. Omosu, M. (1992) *Japanese J Nephrol* 34, 883D94.
27. Data on file
28. Data on file
29. Data on file



ООО «Интервет»
125445, Россия, г. Москва, ул. Смольная, д. 24 Д.
Коммерческая Башня Меридиан
Тел. (495) 956 71 40/44, факс (495) 956 71 41/45.
www.msd-animal-health.ru

