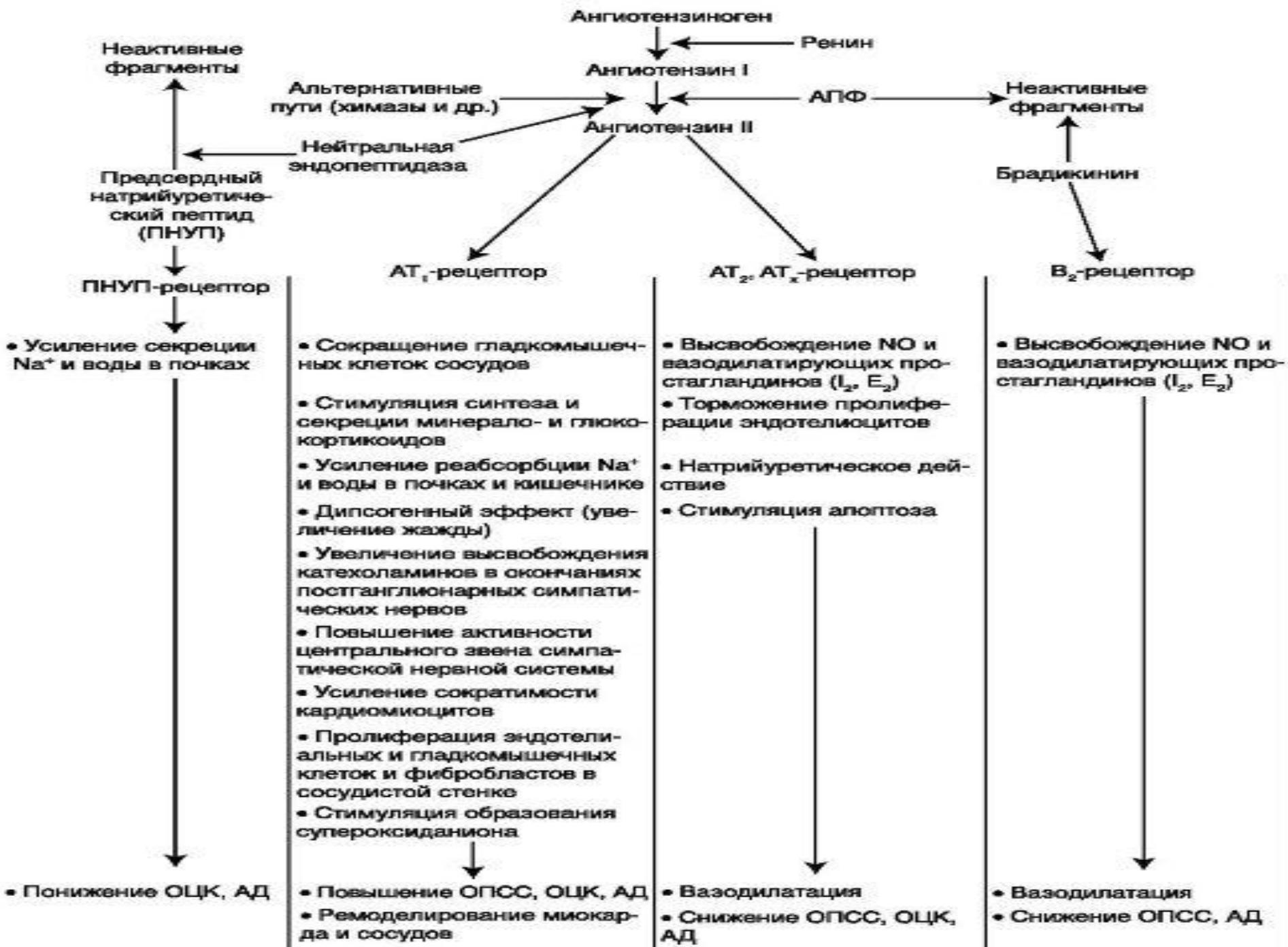


# Ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента

Выполнили: Данилова МП,  
Алексеева АИ

# Ингибиторы АПФ

- Это гуморальные гипотензивные средства, снижающие активность ангиотензин-превращающего фермента в эндотелии сосудов



- Усиление секреции Na<sup>+</sup> и воды в почках

- Понижение ОПСС, АД

- Сокращение гладкомышечных клеток сосудов
- Стимуляция синтеза и секреции минерало- и глюкокортикоидов
- Усиление реабсорбции Na<sup>+</sup> и воды в почках и кишечнике
- Дипсозный эффект (увеличение жажды)
- Увеличение высвобождения катехоламинов в окончаниях постганглионарных симпатических нервов
- Повышение активности центрального звена симпатической нервной системы
- Усиление сократимости кардиомиоцитов
- Пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток и фибробластов в сосудистой стенке
- Стимуляция образования супероксиданиона

- Повышение ОПСС, ОЦК, АД
- Ремоделирование миокарда и сосудов

- Высвобождение NO и вазодилатирующих простагландинов (I<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>)
- Торможение пролиферации эндотелиоцитов
- Натрийуретическое действие
- Стимуляция апоптоза

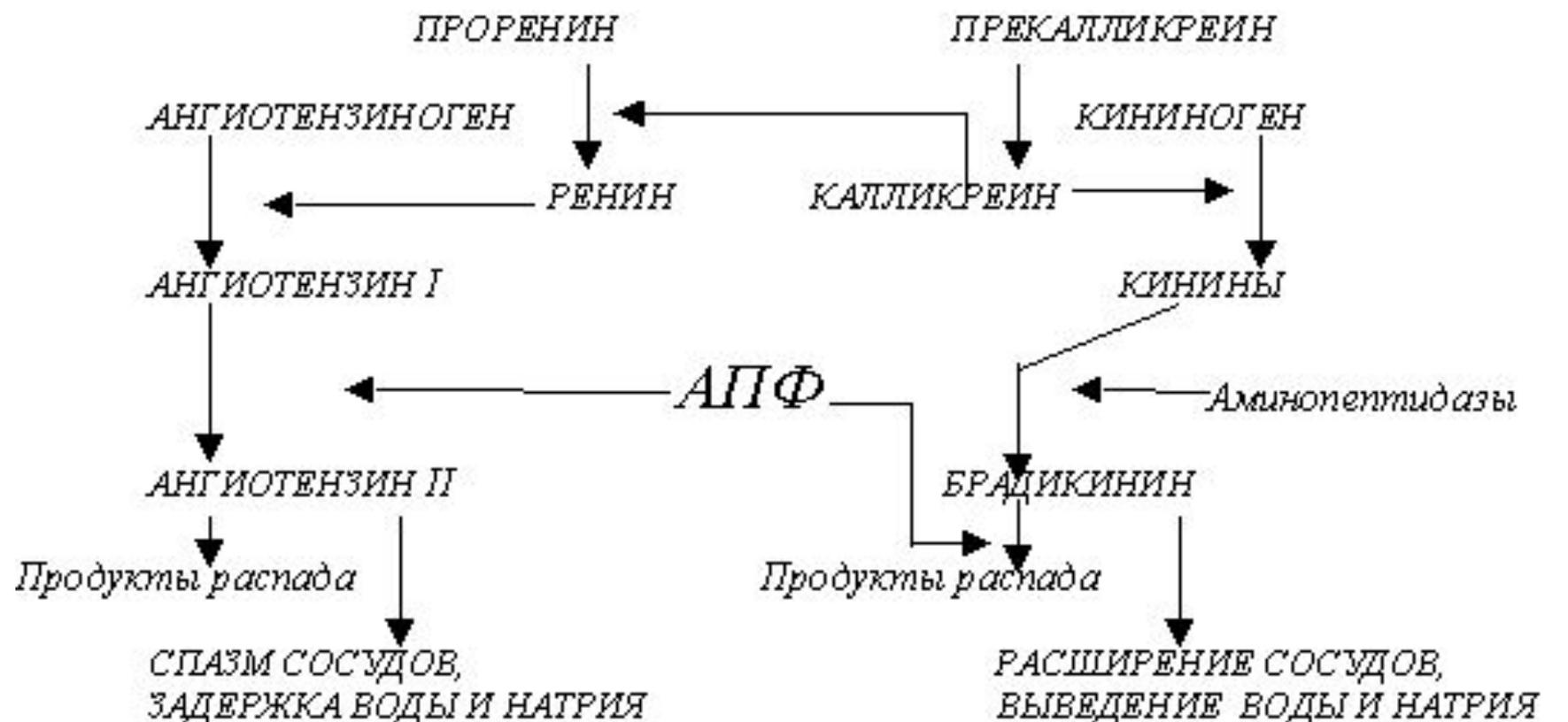
- Вазодилатация
- Снижение ОПСС, ОЦК, АД

- Высвобождение NO и вазодилатирующих простагландинов (I<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>)

- Вазодилатация
- Снижение ОПСС, АД

# РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА

# КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА



*Ангиотензин II вызывает повышение АД: стимулирует сокращение сосудов, всасывание ионов и воды, синтез альдостерона, катехоламинов, вазопрессина, АКГГ, стимулирует симпатическую нервную систему.*

*Брадикинин вызывает снижение АД: стимулирует расширение сосудов, выведение ионов и воды; как медиатор воспаления повышает проницаемость сосудов, вызывает отек, боль.*

# Фармакокинетическая классификация ингибиторов АПФ по L. Орие (1994), с изменениями и дополнениями

Класс I	Липофильные <b>лекарства</b> Каптоприл
Класс II Подкласс II A	Липофильные пролекарства Препараты с преимущественно <u>почечной</u> элиминацией (более 60%) Беназеприл                      Периндоприл Квинаприл                        Эналаприл
Подкласс II B	Препараты с <u>двумя основными путями</u> элиминации Моэксиприл, Рамиприл, Фозиноприл
Подкласс II C	Препараты с преимущественно <u>печеночной</u> элиминацией (более 60%) Спираприл, Трандолаприл
Класс III	Гидрофильные препараты <b>(лекарства)</b> Лизиноприл

# Химическая классификация ИАПФ

## И А П Ф

Содержащие SH-группу	Содержащие карбоксильную группу	Содержащие фосфонильные группы	Содержащие гидроксамовую группу
Каптоприл Зофиноприл и др.	Эналаприл Лизиноприл Периндоприл Рамиприл и др.	Фозиноприл и др.	Индраприл

Химическая классификация ИАПФ не имеет практического значения.

# Фармакокинетика

- Все ингибиторы АПФ хорошо всасываются в ЖКТ и назначаются внутрь. Однако пища ухудшает всасывание некоторых препаратов (каптоприл, мо-эксиприл, квинаприл, рамиприл), поэтому их лучше принимать натощак.
- Ингибиторы АПФ 1 класса (липофильные лекарства) отличаются хорошей липоидорастворимостью, что обеспечивает им быструю всасываемость из ЖКТ и высокую системную биодоступность. Эффект развивается быстро, поэтому каптоприл может применяться при гипертонических кризах.
- Липофильные лекарства сами обладают фармакологической активностью. В печени они частично метаболизируются, причем некоторые метаболиты могут быть также активными. Экскретируются липофильные лекарства почками в неизмененном виде и в виде метаболитов.
- Гидрофильные ингибиторы АПФ (III класс) не метаболизируются в организме, циркулируют в крови вне связи с белками плазмы и выводятся почками в неизмененном виде. Системная биодоступность гидрофильных лекарств ниже, чем липофильных препаратов.

- Липофильные пролекарства (II класс) всасываются в ЖКТ и подвергаются метаболической трансформации (гидролизу) в печени с образованием активных диацидных метаболитов, которые и ингибируют АПФ. Активный метаболит эналаприла — эналаприлат — применяется внутривенно для купирования гипертонического криза (единственный препарат ингибиторов АПФ для парентерального применения). Кроме печени, определенную роль в биотрансформации препаратов этого класса играют гидролазы слизистой оболочки ЖКТ, крови и других тканей. Основным путем элиминации активных метаболитов большинства пролекарств — почечная экскреция. Однако выявлено несколько препаратов с преимущественно печеночной элиминацией (спираприл, трандолаприл) и с двумя основными путями элиминации (моэксиприл, рамиприл, фозиноприл).

- Ингибиторы АПФ различаются по продолжительности антигипертензивного действия, которая в значительной степени зависит от периода полужизни (полувыведения) препарата и его активных метаболитов в плазме крови. По продолжительности эффекта ингибиторы АПФ можно разделить на три группы:
- 1. Препараты короткого действия, которые следует назначать 3 раза в сутки (каптоприл).
- 2. Препараты со средней продолжительностью действия, которые назначают обычно 2 раза в сутки (эналаприл).
- 3. Препараты длительного действия, которые обеспечивают круглосуточный эффект при приеме 1 раз в сутки (квинаприл, лизиноприл, периндо-прил, рамиприл, трандолаприл и др.).

# Основные фармакокинетические параметры ингибиторов АПФ

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полужизни, ч	Основной путь элиминации
Беназеприл	17-28	95-97	21-22	Почки
Каптоприл	75-90	30	2-6	"
Квинаприл	30-50	95-97	1-3	"
Лизиноприл	6-60	5-10	7-13	"
Моэксиприл	22	70-72	10	Почки+печень (50%)
Периндоприл	65-95	20	27-33	Почки
Рамиприл	55-65	56	23-48	Почки+печень (40%)
Спирраприл	28-69	89	40	Печень (85%)
Трандолаприл	40-60	80-94	16-24	Печень + почки (33%)
Фозиноприл	32	95	12-15	Почки + печень (50%)
Эналаприл	40	50	2-11	Почки

# Фармакодинамика

- Основной фармакодинамический эффект ингибиторов АПФ - гемодинамический, связанный с периферической артериальной и венозной вазодилатацией.
- По механизму действия и АПФ принципиально отличаются как от прямых вазодилататоров и антагонистов кальция, действующих непосредственно на сосудистую стенку, так и от вазодилататоров рецепторного действия ( $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов). Они уменьшают ОПСС, увеличивают сердечный выброс и не влияют на частоту сердечных сокращений вследствие устранения стимулирующего действия АТП (ангиотензин 2) на САС. Гемодинамический эффект ингибиторов АПФ наблюдается независимо от активности ренина в крови.
- Вазодилатирующее действие ингибиторов АПФ проявляется улучшением регионального кровотока в органах и тканях мозга, сердца, почек. В ткани почек ингибиторы АПФ оказывают расширяющее действие на эфферентные (выносящие) артериолы клубочков и снижают внутриклубочковую гипертонию. Они вызывают также натрийурез и задержку калия в результате уменьшения секреции альдостерона.

# Влияние иАПФ на органы-мишени

Органы-мишени	Системный эффект
Сердце	Положительный инотропный эффект, торможение гипертрофии и гиперплазии миокарда, улучшение метаболизма миокарда при ишемии, уменьшение возбудимости миокарда, предупреждение и купирование аритмий при ишемии (реперфузия), кардиопротекторное действие (уменьшение вероятности развития повторного инфаркта миокарда и риска внезапной смерти)
Сосуды	Увеличение коронарной перфузии, снижение тонуса артерий, сопротивления аорты (преднагрузки), снижение венозного тонуса (постнагрузки)
Почки	Увеличение почечного кровотока, скорости гломерулярной фильтрации, уменьшение реабсорбции натрия в канальцах
Надпочечники	Снижение секреции минералокортикоидов
Синапсы нейронов	Торможение выброса норадреналина

# Показания к применению:

- **Артериальная гипертензия** (Этот класс препаратов относят к препаратам 1 ряда в лечении АГ. Монотерапия эффективна у 50% больных с АГ. Помимо гипотензивного действия, ингибиторы АПФ у больных с АГ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений)
- **ХСН**
- **Систолическая дисфункция левого желудочка** (Ингибиторы АПФ уменьшают дилатацию левого желудочка и препятствуют ремоделированию миокарда, уменьшают кардиосклероз.)
- **Острый инфаркт миокарда** (Применение ингибиторов АПФ в ранние сроки при остром инфаркте миокарда снижают смертность больных.)
- **Сахарный диабет, диабетическая нефропатия** (Все ингибиторы АПФ замедляют прогрессирование поражения почек при сахарном диабете I и II типа вне зависимости от уровня АД.)
- **Ишемическая болезнь сердца без симптомов ХСН, наличие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений** (периндоприл, рамиприл)

# Основные показания к применению иАПФ

Показания	Эналаприл	Каптоприл	Рамиприл	Трандолаприл	Лизиноприл	Фозиноприл
Гипертензия	+	+	+	+	+	+
СН	+	+			+	+
Бессимптомная дисфункция ЛЖ	+					
Дисфункция ЛЖ после ИМ		+		+		
СН после ИМ			+	+		
Острый ИМ					+	
Диабетическая нефропатия		+				