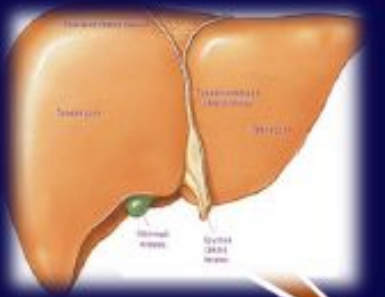


Ингибиторы АПФ

Подготовила: Ортаева А. Терапия 18-1



Механизм АГ с участием АТ II



Ангиотензиноген
(α -глобулин)

Ангиотензин I
(декапептид)

Ангиотензин II
(октапептид)

РЕНИН

АПФ

Непосредствен-
ное действие на
почки

Секреция
альдостерона

Стимуляция
САС

Вазоконстрик-
ция

Задержка Na и
воды

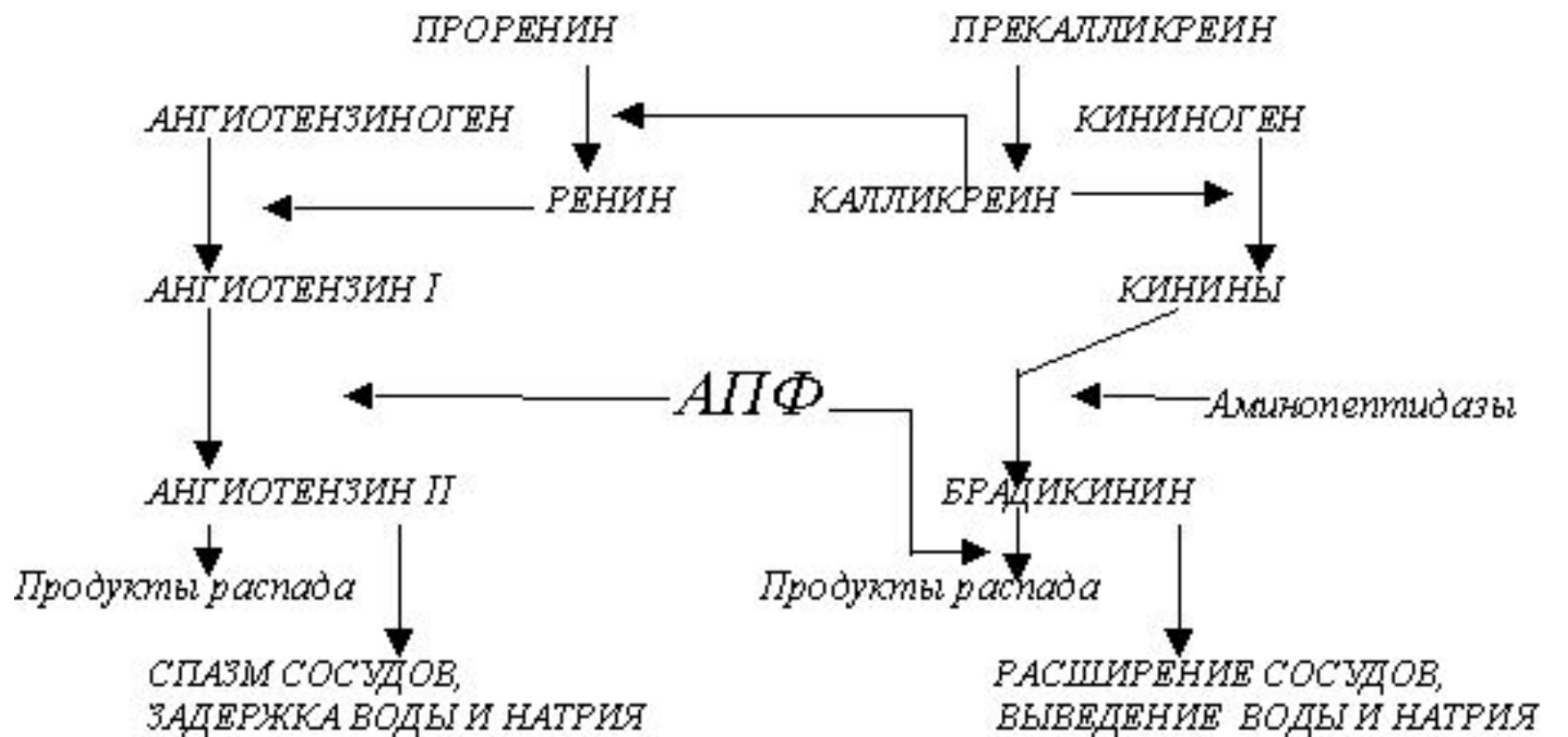
↑ катехоламинов

↑ ОПСС

↑ АД

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА

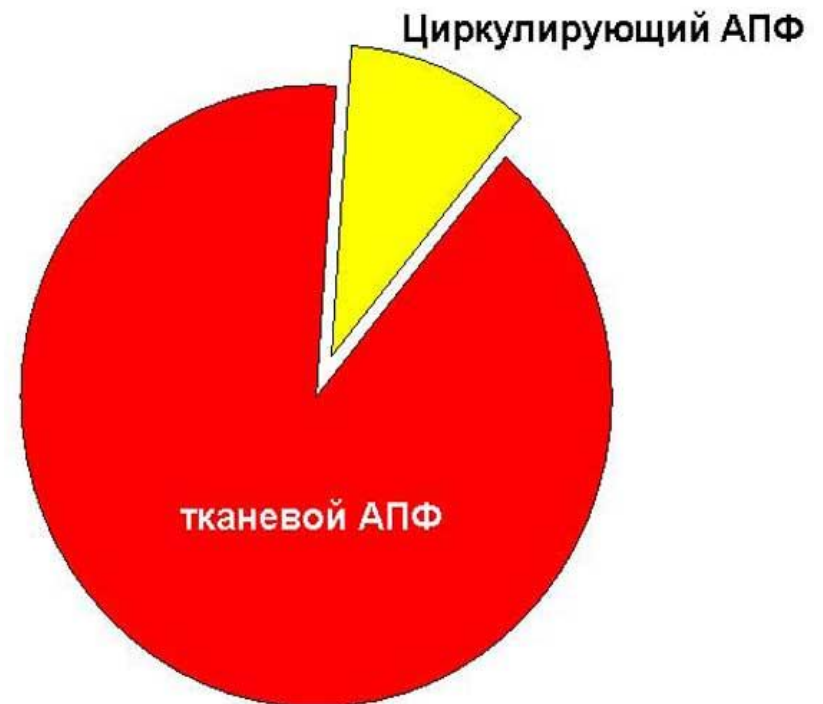
КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА



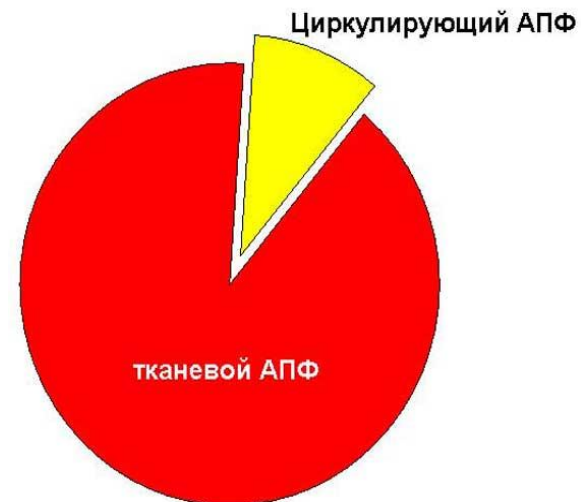
Ангиотензин II вызывает повышение АД; стимулирует сокращение сосудов, всасывание ионов и воды, синтез альдостерона, катехоламинов, вазопрессина, АКГГ, стимулирует симпатическую нервную систему.

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

- Ангиотензин-превращающий фермент - мембрано-связанный фермент, локализованный в эндотелии сосудов , главным образом легких , а также в тканях почек и в меньшем количестве в тканях других органов.



	Циркулирующая РААС	Тканевые РААС
Почки	Стимуляция альдостерона, задержка натрия и жидкости	Интрагломерулярная гипертензия, артериолонефросклероз
Сердце	Вазоконстрикция	Гипертрофия сосудистой стенки ремоделирование сосудов
Сосуды	Аритмогенный эффект	Гипертрофия миокарда ремоделирование сердца



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

Класс I	Липофильные лекарства 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 (лекарства) 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.

По биологической активности все иАПФ делятся на:

Активные лекарственные формы (прямого действия) – каптоприл, лизиноприл.

Пролекарства (неактивные вещества) – все остальные иАПФ.



Фармакокинетика

- Современная классификация ингибиторов АПФ основана на их фармакокинетических свойствах. Выделяют липофильные и гидрофильные препараты, использующие разные пути элиминации.
- Установлено, что липофильность ингибиторов АПФ обуславливает влияние на тканевые РАС, и, возможно, органопротективные эффекты
- Отличительной фармакокинетической особенностью большинства ингибиторов АПФ (кроме каптоприла и лизиноприла) является выраженный метаболизм в печени, в том числе пресистемный, приводящий к образованию активных метаболитов и сопровождающийся значительной индивидуальной вариабельностью. Такая фармакокинетика делает ингибиторы АПФ похожими на «пролекарства», фармакологическое действие которых после приема внутрь осуществляется благодаря образованию в печени активных метаболитов

- Максимальная концентрация ингибиторов АПФ достигается в плазме крови через 1-2 ч и влияет на скорость развития гипотонии. Ингибиторы АПФ отличаются высокой степенью связи с белками плазмы (70-90%). Период полувыведения переменный: от 3 ч до 24 ч и более, хотя фармакокинетика менее влияет на продолжительность гемодинамического эффекта.
- Препараты в дальнейшем метаболизируются с образованием глюкуронидов (кроме лизиноприла и цилазаприла). Наибольшее клиническое значение имеют пути элиминации ингибиторов АПФ:
- преимущественно **почечный** (более 60%) - лизиноприл, цилазаприл, эналаприл, квинаприл, периндоприл; билиарный (спираприл, трандолаприл) или смешанный. **Билиарная экскреция** - важная альтернатива почечной элиминации, особенно при наличии ХПН.

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 иАПФ принципиально отличаются как от прямых вазодилататоров и антагонистов кальция, действующих непосредственно на сосудистую стенку, так и от вазодилататоров рецепторного действия (α - и β -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

Побочные эффекты

- ▣ 1) наиболее частые - гипотензия, кашель, сыпь, гиперкалиемия;
- ▣ 2) менее частые - ангионевротический отек, расстройства кроветворения, вкуса и нарушение функции почек (в частности, у больных с билатеральным стенозом почечных артерий и с застойной сердечной недостаточностью, получающих диуретики).

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		+				

Противопоказания

- Ингибиторы АПФ противопоказаны у больных с билатеральным стенозом почечных артерий или стенозом в единственной почке, а также после трансплантации почки (риск развития почечной недостаточности); у больных с наличием выраженной почечной недостаточности; гиперкалиемии; при выраженном аортальном стенозе (с нарушением гемодинамики); при ангионевротическом отеке, в том числе и после применения любого из ингибиторов АПФ.
- Ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности. Применение ингибиторов АПФ во время беременности приводит к эмбриотоксическим эффектам: в I триместре описаны мальформации сердца, сосудов, почек, мозга; во II и III триместрах - приводит к гипотензии плода, гипоплазии костей черепа, почечной недостаточности, анурии и даже смерти плода, поэтому ингибиторы АПФ должны быть отменены сразу же после установления беременности.
- Осторожность требуется при аутоиммунных заболеваниях, коллагенозах, особенно системной красной волчанке или склеродермии

Взаимодействие с другими ЛС

иАПФ пригодны как для монотерапии так и для комбинированной терапии



Возможно одновременное применение иАПФ с БАБ, БРА II, α -адреноблокаторами.

Нерационально

комбинация иАПФ и
калийсберегающих
диуретиков

Антациды

содержащие гидроксид магния или алюминия, нарушают всасывание иАПФ

НПВП

за счет снижения синтеза простагландинов I_2 (простациклина) и E_2 уменьшают почечный кровоток, снижают КФ, вызывают задержку натрия и воды, ослабляя вазодилатирующий и натрийуретический эффекты иАПФ. В результате – уменьшается гипотензивное действие иАПФ, нивелируются их положительные эффекты у пациентов с ХСН.

Следовательно – избегать назначения НПВП пациентам с ХСН, особенно при наличии у них задержки жидкости.

Препараты инсулина

иАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину, что может привести к усилению сахароснижающего действия препаратов инсулина и производных сульфонилмочевины.

