

ҚР ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ МИНИСТРЛІГІ  
С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ  
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РК  
КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

**Кафедра: Ішкі аурулар №1**

# СӨЖ

**Тақырыбы №2: Артериялық гипертензия синдромы  
Вариант 6: Артериялық гипертензия еміндегі ААФ  
ингибиторларының ролі.**

**Орындаған:  
Тексерген:  
Факультет:  
Тобы:  
Курс:**

# Жоспар

- Кіріспе
- Негізгі бөлім
- Ашылу тарихы
- ААФИ эффекті
- II. Нейрогуморальды
- III. Антипролиферативті
- IV. Ренопротективті
- Артериялық гипертензия еміндегі ААФ-ингибиторларының рөлі
- Қорытынды
- Әдебиеттер тізімі

# Кіріспе

- ААФ ингибиторлары ангиотензин I- айналырушы ферменттің әсерін басып, ренин-ангиотензин-альдостерон және калликреин-кинин жүйесінің функционалдық белсенділігіне әсер етеді. Олар ААФ құрамындағы мырыш молекуласымен байланысып, оны активсіздендіреді де, жергілікті және қан сарысуындағы ангиотензин жүйесінің белсенділігін басады.
- ААФ энотелиймен тығыз байланысқан, сол себепті ол барлық тінде кездеседі. Қызметтері әлі де толық түсінікті болмағанмен өте маңызды. Оның маңызды фермент екендігі кейбір аурулардың механизмдерінде оның өзгеруі куәлік етеді. Мысалы: АГ және жүрек жеткіліксіздігінде бұл ферменттің көтерілуі ауруды асқындырады.

# АКТУАЛДЫЛЫҒЫ

- **Артериялық гипертония (АГ)** жүрек-қан тамыр бұзылыстарының ең маңызды қауіп факторы болып табылады. Инсульт пен ЖИА-дан 45 жастан асқан ер адамдар арасында өлім - **40,8%**, ал сол жастағы әйел адамдарда - **45,4%** құрайды. Уақытында жүргізілген адекватты гипотензивті терапия 35–40% жағдайда инсульт дамуын, ал 15–20% жағдайда миокард инфарктының дамуын төмендетеді. Жаңа гипотензивті препараттар (ААФ ингибиторлары, дигидропиридинді кальций тежегіштері, II ұрпақ) ми инсульты мен инфаркт миокардының даму жиілігіне әсер ету жағынан традиционды препараттардан (диуретиктер, b-блокаторлар) қалыспайды. ААФ ингибиторлары АҚ деңгейін эффективті төмендетеді және бақылайды, сонымен қатар АГ кезінде нысана ағзаларға (миокард, қан тамыр, бүйрек) да жағымды әсер етеді. Осы себептен қазіргі таңда АГ кезінде қолданатын гипотензивті препараттар арасында ААФ ингибиторлары алдыңғы орынды алады.



- ААФ ингибиторлары ангиотензин I- айналдырушы ферменттің әсерін басып, ренин-ангиотензин-альдостерон және калликреин-кинин жүйесінің функционалдық белсенділігіне әсер етеді. Олар ААФ құрамындағы мырыш молекуласымен байланысып, оны активсіздендіреді де, жергілікті және қан сарысуындағы ангиотензин жүйесінің белсенділігін басады.

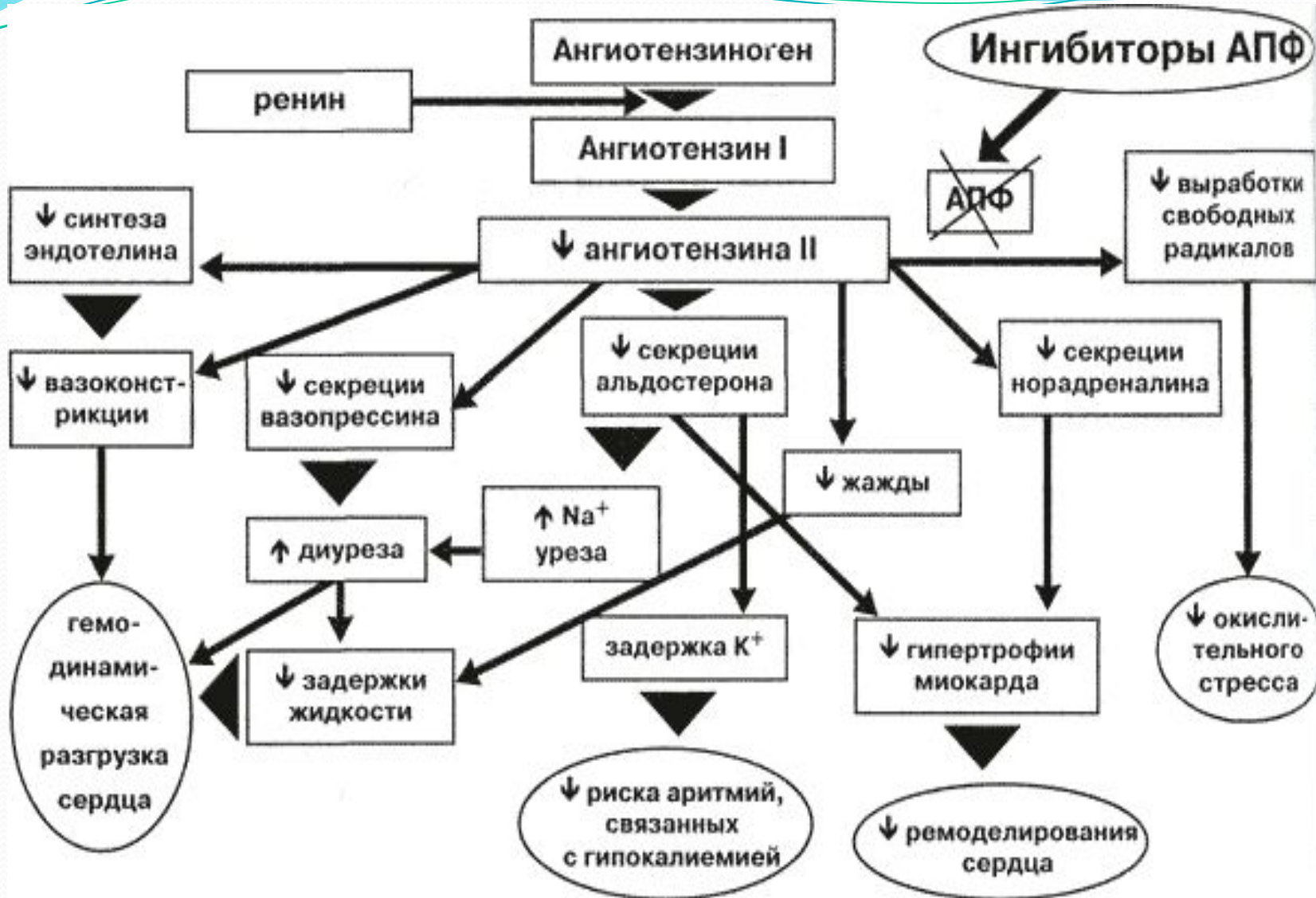
# Ашылу тарихы

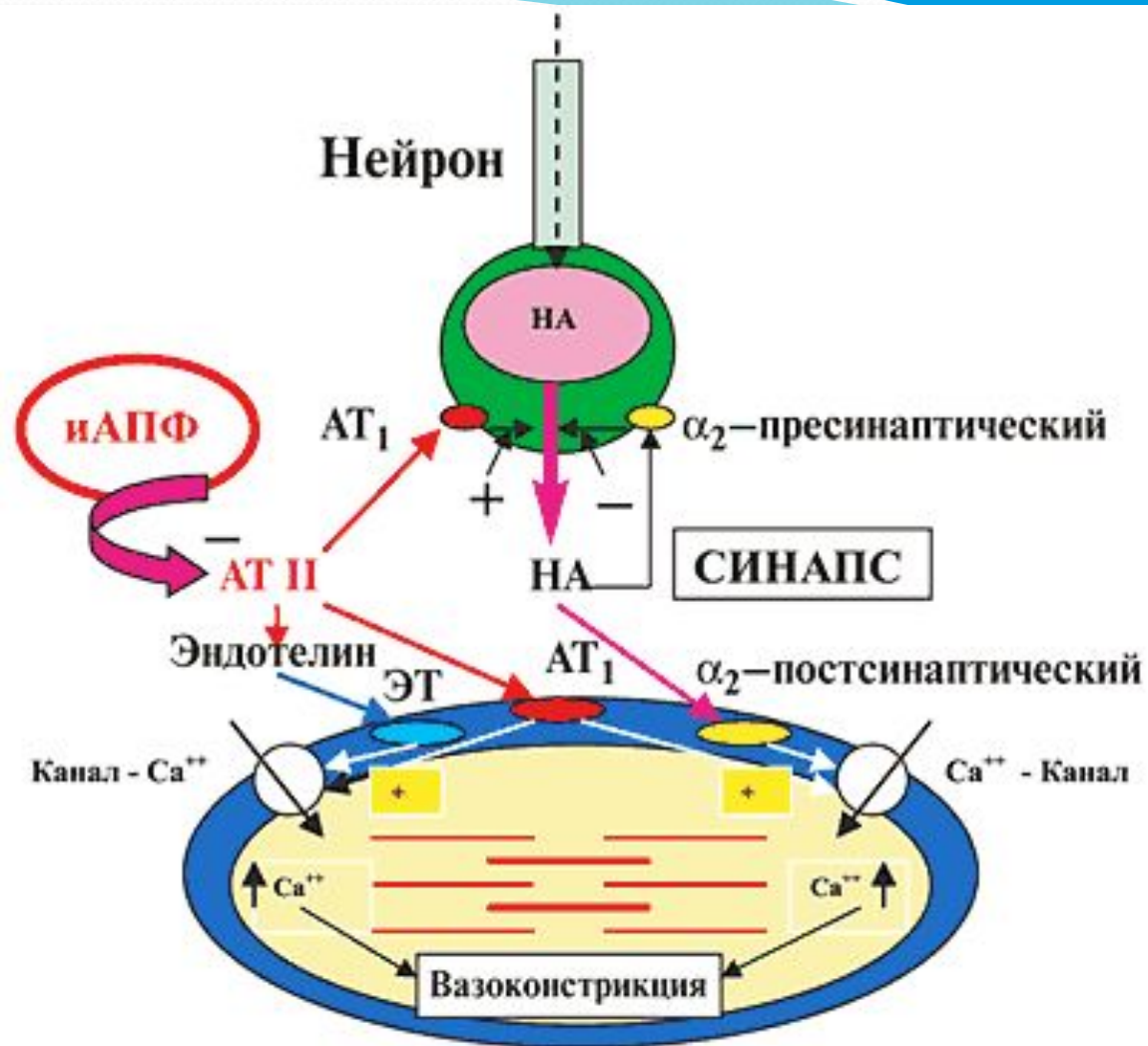
- XX ғасырдың 60-жылдарында ең алғаш бразилиялық Bothrops jararaca жыланының шағуы АҚ тез арада төмендеуіне әкелетінін байқаған. Уда анықталған пептидтер кининаза-2-ні басу арқылы брадикиннің гипотензивті әсерін шақыратынын байқаған. Табылған затты «брадикининді потенциялайтын фактор» деп атаған. Бірқатар зерттеулер өткізгеннен соң Yang пен авторластары ААФ ингибиторларымен тектес екендігін анықтаған. Осылай бірінші ААФ ингибиторы тепроид жасалған.

- ААФИ 1975 жылдан бері клиникада қолданыла бастаған. D. Cushman и M. Ondetti бірінші «каптоприлді» бөліп алған, кейін 70-жылдың ортасында эналаприл мен лизиноприл, 80 ж онға жуық ангиотензин-Іді биологиялық белсенді ангиотензин-ІІ-ге айналуын тежейтін химиялық қосылыстар синтезделген.

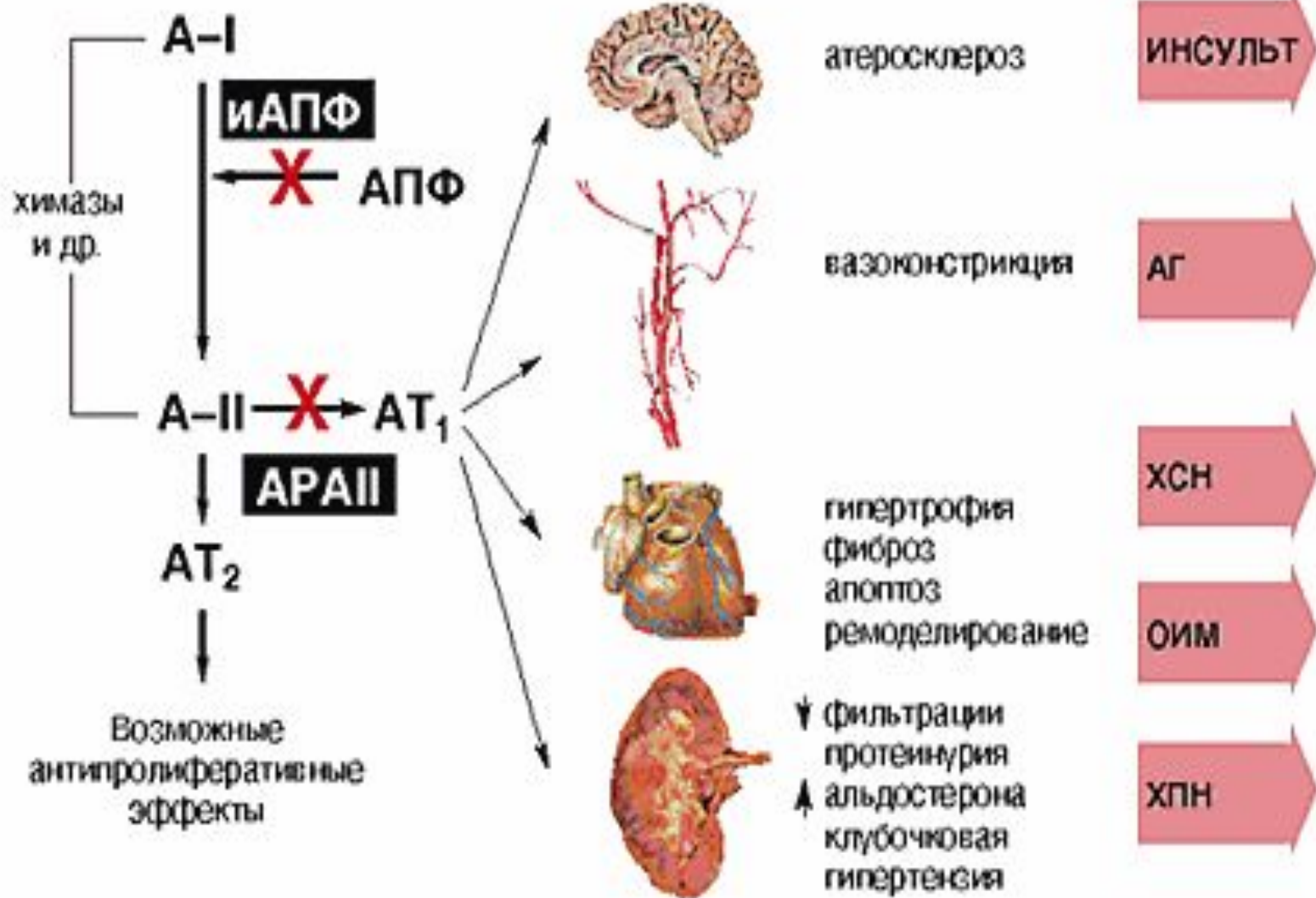
- ААФИ фармакологиялық әсері ангиотензин І-айналдырушы ферменттің (кининазаII) әсерін басып, ренинангиотензин және калликреин-кинин жүйесінің функционалдық белсенділігіне әсер етеді.







Клетка гладкой мышцы сосудистой стенки



С М Е Р Т Ь

Рис. 3. Современное представление о РААС и различных механизмах действия ИАПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II

# ААФИ эффекті

- I. Гемодинамикалық
- 1. Жалпы шеткі қарсылықтың төмендеуі.
- 2. Сол қарыншаның толуының төмендеуі.
- 3. Қанайналымның МҚК сақталуы.
- 4. ЖЖЖЖ минимальды әсер етеді.
- 5. Эндотелиальды дисфункцияның төмендеуі.

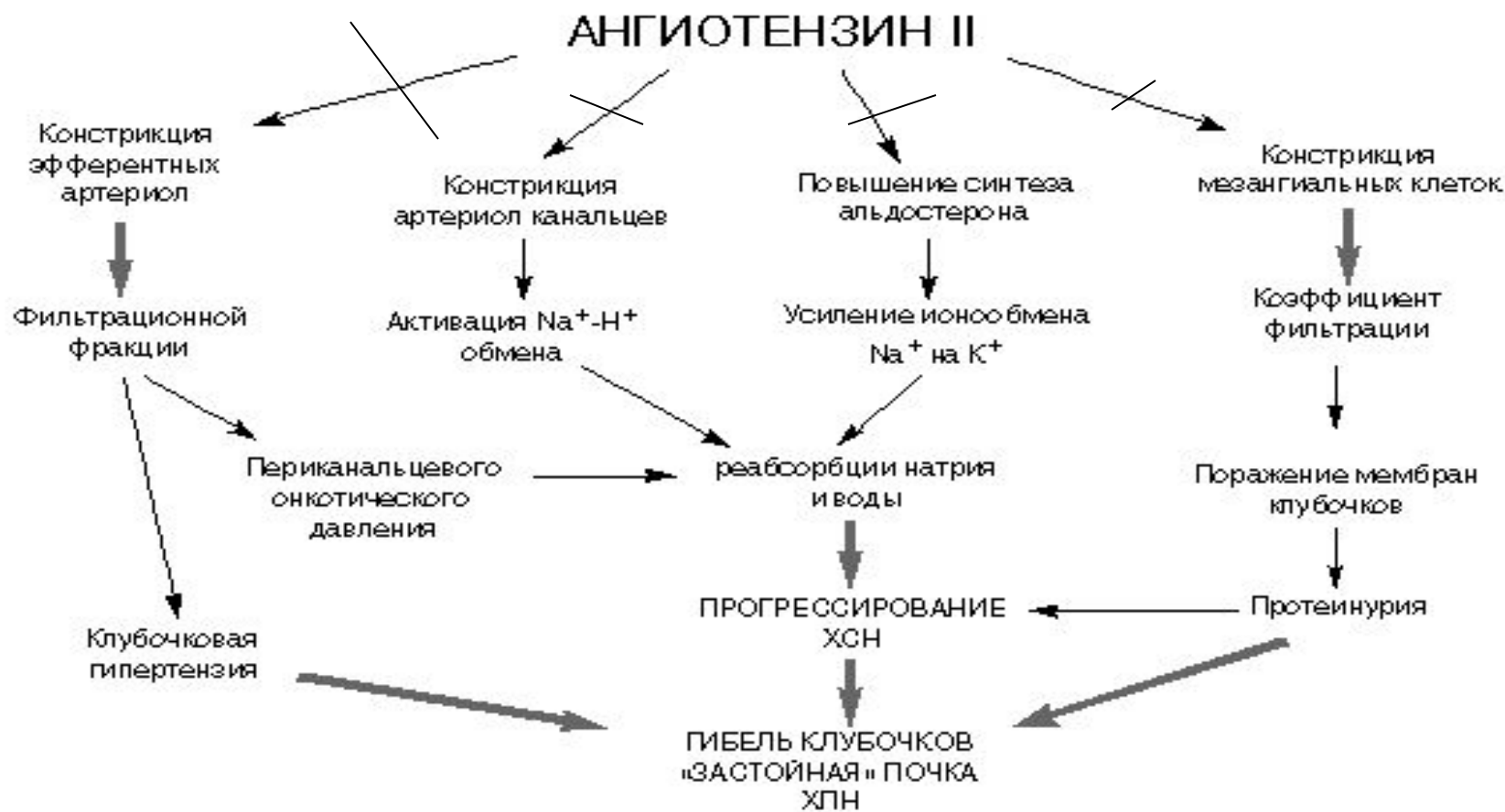
## II. Нейрогуморальды

- 1. Ангиотензина II және альдостерон деңгейінің төмендеуі.
- 2. Адреналин, норадреналин және вазопрессиннің қан сарысуында бүйрекүсті безінің қыртысындағы катехоламиндердің секрециясын күшейтетін ангиотензин II тежелуіне байланысты деңгейінің төмендеуі.
- 3. Кинин, простаглицлин және азот оксидінің деңгейінің жоғарылауы.

# III. Антипролиферативті

- ААФИ әсерінен СКГ регрессия механизмі:
- – механикалық әсер ( АҚ төмендеуі – кейінгі жүктеменің төмендеуі);
- – ангиотензин II спецификалық әсері – өсу стимулы қабілетінің өзгеруі;
- – симпатикалық белсенділіктің төмендеуі;
- – ангиотензин II басылуына байланысты коллаген түзілуінің төмендеуі. Ол алдестерон секрециясын стимулдау арқылы фибробласттарға әсер ететін;
- – N-ацетил-сериал-аспартил-лизил-пролиннің гидролизин басу, фибробласттардың прлиферациясын, қабыну жасушаларының инфильтрациясын төмендетеді, трансформациялаушы өсу факторын және коллаген жиналуын белсендіреді.

# IV. Ренопротективті



- V. Антифибринолитикалық
- Ангиотензин II плазминоген-1 (РАI-1) активатор ингибиторының және тромбоцит агрегациясын стимулдайды. Брадикинин тіндік плазминоген активаторын белсендіреді. ААФИ бұл әрекетінің кері әсері бар.
- VI. Гиполипидемиялық.
- ААФИ тағайындағаннан кейін атеросклероз дамуының баяулайтынын бірқатар зерттеулер көрсеткен. Бұл белсенділік тіндік ААФ 90%-ы эндотелийде жатқанына байланысты.
- VII. Гипогликемиялық
- ААФИ көмірсу алмасуына және шеткі тіндердің инсулинге сезімталдығына оң әсер етеді.
- VIII. Антиаритмиялық



## *Артериялық гипертония кезіндегі сол жақ қарынша миокарды жағдайына ААФ ингибиторларының әсері*

- Ангиотензин II және альдостерон әсерінен фибробласттардың синтетикалық қызметі жоғарылайды, содан миокардта коллаген талшықтары жиналады, миокард қатаяды. Әрі қарай сол жақ қарыншаның салмағы жоғарылайды, гипертрофияланады. Көптеген клиникалық зерттеулер ААФ ингибиторлары сол жақ қарынша гипертрофиясының кері дамытатынын айқын көрсетті. 2,5–5 мг/тәул дозадағы ципазаприлмен 6 ай жүргізілген терапия (***Инхібейс, фармацевтикалық компания Ф.Хоффманн–Ля Рош Лтд.***) АГ-сы әртүрлі ауырлық деңгейіндегі науқастарда сол жақ қарынша миокарды салмағының айтарлықтай төмендегенін көрсетті. ААФ ингибиторлары миокардтағы фиброздық өзгерістерді кері дамытады, сол жақ қарынша миокардының диастолалық қызметін жақсартады.

## *ААФ ингибиторларының вазопротективті әсері*

- АГ - тәж артерияларында атеросклероз дамуының негізгі қауіп факторы. Кейбір науқастарда бұл өзгерістер, тәж артериясының жетіспеушілігі - сол жақ қарынша миокарды гипертрофиясы есебінен болады. Ал кейбір жағдайда бұл өзгерістер миокард жүктемесі және оттегіге қажеттілігі жоғарылаған жағдайда тәж артериясының дилатация қабілетінің төмендеуі нәтижесінде болады. Бұл кезде артериоланың бұлшықеттік қабаты қалыңдайды.

## *ААФ ингибиторларының вазопротективті әсері*

- Клиникалық зерттеулер нәтижесі ААФ ингибиторларының тәждік микроциркуляцияға жағымды әсер ететінін көрсетті. Миокард ишемиясы мен интактты тәждік артерисы бар науқастарға 1 жыл бойы ААФ ингибиторы-эналаприлмен жүргізілген терапия тәждік артерия қорының жоғарылағанын және миокард ишемиясы кезіндегі ЭКГ-критерилердің төмендегенін көрсетті. Бұл эффект эналаприлді қодануды тоқтатқаннан кейін де сақталды.

# ААФ ингибиторларының нефропротективті әсері

- Бірнеше клиникалық зерттеулер нәтижесінде ААФ ингибиторлардың β-блокаторлар және нифедипинмен салыстырғанда ҚД 1 және 2 түрімен ауыратын науқастарда шумақтық фильтрацияның төмендеу жылдамдығына әсері жоғары екендігі дәлелденді. Сонымен қатар ААФ ингибиторлары шумақтық капилляр қабырғаларының өткізгіштігін төмендетеді, шумақтағы гидростатикалық қысымды төмендетеді, содан тәуліктік зәрдегі альбумин экскрециясын төмендетеді (20-30%).

# АДФ ингибиторлардың “нысана ағзаларға” әсері

## Жүрек

↓ Сол жақ қарынша гипертрофиясы

↑ Сол жақ қарынша жиырылуы

↑ тәждік қан ағысы

Екіншілік кардиопротекция

## Бүйрек

↑ бүйректің қан ағысы

↑ афферентті вазодилатация

↓ микроальбуминурия/протеинурия

ренопротекция

## Қан тамырлары

↑ NO босатылуы

↓ қантамыр қабырғасы гипертрофиясы

↓ атерогенез

**Таблица 4. Основные свойства ингибиторов АПФ, зарегистрированных в России**

Препарат	Активное вещество	Липофильность	Биодоступность натощак/во время еды	Макс. концентрация/время полувыведения	Связь с белками плазмы крови	Кратность приема в сутки	Пути элиминации
<b>Содержащие сульфгидрильную группу</b>							
Каптоприл	Каптоприл	+	75%/35%	1 ч./3 ч.	25–30%	3–4	Печень 10% Почки 90%
<b>Содержащие карбоксильную группу</b>							
Эналаприл	Эналаприлат	+	60%/60%	4 ч./11 ч.	50%	2	Печень 10% Почки 90%
Беназеприл	Беназеприлат	+	37%/37%	1 ч./10 ч.	97%	2	Печень 10% Почки 90%
Периндоприл	Периндоприлат	++	65%/65%	3 ч./10–24 ч.	20%	1	Печень 10% Почки 90%
Квинаприл	Квинаприлат	++	38%/38%	1 ч./3 ч.	97%	2	Печень 50% Почки 50%
Моэксиприл	Моэксиприлат		13%/3%	1,5 ч./7 ч.	50%	2	Печень 60% Почки 40%
Рамиприл	Рамиприл и рамиприлат	++	60%/60%	2 ч./24 ч.	75%	1	Печень 40% Почки 60%
Лизиноприл	Лизиноприл	0	25%/25%	6 ч./12 ч.	5%	1	Почки 100%
Спироприл	Спироприлат	+	50%/50%	2 ч./20 ч.	90%	1	Печень 55% Почки 45%
Цилазаприл	Цилазаприлат	+	60%/50%	2 ч./9 ч.	30–60%	1–2	Почки 100%
Трандолаприл	Трандолаприлат	++	10%/10%	4–10 ч./16–24 ч.	94%	1	Печень 67% Почки 33%
<b>Содержащие фосфинильную группу</b>							
Фозиноприл	Фозиноприлат	+++	36%/36%	3 ч./11,5 ч.	95%	1–2	Печень 50%, Почки 50%

Дәрмек	Әсерінің ұзақтығы (сағ)	Тәуліктік дозалары (мг)	Тәуліктік қолдану саны	Бөлінуінің негізгі жолы
Каптоприл	4 - 6	50 – 100	2 - 3	бүйрек
Эналаприл	12 - 24	10 - 20	1 - 3	бүйрек
Лизиноприл	18 - 24	10 – 40	1- 2	бүйрек
Рамиприл	< 24	1,25 - 10	1 - 2	Бүйрек 40 % + бауыр
Квинаприл	24	10 - 40	1 - 2	бүйрек
Цилазаприл	11 - 12	0,5 - 5	1	бүйрек
Беназеприл	<24	20 – 40	1	бүйрек
Периндоприл	24	2 - 4	1	бүйрек
Моэксиприл	< 24	7,5 - 15	1 - 2	Бүйрек 50 % +бауыр
Спирраприл	<24	40 - 50	1	Бүйрек 85%
Фозиноприл	12 -24	10 -40	1 - 2	Бүйрек50%+бауыр
Транделаприл	24	1 – 2- 4	1	Бүйрек33%+бауыр

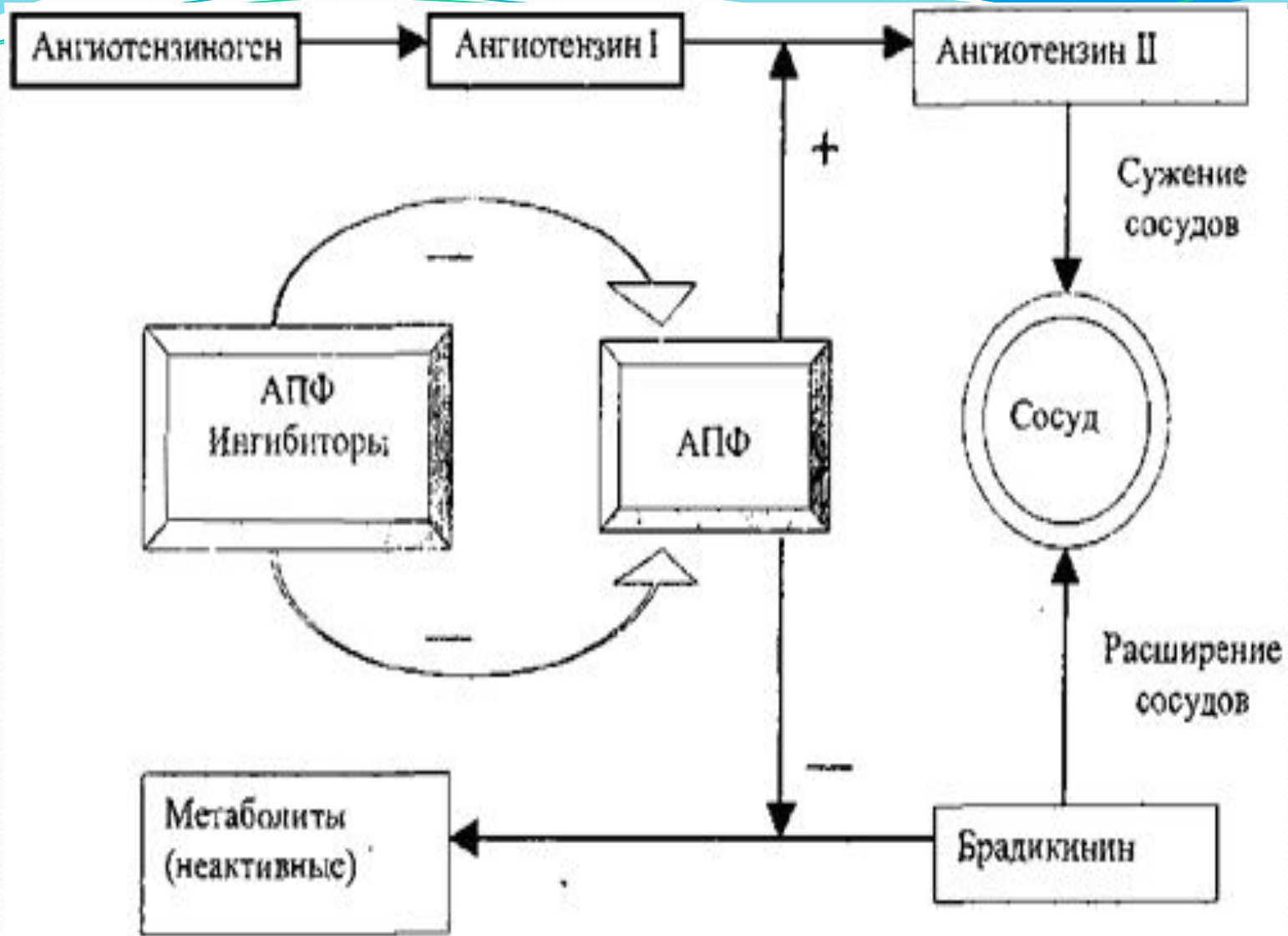
Ангиотензинге айналдырушы ферменттерді тежейтін препараттарға үлкен қызығушылық туындауда. Қазіргі кезде де қолданылып жүрген ангиотензинге айналдырушы пептидті емес ферменттің алғашқы тежегіші **каптоприл**. Оның ангиотензин І-ге қарағанда ангиотензинге айналдырушы ферментке туыстығы өте жоғарғы. Каптоприл орталық және вегетативтік жүйке жүйесіне әсер етпейді. Ангиотензинге айналдырушы ферментті тежей отырып, каптоприл тамыр кеңейткіш әсер шақыратын брадикининнің инактивациялануын баяулататынын ескеру керек. Брадикинин простаглицлиннің, простаглицлин Е<sub>2</sub> және тамыр кеңейткіш әсер көрсететін басқа заттардың босап шығуына әкелетіні белгілі. Каптоприлдің гипотензивті әсерінде простаглицлиндердің атқаратын ролін былай дәлелдеуге болады: простаглицлиндер мен простаглицлиндердің синтезіне қатысатын циклооксигеназаның ингибиторларын енгізгенде каптоприлдің гипотензивтік әсерін азайтады немесе қысқартады, бірақ бұл барлық әсерлердің маңызы шамалы. Ең басты ангиотензин ІІ-нің синтезін тежеу болып табылады.



Каптоприл асқазан-ішек жолынан жақсы сіңеді. Гипотензия 30-60 минуттан кейін дамиды және 4-8 сағат сақталады. Каптоприл тез метабализмге ұшырайды. Ол ОЖЖ-не өтпейді. Плацента арқылы да өтпейді. Каптоприл және оның метаболиттері бүйрек арқылы бөлінеді.

Каптоприлді артериялық гипертензияда қолданады. Ол, әсіресе рениннің мөлшері жоғарылағанда тиімді. Каптоприлді диуретиктермен, в-адренблокаторлармен, миотропты тамыр кеңейткіш әсері бар заттармен бірге қолданады. Каптоприл жүре жетіспеушілігі кезінде де қолданылады.





Әдетте препаратты науқастар жақсы көтереді. Жанама әсерлерінен аллергиялық реакциялар (тері бөртпелері, қызба), дәм сезудің бұзылуы, ангеоневротикалық ісіну, тахикардия, құрғақ жүтел, сирек жағдайда лейкопения (сирек жағдайда агранулоцитоз), протеинурия болуы мүмкін.

# Эналаприл малеаты

Эналаприл малеаты (берлиприл, ренитек, эднит) дәрі алдындағы зат (ізашары). Бауырда одан эналаприлат метаболиті түзіледі. Ол каптоприлге қарағанда анағұрлым белсенді және ұзағырақ – 24сағат әсер етеді. Эналаприлдің  $T_{1/2}=1,3$  сағ, ал эналаприлаттың  $T_{1/2}=11$ сағ. Ас қорыту жолынан жақсы сіңеді. Препарат және оның метаболиттері бүйрек арқылы шығады. Анама әсерлері каптоприлмен бірдей, брақ сирек байқалады. Соңғысы каптоприлдің құрамындағы оның көптеген жанама әсерлерінің себебі болатын тиол тобы (SH) эналаприл мен басқа да келтірілген препараттарда жоқ болуымен түсіндіріледі.





# Лизиноприл

Лизиноприл (диротон) белсенділігі бойынша эналаприлаттан аздап жоғары. Эналаприлге қарағанда ішектен баяу және толық емес (шамамен 30%ке) сіңеді. Белокпен мүлдем байланыспайды; метаболизмге ұшырамайды. Бүйрек арқылы шығарылады. Жанама әсерлерінен бастың ауруы, бастың айналуы, жөтел, диарея, ангеоневротикалық ісіну (бет, ерін, қабақ) жиі байқалады.



# Фозиноприл

Фозиноприл (моноприл) эналаприл сиякты дәрі ізашары болып табылады. Құрылымында фосфор атомы бар. Бауырда одан фозиноприлат түзіледі. Ас қорыту жолдарынан баяу немесе толық емес сіңеді. Фозиноприл және оның метаболиттері тек бүйрекпен емес, сонымен бірге өтпен де шығады, бұл бүйрек қызметінің бұзылыстары бар науқаста қолданғанда қызығушылық тудырады, жанама әсерлері аз байқалады.



Ангиотензинге айналдырушы ферменттің тиімді тежегіштеріне дәрінің ізашары болып табылатын **беназеприл** де (лотензин) жатады. Ағзада бауыр эстеразаларының әсерінен белсенді қосылыс – беназеприлатқа айналады. Ішектен тез сіңеді. Максималды гипотензивтік әсері 2-4сағ кейін анықталады. Препаратты бір рет енгізгенде гипотензия 24сағ дейін сақталады. Беназеприл науқастармен жақсы көтеріледі. Жанама әсерлері аз дәрежеде байқалады және олар тез өтеді.







Ангиотензинге айналдырушы ферменттердің ұзақ уақыт әсер ететіндерін тежегіштеріне *спираприлге* (квардроприл) жатады. Ол дәрінің ізашары болып табылады. Ағзада одан препараттың әсер етуші бастамасы болып табылатын спираприлат түзіледі.

Спираприлат энтералды енгізгенде гипертензивтік әсері ісағ кейін байқалады және 24 сағ жуық сақталады.



# Трандолаприл

Трандолаприл де (гоптен) дәрі ізашары. Ол бауырда ангиотентензин II ьиосинтезінің тежелуін қамтамасыз ететін трандолаприлатқа тез айналады. Трандолаприл – осы топтың өте тиімді және ұзақ уақыт әсерететінпрепараттарының бірі. Липофильділігі өте жоғары болуына орай традолаприлат тіндік тосқауылдан оңай өтеді. Осыған байланысты ол ангиотензинге айналдырушы ферментті тек тамыр эндотелийін де ғана емес сонымен бірге әртүрлі тіндерде де (жүрек, ми, бүйрек және басқалары) белсенді тежейді. Тіндерде ангиотензинге айналдырушы ферментке ықпал етуі жағынан эналаприлден 6-10есе жоғары. Препараттың гипотензивтік әсері 48 сағатқа дейін сақталады. Трандолаприлдің тұрақты әсерін ұстап тұру үшін тәулігіне 1 рет қабылдайды.

## АГ бар науқастардың болжамына әсері

- ААФ ингибиторлары болашақта АГ бар науқастарды емдеуде «таңдау препараты» позициясын алады. Сонымен қатар ААФ ингибиторларын қолданудың жаңа белгілері – атеросклерозды болдырмау және емдеу, мидың қайталамалы инсультының профилактикасы.

# Қорытынды

- ААФИ 25 жылдан бері АГ және ЖЖ емінде «алтын стандартқа» жатады. Қазіргі уақытта нефрологияда көп қолданысқа ие. Бұл топ препараттарының нефропротекторлық әсері басқа дәрілік заттармен салыстырғанда бүйрек патологиясын үдететін максимальдыиммундық емес механизмдерді жояды. ААФИ қолдану бүйректің біріншілік ауруларында (шығу тегі әртүрлі гломерулонефрит) және екіншілік нефропатияда (бүйректің диабеттік патологиясында) қолдану көрсетілген.

# Әдебиеттер тізімі

- Канатбаева А.Б. и соавт. Методы исследования при заболеваниях почек. Учебное пособие. Алматы, 2010.
- Канатбаева А.Б. и соавт. Клинические синдромы и синдромы в нефрологии. Учебное пособие. Алматы, 2010.
- <http://www.medscape.com> ғаламдық іздестіру медициналық жүйе.
- 1. Pub Med <http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/> мәліметер базасы. М.Ю. Вильчинская, Е.В. Сорокин, Я.В. Подиновская, Ю.А. Карпов. Оценка эффективности и переносимости нового ингибитора ангиотензинпревращающего фермента у больных гипертонической болезнью. Тер. архив 1999; 65(9): 32–34.
- 2. Chan J.C., Ko G.T., Leung D.H. et al. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. Kidney Int. 2000; 57(2): 590–600.
- 3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet. – 2000; 355: 1955–1964.
- 4. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., Кутишенко Н.П., Оганов Р.Г. от имени участников исследования программы ПРОЛОГ . Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечнососудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией под влиянием антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 4(4).
-