

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ
НА ФУНКЦИИ РЕНИН-
АНГИОТЕНЗИНОВОЙ
СИСТЕМЫ**

**ИНГИБИТОРЫ
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО
ФЕРМЕНТА**

Эффекты лекарственных средств

↓ АЛЬДОСТЕРОН

НАДПОЧЕЧНИК

ВЫВЕДЕНИЕ ИОНОВ
НАТРИЯ И ВОДЫ

**СНИЖЕНИЕ
АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ**

РАСШИРЕНИЕ
СОСУДОВ

**БЛОКАТОРЫ
РЕЦЕПТОРОВ AT_1**

АНГИОТЕНЗИНОГЕН

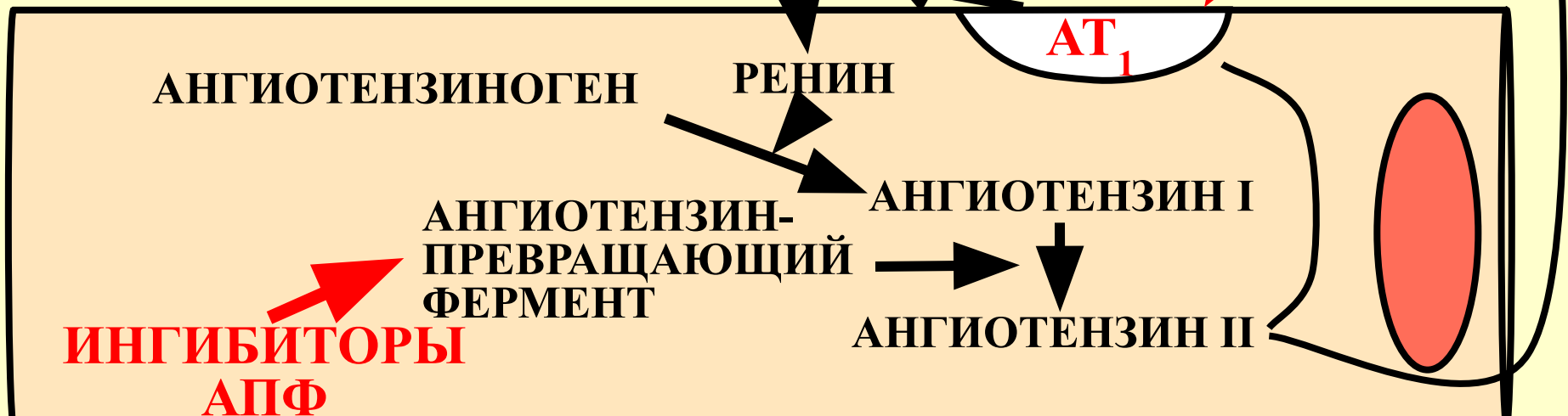
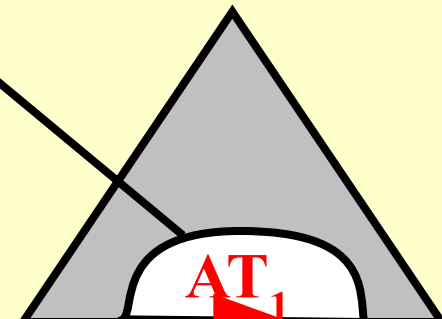
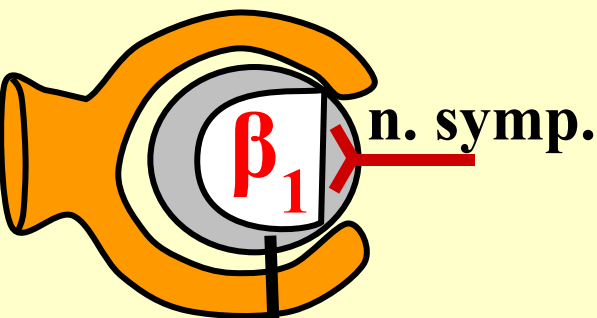
РЕНИН

АНГИОТЕНЗИН-
ПРЕВРАЩАЮЩИЙ
ФЕРМЕНТ

АНГИОТЕНЗИН I

АНГИОТЕНЗИН II

**ИНГИБИТОРЫ
АПФ**



*КАЛЛИКРЕИН
ПЛАЗМИН
КАТЕПСИН В
ФУРИНЫ*

АНГИОТЕНЗИНОГЕН

ПРОРЕНИН → **РЕНИН**

АНГИОТЕНЗИН I

*АПФ
КИНАЗА*

*ТАП
ТОНИН
КАТЕПСИН G*

ЭЛАСТАЗА

АНГИОТЕНЗИН II

ЭНДОПЕПТИДАЗЫ

АМИНОПЕПТИДАЗЫ

AT₃-РЕЦЕПТОРЫ

АНГИОТЕНЗИН III

АНГИОТЕНЗИН-(1-7)

АНГИОТЕНЗИН IV

AT₁-, AT₂-РЕЦЕПТОРЫ

AT₄-РЕЦЕПТОРЫ

ФУНКЦИИ АПФ

- Образование октапептида ангиотензина II из ангиотензина I (отщепляет карбоксильный дипептид)
- Инактивация брадикинина (АПФ, участвующий в этой реакции, получил название кининаза II)
- Инактивация энкефалинов, β -эндорфина, субстанции P, АКТГ, β -цепи инсулина

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА



РЕЦЕПТОРЫ AT_1

G_s -БЕЛКИ

АКТИВАЦИЯ ФОСФОЛИПАЗЫ C

ИНОЗИТОЛТРИФОСФАТ

ОСВОБОЖДЕНИЕ Ca^{2+}

ДИАЦИЛГЛИЦЕРОЛ

АКТИВАЦИЯ
ПРОТЕИНАЗЫ C

АКТИВАЦИЯ
МИТОГЕНЗАВИСИМЫХ
ПРОТЕИНАЗ

СИНТЕЗ ПРОТОНКОГЕНОВ

РЕЦЕПТОРЫ АТ₁

ПОВЫШАЮТ СЕКРЕЦИЮ

ВАЗОПРЕССИН (АДГ)

АЛЬДОСТЕРОН

ГИДРОКОРТИЗОН

АДРЕНАЛИН

НОРАДРЕНАЛИН

ТОРМОЗЯТ СЕКРЕЦИЮ

РЕНИН

ИНСУЛИН

РЕЦЕПТОРЫ AT_2

- **Расширяют сосуды**
- **Улучшают почечный кровоток и фильтрацию**
- **Оказывают натрийуретическое действие**
- **Тормозят пролиферацию и миграцию эндотелия, гладких мышц и мезангиальных клеток**
- **Снижают гипертрофию кардиомиоцитов**

РЕЦЕПТОРЫ AT_2

- Ингибируют коллагеназу
- Блокируют рецепторы *NMDA* глутаминовой кислоты
- Необходимы для роста и дифференцировки клеток, нейрогенеза в периоде эмбрионального развития
- Усиливают апоптоз

ГИПЕРАКТИВНОСТЬ ПЛАЗМЕННОЙ РАС

- **Сужение артерий и вен (повышение АД, преднагрузки и постнагрузки на сердце)**
- **Учащение сердечных сокращений, аритмия**
- **Ухудшение коронарного кровотока**
- **Задержка в организме ионов натрия и воды, гипокалиемия**

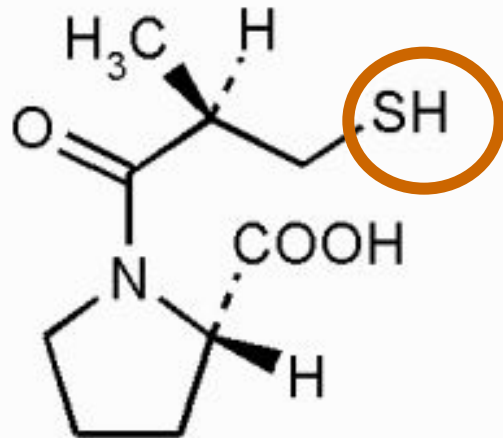
ГИПЕРАКТИВНОСТЬ ТКАНЕВОЙ РАС

- **Гипертрофия мышечных волокон сердца**
- **Пролиферация фибробластов и синтез коллагена в миокарде**
- **Гиперплазия и гипертрофия гладких мышц сосудов (прекапиллярные сфинктеры)**
- **Клубочковая гипертензия и гиперфилтрация с последующей гибелью клубочков почек, пролиферация мезангиальных клеток в клубочках**

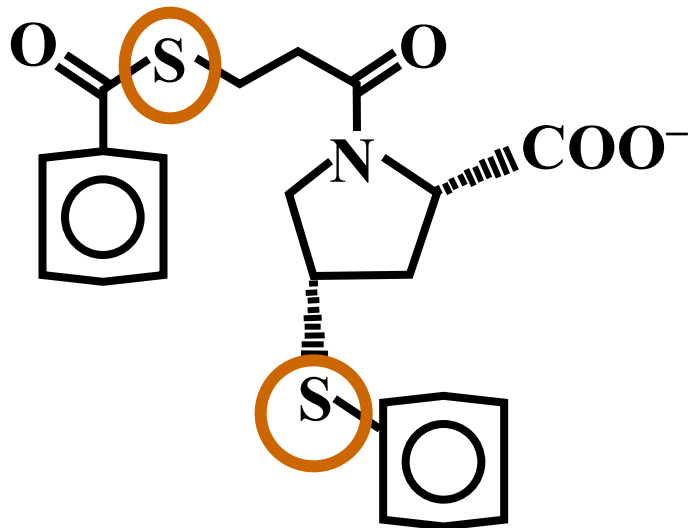
ГИПЕРАКТИВНОСТЬ ТКАНЕВОЙ РАС

- **Прогрессирование атеросклероза (усиливаются окислительный стресс, местные воспалительные реакции, рост гладкомышечных клеток и их миграция в интиму сосудов, интима инфильтрируется моноцитами / макрофагами, аккумулируются модифицированные ангиотензином II ЛПНП, увеличивается нестабильность атеросклеротических бляшек)**
- **Снижение секреции инсулина и активности рецепторов инсулина**

ИНГИБИТОРЫ АПФ СОДЕРЖАЩИЕ СУЛЬФИДРИЛЬНУЮ ГРУППУ



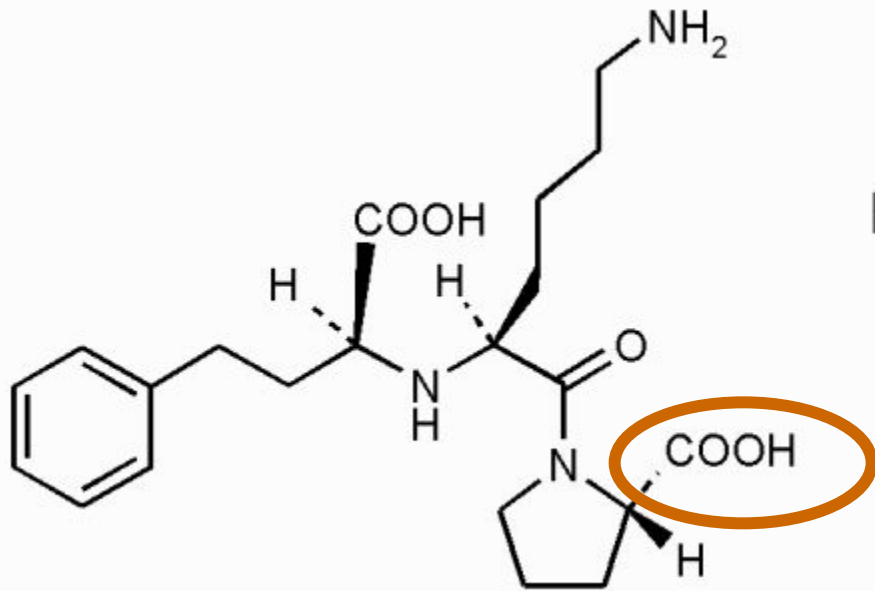
КАПТОПРИЛ
(КАПОТЕН)



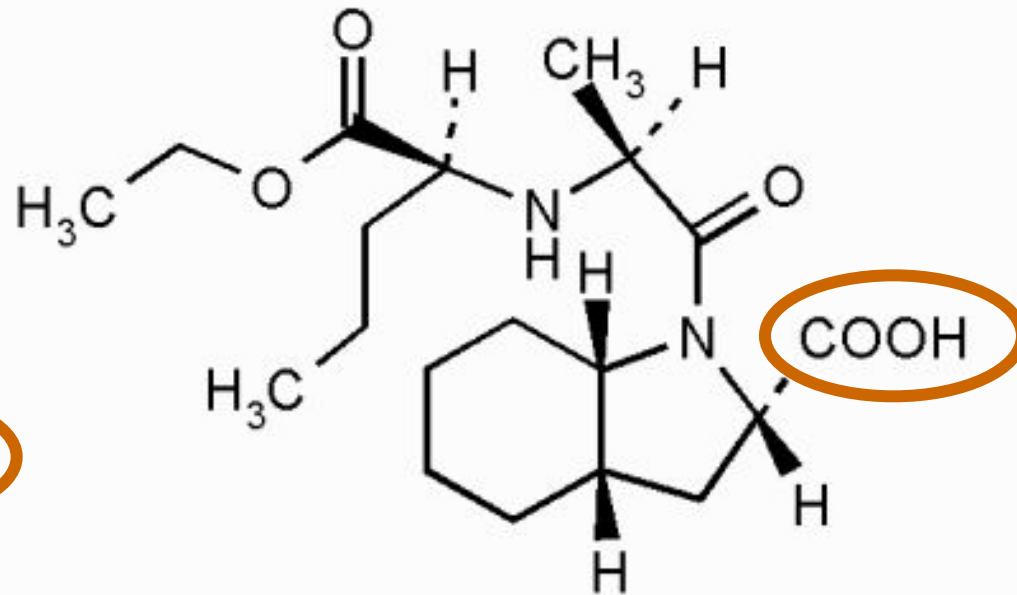
ЗОФЕНОПРИЛ
(ЗОКАРДИС)

ИНГИБИТОРЫ АПФ, СОДЕРЖАЩИЕ КАРБОКСИЛЬНУЮ ГРУППУ (КАРБОКСИАЛКИЛПЕПТИДЫ)

Средства, имеющие почечный клиренс



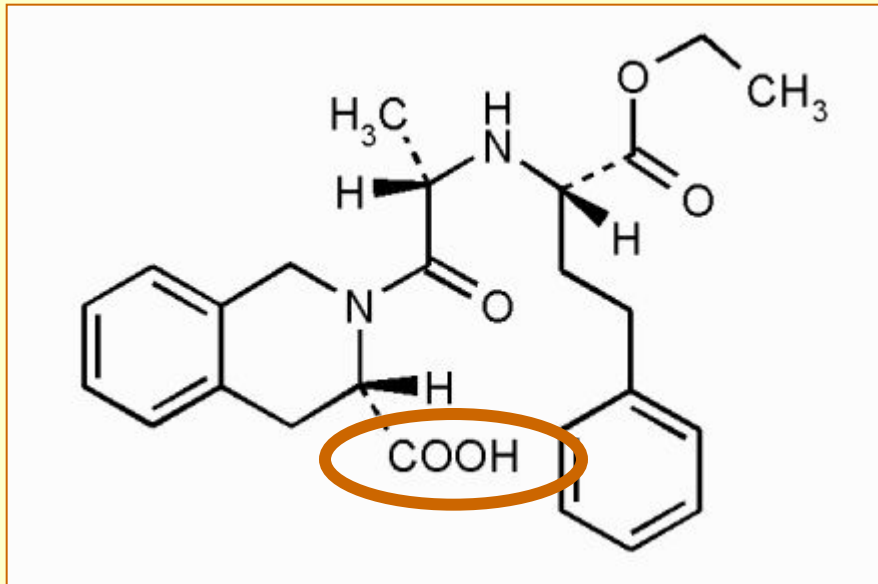
ЛИЗИНОПРИЛ
(ДИРОТОН)



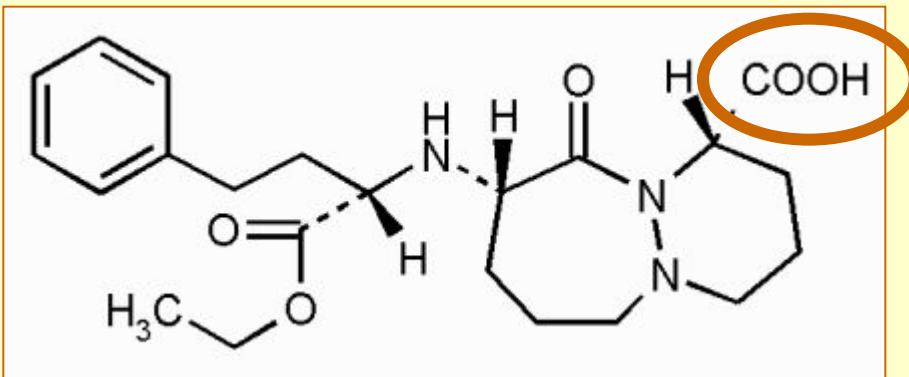
ПЕРИНДОПРИЛ
(ПРЕСТАРИУМ)

ИНГИБИТОРЫ АПФ, СОДЕРЖАЩИЕ КАРБОКСИЛЬНУЮ ГРУППУ (КАРБОКСИАЛКИЛПЕПТИДЫ)

Средства, имеющие почечный клиренс



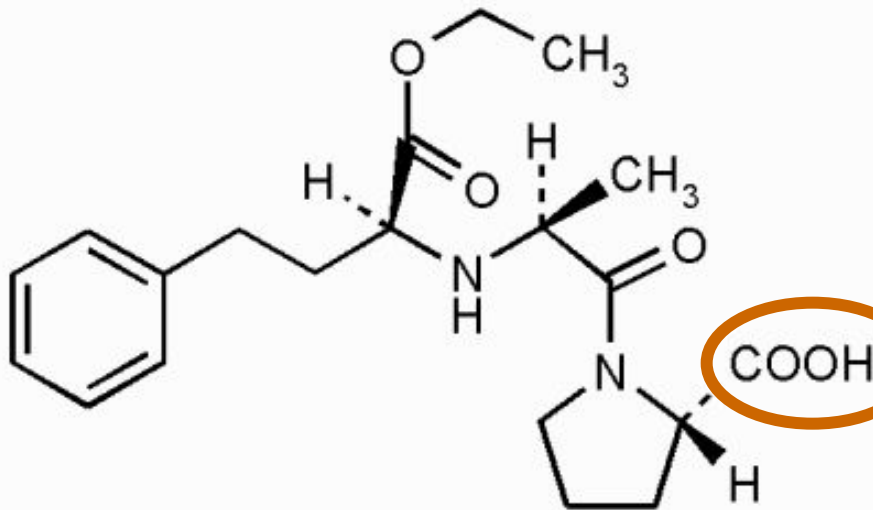
ХИНАПРИЛ
(АККУПРО)



ЦИЛАЗАПРИЛ
(ИНХИБЕЙС)

ИНГИБИТОРЫ АПФ, СОДЕРЖАЩИЕ КАРБОКСИЛЬНУЮ ГРУППУ (КАРБОКСИАЛКИЛПЕПТИДЫ)

Средства, имеющие почечный клиренс

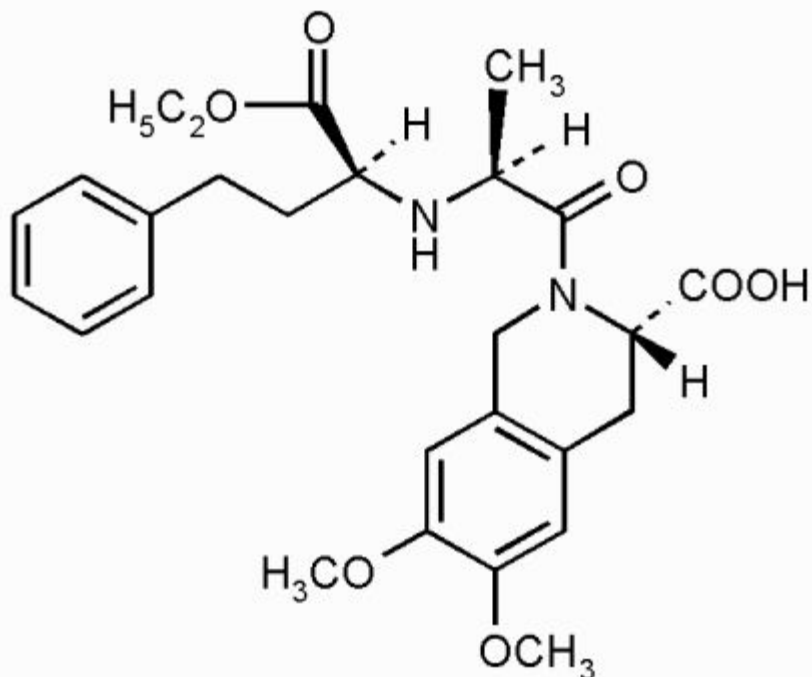


ЭНАЛАПРИЛ
(БЕРЛИПРИЛ, РЕНИТЕК,
ЭДНИТ, ЭНАП)

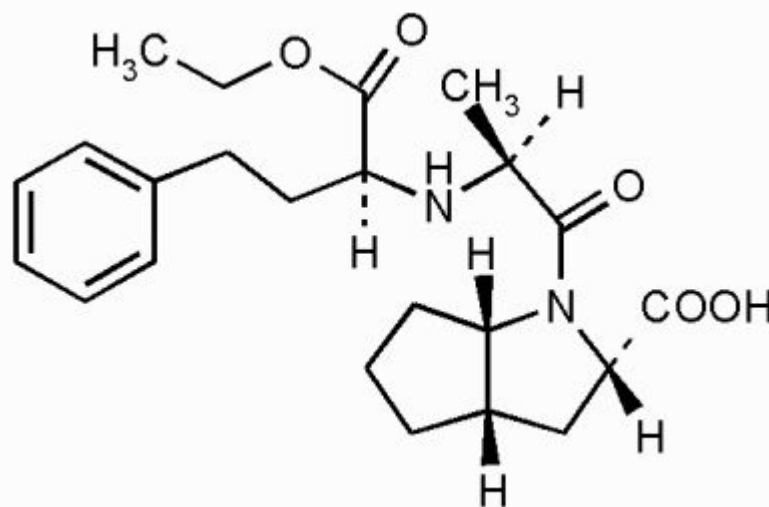


ИНГИБИТОРЫ АПФ, СОДЕРЖАЩИЕ КАРБОКСИЛЬНУЮ ГРУППУ

*Средства, имеющие почечный и желчный
клиренс*



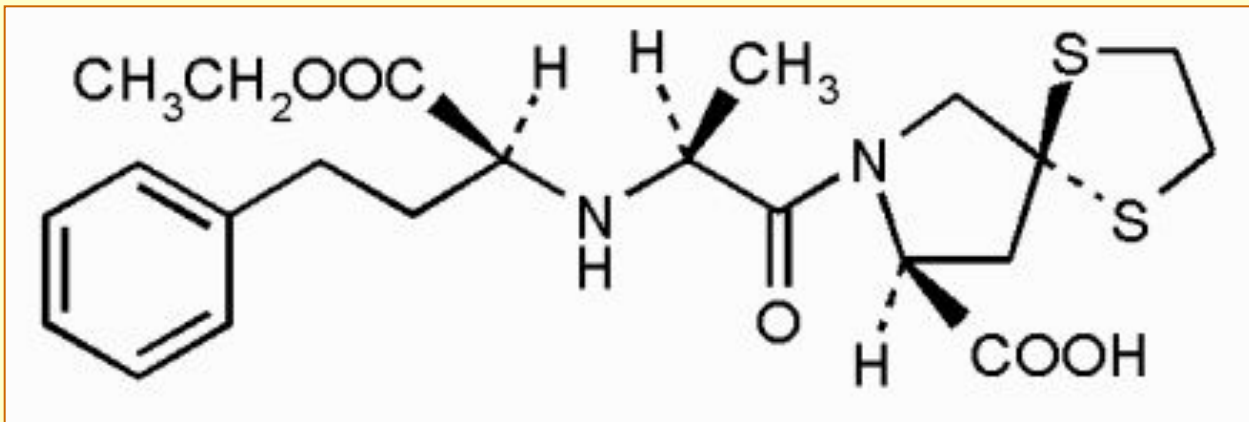
МОЭКСИПРИЛ
(МОЭКС)



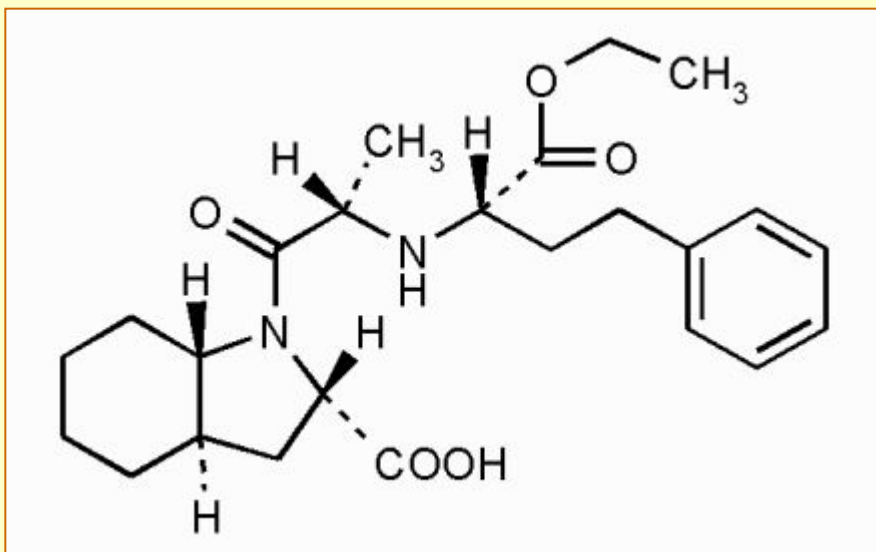
РАМИПРИЛ
(ТРИТАЦЕ)

ИНГИБИТОРЫ АПФ, СОДЕРЖАЩИЕ КАРБОКСИЛЬНУЮ ГРУППУ

*Средства, имеющие почечный и желчный
клиренс*

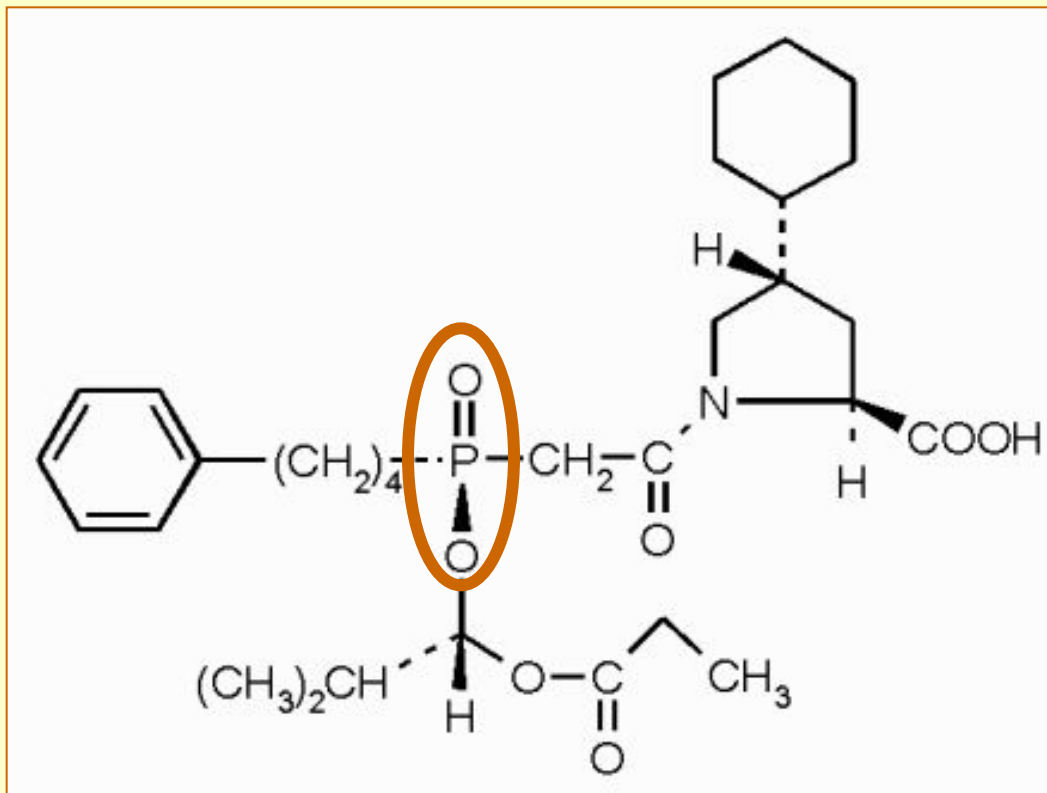


**СПИРАПРИЛ
(КВАДРОПРИЛ)**



**ТРАНДОЛАПРИЛ
(ГОПТЕН)**

ИНГИБИТОРЫ АПФ, СОДЕРЖАЩИЕ ФОСФИНИЛЬНУЮ ГРУППУ



ФОЗИНОПРИЛ
(МОНОПРИЛ, ФОЗИКАРД)

ИАПФ

УМЕНЬШАЮТ СЕКРЕЦИЮ

ВАЗОПРЕССИН

АЛЬДОСТЕРОН

АДРЕНАЛИН

НОРАДРЕНАЛИН

ПРОСТАГЛАНДИН E_2

ПРОСТАЦИКЛИН

ОКИСЬ АЗОТА

ЗАДЕРЖИВАЮТ ИНАКТИВАЦИЮ

БРАДИКИНИН

ПРЕДСЕРДНЫЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД

СНИЖАЮТ ПРОДУКЦИЮ

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

ХЕМОАТТРАКТАНТЫ МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ

ИНГИБИТОРЫ АПФ

- **Расширяют артерии и вены, снижают АД**
- **Улучшают систолическую и диастолическую функции сердца**
- **снижают преднагрузку (расширяют вены, уменьшают ОЦК) и постнагрузку (расширяют артерии) на левый желудочек**
- **Нормализуют ЧСС при тахикардии и оказывают противоаритмическое влияние (тормозят освобождение катехоламинов и устраняют гипокалиемию)**

ИНГИБИТОРЫ АПФ

- **Расширяют коронарные и мозговые сосуды**
- **Вызывают регресс гипертрофии, фиброза и ремоделирования миокарда (подавляют синтез протоонкогенов, снижают секрецию катехоламинов альдостерона, эндотелина-1, освобождение ионов кальция, ослабляют пролиферативные эффекты инсулина)**
- **Повышают синтез АТФ, креатинфосфата и гликогена в сердце**

ИНГИБИТОРЫ АПФ

- Вызывают регресс гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток артерий, улучшают эластичность крупных артерий (ангиопротективное действие)
- Оказывают мочегонное действие и ликвидируют гипокалиемию
- Уменьшают клубочковую гипертензию, гиперфилтрацию, протеинурию, пролиферацию мезангиальных клеток и образование мезангиального матрикса (нефропротективное действие)

ИНГИБИТОРЫ АПФ

- Тормозят агрегацию тромбоцитов
- Активируют фибринолиз
- Оказывают антиоксидантное и эндотелийпротективное действие
- Улучшают гликемический контроль (повышают секрецию инсулина, препятствуют апоптозу β -клеток и фиброзу островков, восстанавливают чувствительность тканей к инсулину)

ИНГИБИТОРЫ АПФ

- Препятствуют развитию атеросклероза (стимулируют включение холестерина в ЛПВП, повышают в крови концентрацию апо А-I и А-II, защищают от повреждения эндотелий, тормозят продукцию цитокинов, молекул клеточной адгезии, факторов роста, пролиферацию и миграцию гладких мышц и моноцитов / макрофагов в интиму сосудов, подавляют трансформацию макрофагов в пенистые клетки, увеличивают стабильность атеросклеротических бляшек)

ЛИПОФИЛЬНОСТЬ ИАПФ

КОЭФФИЦИЕНТЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В СРЕДЕ ОКТАНОЛ–ВОДА

ЗОФЕНОПРИЛ – 35

ПЕРИНДОПРИЛ – 3,4

ХИНАПРИЛ – 1,12

РАМИПРИЛ – 1,12

ТРАНДОЛАПРИЛ – 0,33

ЭНАЛАПРИЛ – 0.07

КАПТОПРИЛ – 0,004

ЛИЗИНОПРИЛ – < 0,001

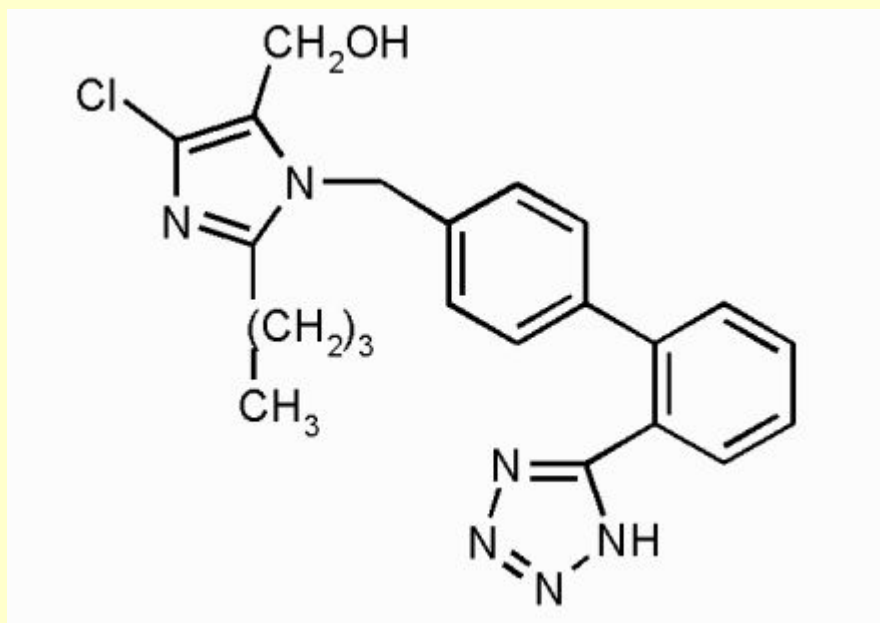
СООТНОШЕНИЕ КОНЕЧНОГО И ПИКОВОГО АД В ТЕЧЕНИЕ 24 Ч, %

Требования FDA к антигипертензивным средствам: T/P (trough-to-peak ratio) \geq 50%

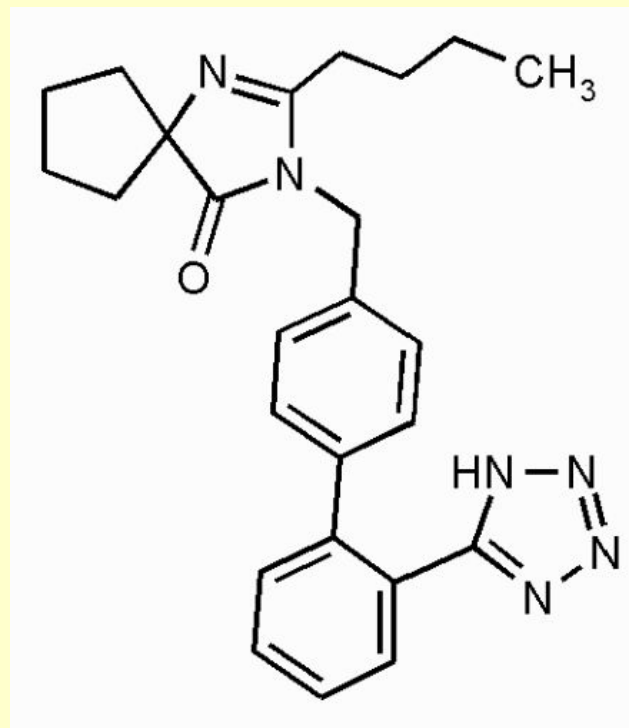
КАПТОПРИЛ	25	ЭНАЛАПРИЛ	52
ХИНАПРИЛ	27	РАМИПИРИЛ	56
ПЕРИНДОПРИЛ	35	ФОЗИНОПРИЛ	64
ЛИЗИНОПРИЛ	48	ЗОФЕНОПРИЛ	73
ЦИЛАЗАПРИЛ	51	ТРАНДОЛАПРИЛ	75

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА I

Бифениловые производные тетразола



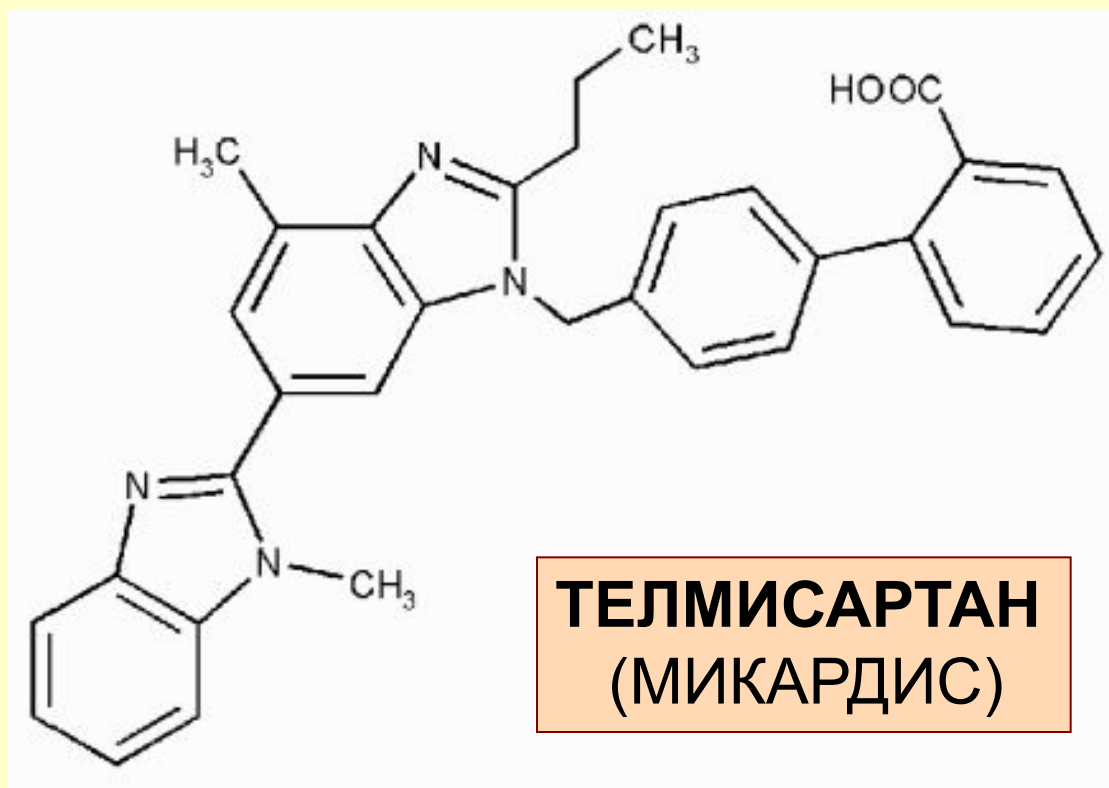
ЛОЗАРТАН
(ВАЗОТЕНЗ, КОЗААР)



ИРБЕСАРТАН
(АПРОВЕЛЬ)

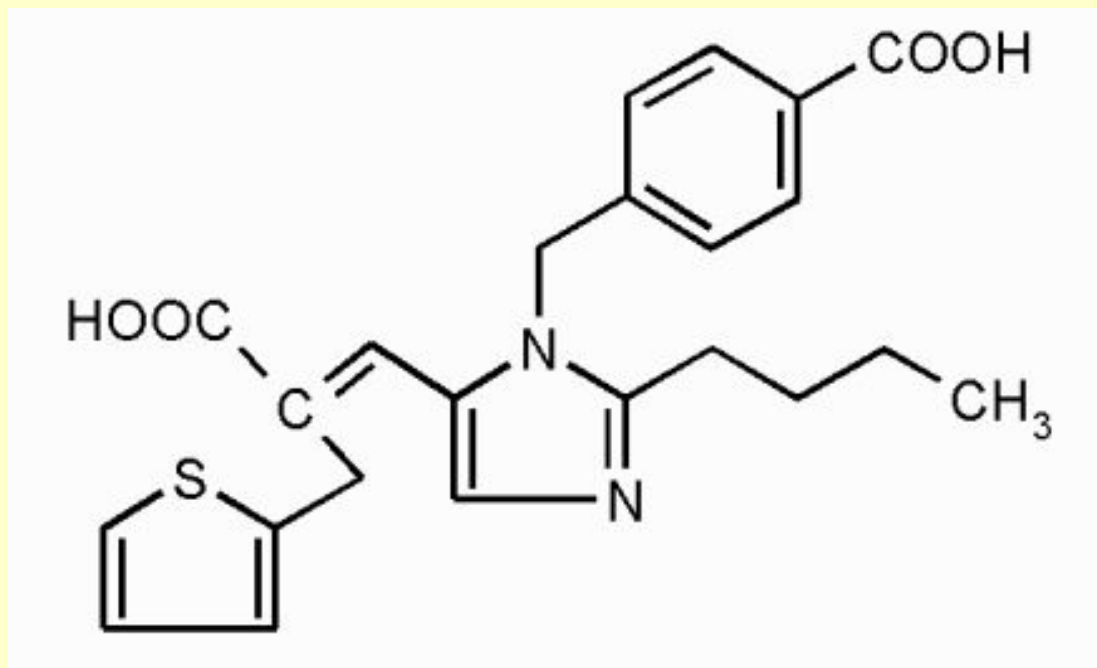
БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Небифениловые производные тетразола



БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

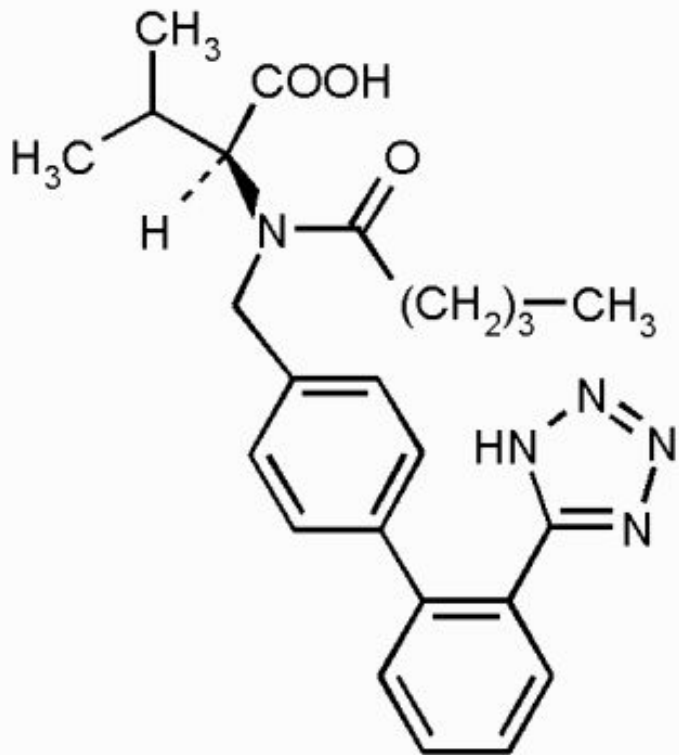
Небифениловые нететразолы



ЭПРОСАРТАН
(ТЕВЕТЕН)

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Негетероциклические производные



**ВАЛСАРТАН
(ДИОВАН)**

АЛИСКИРЕН (РАСИЛЕЗ)

