

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени
М. Горького», кафедра педиатрии №3
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

Ингибиторы АПФ в практике детского кардиолога: из прошлого в настоящее

*Тонких Н.А., доцент кафедры педиатрии №3,
ст.н.сотрудник ИНВХ им. В.К. Гусака*

г. Донецк,
01 декабря 2021 г.

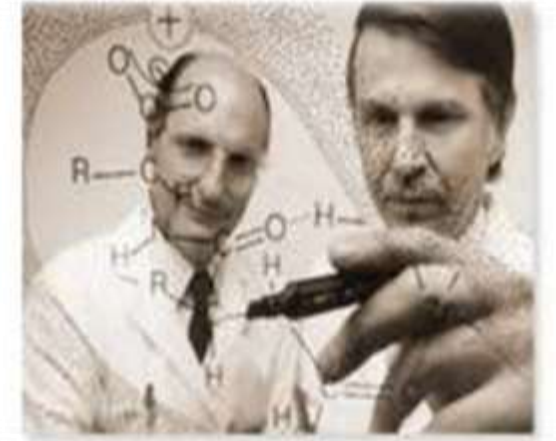
История открытия

Первый ингибитор АПФ — **тепротид** — был создан в 1971 г. из **яда бразильской змеи**.

Несмотря на устойчивое гипотензивное действие, этот препарат недолго применяли в клинической практике в связи с его токсичностью, кратковременностью действия и внутривенным путем введения.



История открытия



Результатом дальнейших исследований явился синтез в **1975** г . в той же лаборатории D. Cushman и M. Ondetti первого перорального ингибитора АПФ, в дальнейшем получившего название «**каптоприл**».

Внедрение ингибиторов АПФ в клиническую практику позволило кардиологам назвать конец XX века началом «**эры ингибиторов АПФ**»

Ренин-ангиотензин-брадикининовая система

- Ренин секретируется юкстагломерулярным аппаратом почек
- Ангиотензиноген производится печенью
- Ренин откалывает декапептид ангиотензин I от ангиотензиногена
- Во время прохождения через легкие ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) превращает ангиотензин I в ангиотензин II
- Ангиотензин II обладает эффектом повышения АД
- АПФ катализирует превращение брадикинина в неактивные пептиды

Ангиотензин-превращающий фермент: что это?

- Киназа 2 – бивалентная дипептидил карбоксил металлопептидаза

- Две формы :

- Эндотелиальная (в сосудах и головном мозге)
- Растворимая – в крови и биологических жидкостях



Механизм действия

Блокирование активности **АПФ** под влиянием **ингибиторов АПФ** сопровождается

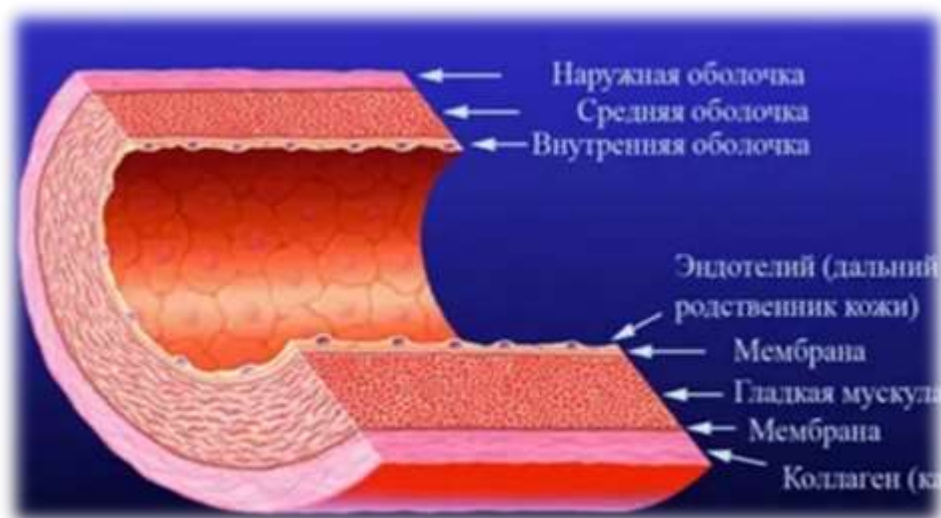
уменьшением образования **ангиотензина II**, что вызывает снижение его вазоконстрикторных и других биологических влияний;

замедлением расщепления **брадикинина** и увеличением его концентрации, что сопровождается усилением вазодилататорных эффектов, повышением продукции оксида азота и вазодилататорных простагландинов.

Следует помнить, что образование ангиотензиногена II может происходить при участии других, не связанных с АПФ, ферментных систем

Доказано, что содержание АПФ в эндотелии сосудов намного превышает его количество в циркулирующей крови.

В связи с этим предполагается, что **основной мишенью воздействия ингибиторов АПФ является эндотелий сосудов!**



Классификация иАПФ

По механизму действия:

- **активные лекарственные формы** (каптоприл и лизиноприл) - угнетают АПФ непосредственно сами
- **пролекарства** (хинаприл, эналаприл, периндоприл) - превращаются в печени в активные метаболиты

По фармакокинетическим свойствам:

1. **Липофильные препараты** (от степени липофильности зависит всасывание в желудочно-кишечном тракте): каптоприл, алацеприл, альтиоприл.

1.1. *Препараты с преимущественно почечной элиминацией* (более 60 %): беназеприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл, эналаприл.

1.2. *Препараты с преимущественно печеночной элиминацией* (более 60 %): спираприл; трандолаприл.

1.3. *Препараты с двумя основными путями элиминации*: моэксиприл, рамиприл, фозиноприл

По фармакокинетическим свойствам:

2. **Гидрофильные препараты**, которые не метаболизируются в организме и выводятся почками в неизменном виде, их системная биодоступность ниже, чем у липофильных: лизиноприл, либензаприл, церонаприл.

3. **Двойные ингибиторы металлопротеаз**: алатриоприл, омапатрилат (омапатрил)

По продолжительности полупериода выведения:

- с коротким (2–8 ч) — каптоприл,
- средним (9–14 ч) — эналаприл, фозиноприл,
- большим полупериодом выведения (более 20 ч) — рамиприл, квинаприл, периндоприл

Преимущества ИАПФ по сравнению с другими гипотензивными препаратами:

- отсутствие синдрома отмены;
- отсутствие угнетения центральной нервной системы;
- эффективное уменьшение гипертрофии левого желудочка;
- отсутствие влияния на обмен углеводов и липидов;
- отсутствие нарушения обмена холестерина;
- отсутствие или минимальная выраженность угнетения половой функции;
- повышение качества жизни больных.

Эффекты иАПФ:

Гемодинамические эффекты:

- артериальная и венозная вазодилатация (снижение постнагрузки и преднагрузки на миокард);
- снижение АД без развития тахикардии;
- снижение общего периферического сопротивления;
- уменьшение давления наполнения левого желудочка;
- улучшение регионарного (коронарного, церебрального, почечного, мышечного) кровообращения;
- потенцирование вазодилатирующего действия нитратов и предотвращение развития толерантности к ним.

Эффекты иАПФ:

Органопротективное действие:

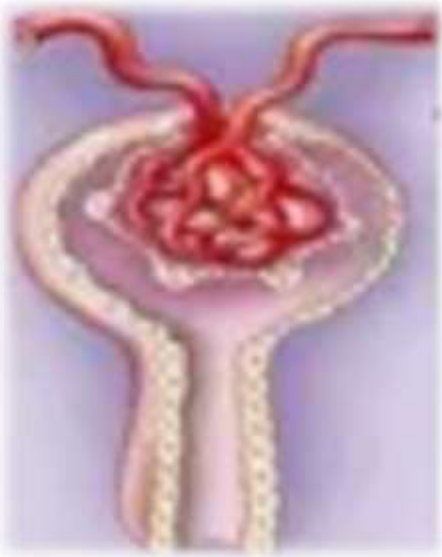
- кардиопротективное (предотвращение и обратное развитие гипертрофии и дилатации левого желудочка);
- ангиопротективное (предотвращение гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток и обратное развитие гипертрофии гладкой мускулатуры сосудистой стенки), уменьшение эндотелиальной дисфункции



Эффекты иАПФ:

Почечные эффекты:

- усиление диуреза и натрийуреза;
- повышение уровня калия;
- ренопротекция;
- увеличение кровотока в мозговом слое почек;
- уменьшение проницаемости клубочкового фильтра за счет сокращения мезангиальных клеток;
- торможение миграции макрофагов



Эффекты иАПФ:

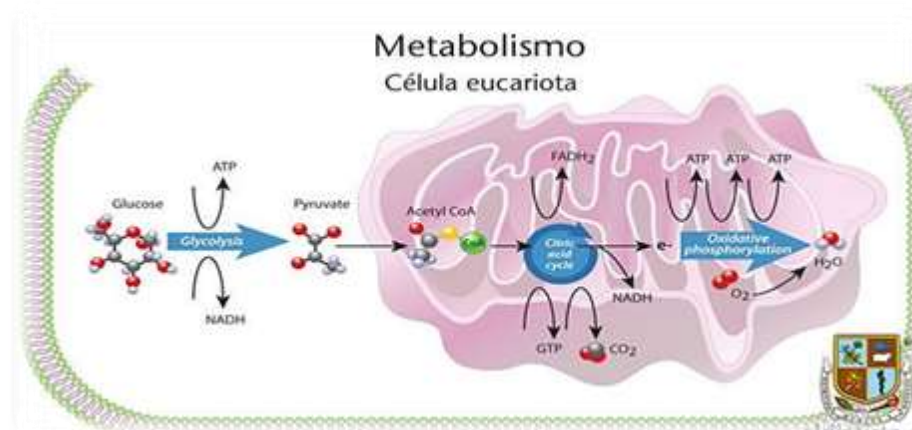
Нейрогуморальные эффекты:

- снижение активности РААС и симпатoadреналовой системы;
- повышение активности калликреин-кининовой системы;
- повышение высвобождения оксида азота;
- повышение уровня предсердного натрийуретического пептида;
- уменьшение секреции эндотелина I;
- повышение фибринолитической активности за счет увеличения высвобождения тканевого активатора плазминогена и уменьшения синтеза ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа

Эффекты иАПФ:

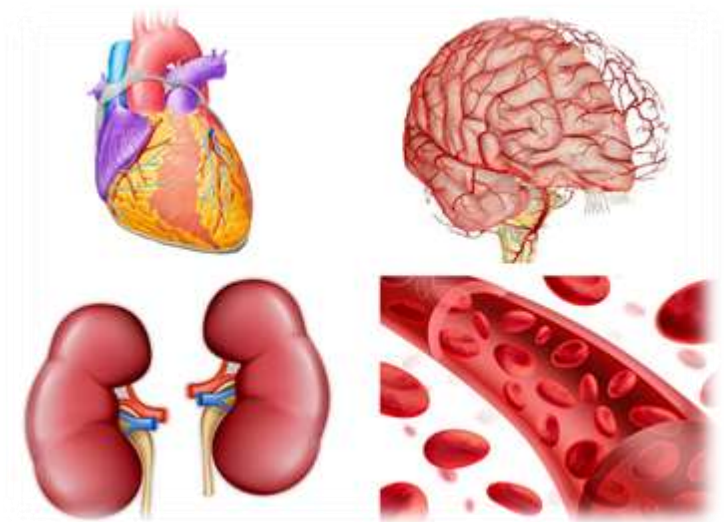
Метаболические эффекты:

- повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина и улучшение метаболизма глюкозы;
- антиоксидантное действие;
- антиатерогенные эффекты;
- противовоспалительные эффекты



ИАПФ : клинические показания

- артериальная гипертензия;
- застойная сердечная недостаточность;
- дисфункция левого желудочка;
- атеросклеротическая болезнь;
- диабетическая нефропатия



Абсолютные противопоказания к назначению иАПФ:

- гиперчувствительность, в том числе ангионевротический отек, имевший место во время ранее проводимой терапии ингибиторами АПФ;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки;
- выраженная гипотония;
- тяжелый аортальный стеноз;
- выраженная гиперкалиемия (выше 5,5 ммоль/л);
- порфирия, лейкопения

Относительные противопоказания к назначению иАПФ:

- умеренная артериальная гипотензия;
- тяжелая хроническая почечная недостаточность (сывороточный креатинин выше 300 мкмоль/л);
- применение у сексуально активных девушек-подростков, не пользующихся эффективными противозачаточными средствами (из-за тератогенного эффекта иАПФ);
- хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации;
- тяжелая анемия (гемоглобин менее 70 г/л)

Побочные эффекты ИАПФ :

- **кашель**;
- покраснение и зуд кожи;
- головокружение и слабость;
- соленый или металлический привкус во рту (обычно этот эффект постепенно проходит сам);
- боль в горле, лихорадка, стоматит, синяки, учащенное сердцебиение, боль в груди и отеки ног;
- отек шеи, лица и языка;
- **гиперкалиемия** (признаками повышения уровня калия в крови являются спутанность сознания, неритмичное сердцебиение, нервозность, онемение или покалывание кистей, стоп или губ, одышка, слабость и тяжесть в ногах);
- тяжелая рвота или диарея

Особенности назначения ИАПФ при АГ:

- выбор препарата с учетом индивидуальных особенностей пациента, возраста, сопутствующих состояний (ожирение, состояние вегетативной нервной системы, гипертрофия миокарда левого желудочка, функциональное состояние почек, сахарный диабет и др.);
- лечение начинают с минимальной дозы и только одним лекарственным препаратом, чтобы уменьшить возможные побочные эффекты;
- при отсутствии гипотензивного эффекта или плохой переносимости лекарственного средства проводится замена на препарат другого класса;
- желательно использование препаратов длительного действия, обеспечивающих контроль АД в течение 24 часов при однократном приеме;

Особенности назначения ИАПФ при АГ:

- оценка эффективности гипотензивного лечения проводится через 8-12 недель от начала терапии;

- оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

Минимальная продолжительность медикаментозного лечения – 3 мес., предпочтительнее – 6-12 мес.;

- при адекватно подобранной терапии после 3 мес. непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы препарата вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном АД

ИАПФ : рекомендуемые дозы для лечения АГ у детей

Таблица 10 Антигипертензивные препараты для лечения АГ у детей

Класс лекарственных препаратов	Препарат	Градация доказательности	Стартовая доза (для приема per os)	Максимальная доза
ИАПФ	Каптоприл* (код АТХ: C09AA01)	A, C	0,3-0,5 мг/кг/сут. (в 2-3 приема)	450 мг/сут.
	Эналаприл* (код АТХ: C09AA02)	A	0,08 мг/кг/сут. (в 1 прием)	40 мг/сут.
	Фозиноприл* (код АТХ: C09AA09)	A	0,1 мг/кг/сут. (в 1 прием)	40 мг/сут.
	Лизиноприл* (код АТХ: C09AA03)	A	0,07 мг/кг/сут. (в 1 прием)	40 мг/сут.
	Рамиприл* (код АТХ: C09AA05)	A	2,5 мг/сут. (в 1 прием)	20 мг/сут.

Хроническая сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка

- Ингибиторы АПФ вызывают:
 - регрессию гипертрофии ЛЖ;
 - снижение дисфункции ЛЖ;
 - уменьшение смертности у пациентов с ХСН
- Клинические исследования
 - CONSENSUS
 - SOLVD-TREATMENT
 - SAVE
 - TRACE
 - V-HEFT II
 - SOLVD-Prevention
 - GISSI-3
 - CATS

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
(СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ,
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ, 2014г.)**

Средние дозы иАПФ для детей с ХСН

Препарат	Группы	Стартовая доза	Терапевтическая доза
Каптоприл (C09AA01, Captopril)	Дети	0,2 мг/ кг/24ч в 3 приема	1,0 мг/кг/24ч в 3 приема
	Подростки	0,1 мг/кг/24ч в 3 приема	1,0мг/кг/24ч в 3 приема
Эналаприл (C09AA02, Enalapril)	Подростки с 14 лет	1,25 мг/24ч в 2 приема	10-20мг/24ч в 2 приема

Благодарю за внимание!

