



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

# Ингибиторы АПФ у детей с артериальной гипертензией: суммируем опыт

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

г. Донецк,  
25 мая 2022 г.

Гипертония уносит свыше 28 тысяч  
жизней ежедневно!

(ВОЗ, 2022)

Ежегодно **17 мая** по инициативе  
Всемирной лиги по борьбе с  
гипертонией отмечается  
всемирный день **борьбы с**  
**артериальной гипертонией**



- В число глобальных целей в области борьбы с неинфекционными заболеваниями в период с 2010 по 2030 год входит **сокращение** распространенности **гипертонии** на **33%**
- Доказано, что колоссальные затраты на лечение пациентов с АГ могут быть сокращены **рациональной терапией и правильной профилактикой**, особенно в детском возрасте.
- В настоящее время в арсенале врачей есть **пять групп лекарственных препаратов**, регулярный прием которых позволяет не только нормализовать уровень давления, но и продлить жизнь пациентам.

# Ренин-ангиотензин-брадикининовая система

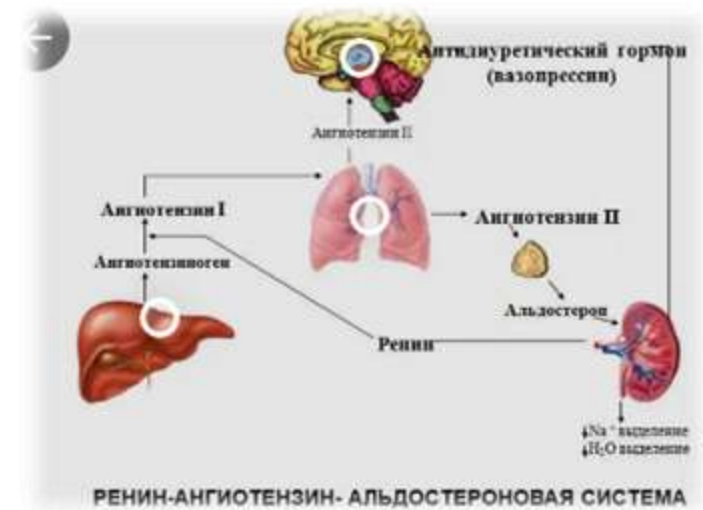
- Ренин секретируется юкстагломерулярным аппаратом почек
- Ангиотензиноген производится печенью
- Ренин откалывает декапептид ангиотензин I от ангиотензиногена
- Во время прохождения через легкие ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) превращает ангиотензин I в ангиотензин II
- Ангиотензин II обладает 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 ингибиторов АПФ

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*

# Проблемы раннего старения



Томас Сиденхем,  
«отец английской медицины»,  
1624- 1689 гг.

«Человек настолько стар,  
насколько стары его артерии»

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*: мозексиприл, 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

# 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:

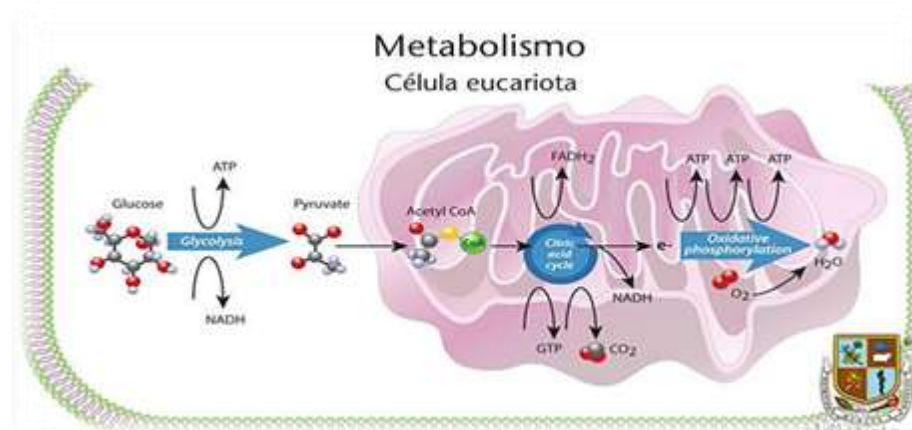
- снижение активности РААС и симпатoadреналовой системы;
- повышение активности калликреин-кининовой системы;
- повышение высвобождения оксида азота;
- повышение уровня предсердного натрийуретического пептида;
- уменьшение секреции эндотелина I;
- повышение фибринолитической активности за счет увеличения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



# Эффекты иАПФ:

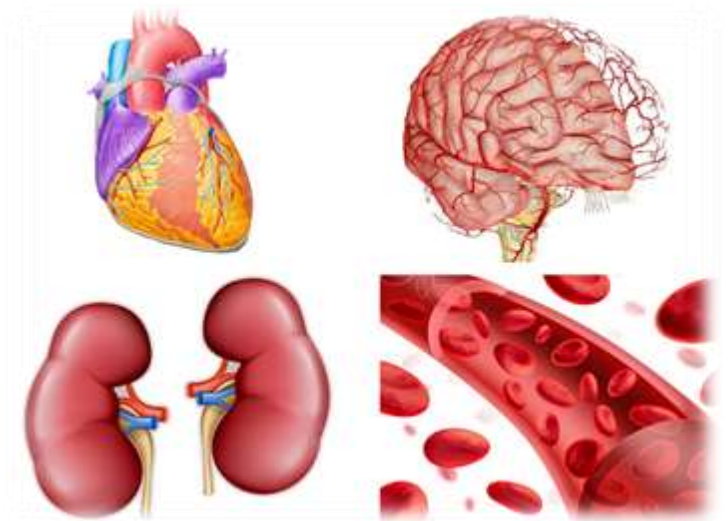
## Метаболические эффекты:

- 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*<br>(код АТХ: C09AA01)  | A, C                     | 0,3-0,5 мг/кг/сут. (в 2-3 приема)  | 450 мг/сут.       |
|                                | Эналаприл*<br>(код АТХ: C09AA02)  | A                        | 0,08 мг/кг/сут. (в 1 прием)        | 40 мг/сут.        |
|                                | Фозиноприл*<br>(код АТХ: C09AA09) | A                        | 0,1 мг/кг/сут. (в 1 прием)         | 40 мг/сут.        |
|                                | Лизиноприл*<br>(код АТХ: C09AA03) | A                        | 0,07 мг/кг/сут. (в 1 прием)        | 40 мг/сут.        |
|                                | Рамиприл*<br>(код АТХ: C09AA05)   | A                        | 2,5 мг/сут. (в 1 прием)            | 20 мг/сут.        |



# Опыт кафедры педиатрии №3

- Однократный прием Энама в сутки обеспечивал контроль АД в течение 24 часов.
- На фоне лечения Энамом документирован плавное снижение уровня АД с его нормализацией у 84,2% пациентов к концу 1-го месяца по данным офисных измерений.
- К концу 3-х месячного курса лечения Энамом у всех пациентов документировано достоверное снижение индекса времени САД в периоды бодрствования и ночного сна, индекса времени ДАД ночью.
- Гипотензивный эффект, достигнутый в процессе 3-х месячного курса лечения Энамом, сохранялся у всех пациентов в течение последующих 3 месяцев.
- У 97,4% пациентов переносимость препарата была хорошей, у 2,6% обследованных с АГ зарегистрировано появление кожной аллергической реакции умеренной степени выраженности.

*Полученные результаты являются основанием для рекомендации назначения Энама как препарата 1-го ряда в медикаментозном лечении АГ у детей.*

(Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Пшеничная Е.В., Конопко Н.Н., Паршин С.А., 2010 г.)

# Опыт кафедры педиатрии №3

С 2009 г. и по настоящее время с успехом используется **лизиноприл**

**NB!**

**Ингибиторы АПФ III класса – препараты выбора у пациентов с метаболическим синдромом!**

- Готовая лекарственная форма – не требует активации в печени и не кумулируется в жировой ткани

**Благодарим за внимание!**

