

Ингибиторы
ангиотензинпревращающего
фермента.

Механизм действия и Фармакологический эффект.

- Центральным звеном РААС является ангиотензин II – Активный октапептид, образующийся в две стадии. Исходный субстрат – ангиотензиноген, относящийся к α - глобулинам, в достаточных количествах содержится в плазме крови и тканях, но активностью не владеют. Его активация происходит под действием ренина, в результате происходит АТ I – неактивный декапептид. Образование АТ II происходит под действием АПФ путем отщепления терминального депептида от АТ I.

- Блокируя образование АТII, ИАПФ оказывают действие на систему регуляции артериального давления и в конечном итоге приводят к уменьшению отрицательных влияний, связанных с активацией рецепторов АТII 1-го подпептида. ИАПФ устраняют патологическую вазоконстрикцию, подавляют интерстициальный рост в миокарде и пролиферацию гладкомышечных клеток, ослабляют симпатическую активацию, уменьшают задержку натрия и воды.

- ИАПФ действует и на депрессорные системы, повышая их активность за счет замедления деградации вазодепрессорных пептидов брадикинина и простогландина E2, тем самым вызывают релаксацию гладких мышц сосудов и способствуют продуцированию вазодилатирующих простогландинов и высвобождению эндотелиального релаксирующего фактора.

Классификация

В зависимости от характера химических группы в молекуле препарата, ответственной за взаимодействие с активным центром АПФ, различают:

- ИАПФ I поколения, содержащие сульфгидрильную группу, каптоприл, зофеноприл.
- ИАПФ II поколения, содержащие карбоксильную группу: эналорил, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, беназеприл, моэксиприл.
- ИАПФ III поколения, содержащие фосфинильную группу: фозиноприл.

Существенным различием химических формулах современных ИАПФ являются наличие или отсутствие сульфгидрильной группы.

Классификация

В зависимости от особенностей метаболизма и путей элиминации ИАПФ подразделяют на три группы.

I класс – липофильные лекарства, неактивные метаболиты которых имеют почечный путь выведения – каптоприл.

II класс – липофильные препараты:

- Подкласс IIA – препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки – хиналприл, эналаприл, периндоприл и др.
- Подкласс IIB – препараты, активные метаболиты которых имеют печеночный и почечный пути элиминации – фозиноприл, моэксиприл, рамиприл, трандолаприл.

III класс – гидрофильные препараты, не метаболизирующиеся в организме и выводящиеся почками в неизмененном виде – лизоноприл.

Классификация

По продолжительности действия ИАПФ делятся на препараты:

- Короткого действия, которые необходимо принимать 2-3 раза в сутки – каптоприл.
- Средней продолжительности действия, которые необходимо принимать 2 раза в сутки – эналаприл, спираприл, бензаприл.
- Длительного действия, которые в большинстве случаев достаточно принимать 1 раз в сутки – хиналоприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, трандолоприл, фозиноприл итд.

Продолжительность фармакологического действия и особенности назначения ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Препараты	Начало развития гипотензивного эффекта	Максимальный эффект, ч	Продолжительность действия, ч	Кратность применения	Взаимодействие с пищей
Каптоприл	10-30 мин	1-1,5	8-12	2-3	Снижает биодоступность на 50 %
Эналаприл	1-2ч	4-6	12-24	1-2	нет
Фозиноприл	45-60 мин	2-6	12-24	1	нет
Рамиприл	1-2ч	3-5	Не более 24	1	нет
Лизиноприл	2-4ч	4-6	18-24	1	Нет
Моэксиприл	1ч	3-6	18-24	1	Снижает биодоступность на 50 %
Хиналоприл	1ч	4-6	Не более 24	1	нет
Беназоприл	1ч	4-6	Не болле 24	1-2	нет
Спирраприл	1ч	4-8	Не более 24	1-2	нет
Периндоприл	1ч	4-6	24	1	Нет
Трандолаприл	1ч	4-8	Более 24	1	нет

Фармокологический эффект:

1. Антигипертензивный;
2. Органопротективный;
3. Уменьшение продукции альдостерона;
4. Уменьшение выработки адреналина и норадреналина;
5. Вазодилатация.

Гемодинамические эффекты.

Заключается влияние на сосудистый тонус, в периферической вазодилатации, снижением ОПСС и системного АД, улучшением регионарного кровотока. Долгосрочные эффекты обусловлены ослаблением стимулирующих эффектов АТII на рост и пролиферацию клеток в сосудах, клубочках, канальцах и интерстициальной ткани почек при одновременном усилении антипролиферативных эффектов.

Гемодинамический эффект

Важным свойством ИАПФ является их способность оказывать органопротективный эффект, обусловленное устранением трофического действия АТII и снижением симпатического влияния на органы – мишени:

- Кардиопротективное действие – реверсия гипертрофии ЛЖ, замедление процессов ремоделирования сердца, антиишемической и антиаритмическое действие;
- Ангиопротективное действие – усиление ЗЭВД, торможение пролиферации артерии, цитопротективное действие, антитромбоцитарное действие;
- Нефропротективное действие – снижение внутриклубочкового давления, торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов.

Преимуществами ИАПФ перед некоторыми другими классами АГП являются их метаболический эффект, заключающийся в улучшении метаболизма глюкозы, повышении чувствительности периферических тканей к инсулину, а также **антиатерогенный** и **противовоспалительный** эффекты.

Показания к применению

- АГ в монотерапии и комбинации с другими препаратами;
- Систолических дисфункциях ЛЖ независимо от наличия или отсутствия признаков ХСН;
- Перенесенный ИМ;
- Стабильной ИБС без сердечной недостаточности и дисфункции ЛЖ;
- Различных видах нефропатий, а также диабетических;
- Высоком риске ССО.

Показания к применению

Согласно рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) (2007) и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) (2010), долгосрочное применение ИАПФ в качестве АГП наиболее показано больным АГ с:

- ХСН
- ИБС
диабетической нефропатией
- Недиабетической нефропатией
- Протеинурией/микроальбуминурией
- ГЛЖ
- Пароксизмальной мерцательной аритмией
- СД
- Метаболическим синдромом
- Дисфункцией ЛЖ
- Атеросклерозом сонных артерий.

Систолические дисфункции левого желудочка независимо от наличия или отсутствия признаков хронической сердечной недостаточности.

Взаимодействия

Препараты	Результат лекарственного взаимодействия
Диуретики - тиазидные	Усиление антигипертензивного эффекта, риск развития почечной недостаточности
Диуретики - петлевые	гиперкалиемия
Диуретики - калийсберегающие	Усиление антигипертензивного эффекта
НПВП	Ослабление антигипертензивного эффекта
Препараты калия, пищевые добавки, содержащие калий	Гиперкалиемия
Цитостатики, иммунодепрессанты, аллопуринол.	Нейропения, агранулоцитоз, анемия
Инсулины, производные сульфаниламочевина	Усиление гипогликемического эффекта
Эстрогены	Ослабление антигипертензивного эффекта
Симпатомиметики	Ослабление антигипертензивного эффекта

Переносимость и побочные эффекты

- **Сухой кашель** – один из наиболее специфических нежелательных эффектов ИАПФ. Кашель может возникать не только в начале лечения, но и в более поздние сроки. Механизм появления кашля окончательно неизвестен, но связывают с разными патологическими процессами. Это и накопление эпителия бронхов брадикинина, простагландина и тромбоксана, и накопление в ткани легких субстанции P, и увеличение продукции NO, который может стимулировать кашлевой рефлекс. Также, возможно, имеют значение повышение бронхиальной реактивности концентрации местных медиаторов воспаления, генетический полиморфизм ферментов, превращающих АТІ в АТІІ.
- **Артериальная гипертензия** как чрезмерное проявление основного фармакодинамического эффекта ИАПФ обычно развивается после приема первой дозы, чаще при одновременном приеме диуретиков или других АГП и нитратов.
- Возможны гематолитические нарушения – **анемия и лейкоцитопения**. Риск возникновения выше у лиц страдающих с заболеваниями соединительной ткани.
- **Нарушения вкусовых ощущений** – чаще возникает при лечении с каптоприлом.
- **Кожные аллергические реакция** – как правило, представлены сыпью, типа крапивницы и могут возникать при любом ИАПФ.

Противопоказания

- Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату;
- Беременность и лактация;
- Ангioneвротические отеки;
- Двустороний гемодинамически значимый стеноз почечной артерии или стеноз ПА единственной почки;
- Тяжелая ХПН (уровень сывоточного креатинина выше 300 ммоль/л) или выраженная гиперкалиемия (выше 5,5 ммоль/л).
- Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного тракта ЛЖ, гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапанов, констриктивный перикардит.
- Лейкопения (число нейтрофилов меньше 1000 в 1 мм³), тяжелая анемия (гемоглобин менее 70 г\л).

Использованные литературы

- **Рациональная фармакотерапия сердечно – сосудистых заболеваний.** Под общей редакцией Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова. Москва 2014г.
- **Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Системные гипертензии.** Москва 2010г.
- **Карпов Ю.А. Ренин –ангиотензиновая система сосудистой стенки как мишень для терапевтических вмешательств.** Кардиология – Москва 2003г.