

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

**О.А. Гальцова, А.Г. Захаренко**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ  
АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И  
БЛОКАТОРОВ АТ<sub>1</sub> РЕЦЕПТОРОВ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО  
2023

УДК 615.355(075.9)

ББК 52.817.176я78

Г 17

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 11 от 30.12.2022

**Авторы:**

*Гальцова О.А.*, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии  
БелМАПО, к.м.н.

*Захаренко А.Г.*, заведующий кафедрой клинической фармакологии и  
фармакотерапии БелМАПО, к.м.н., доцент

**Рецензенты:**

*Василевский И.В.*, профессор кафедры клинической фармакологии  
УО «Белорусский государственный медицинский университет», д.м.н.,  
профессор

*Кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК*  
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский  
университет»

**Гальцова О.А.**

Г 17 Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензин-  
превращающего фермента и блокаторов АТ1 рецепторов : учеб.-  
метод. пособие / О.А. Гальцова, А.Г. Захаренко. – Минск : БелМАПО,  
2023. – 24 с.

ISBN 978-985-584-914-9

В учебно-методическом пособии отражены особенности механизма действия  
ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в зависимости от их  
химической структуры, путей элиминации; представлен обзор современных  
клинических исследований, проведенных по этим группам лекарственных  
средств, рассмотрены неблагоприятные лекарственные реакции.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих  
содержание образовательных программ переподготовки по специальности:  
«Клиническая фармакология»; повышения квалификации врачей клинических  
фармакологов, врачей-кардиологов, врачей-терапевтов.

УДК 615.355(075.9)

ББК 52.817.176я78

**ISBN 978-985-584-914-9**

© Гальцова О.А., Захаренко А.Г., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИАПФ.....	6
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИАПФ.....	8
НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИАПФ .....	9
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ИАПФ .....	10
КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИАПФ .....	11
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БРА .....	13
НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ БРА.....	16
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БРА .....	16
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРА .....	17
ЛИТЕРАТУРА .....	21

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину II

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КК – клиренс креатинина

ККС – калликреин-кининовая система

ЛЖ – левый желудочек

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая смертность

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

## ВВЕДЕНИЕ

Основную роль в развитии патологических процессов: вторичной и эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), ишемии и ремоделировании миокарда, диабетической и недиабетической нефропатии, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [1].

При активации РААС развивается вазоконстрикция, повышается общее периферическое сосудистое сопротивление, возникает гипоперфузия тканей, снижается почечный кровоток и, как следствие, увеличивается объем циркулирующей крови с повышением артериального давления (АД). Это приводит к развитию в дальнейшем эндотелиальной дисфункции, гипертрофии левого желудочка с формированием ишемической болезни сердца, ХСН и ХБП [2, 3, 4].

Сегодня в распоряжении врача находится арсенал лекарственных средств, воздействующих на РААС. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) являются основными группами лекарственных средств, которые используются для терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В учебно-методическом пособии рассмотрены особенности механизма действия ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в зависимости от их химической структуры, путей элиминации; представлен обзор современных клинических исследований, проведенных по этим группам лекарственных средств, рассмотрены неблагоприятные лекарственные реакции.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИАПФ

В 1898 году, когда Tigelstedt и Bergman выделили ренин началась эра открытия ИАПФ. Телпротид был первым ИАПФ, синтезированным в 1971 году из яда бразильской змеи *Jararaca*. В связи со своей токсичностью широкого клинического применения он не нашёл, вводился только внутривенно и действовал кратковременно. В дальнейшем в 1975 году был синтезирован каптоприл под руководством D. Gusman и M. Ondetti [2].

Из проренина в юкстагломерулярном аппарате происходит образование ренина. Под воздействием ренина из ангиотензиногена, синтезируемого в печени, происходит образование ангиотензина I, который обладает вазоконстрикторным действием. ИАПФ представляет собой фермент экзопептидазу, который отщепляет от ангиотензина I концевой дипептид и тем самым превращает ангиотензин I в ангиотензин II, основное действующее вещество РААС.

Ангиотензин II оказывает непосредственное влияние на развитие патологических процессов в сердечно-сосудистой системе (ремоделирование миокарда, сосудистой стенки, гипертрофию левого желудочка и др.); воздействует на калликреин-кининовую систему с образованием неактивных метаболитов. Под воздействием эндопептидаз из ангиотензина II образуется ангиотензин III и ангиотензин IV. Ангиотензин IV усиливает действие ангиотензина II и повышает АД [1].

Выделяют две системы РААС: плазменную и тканевую. Плазменная РААС составляет около 10%. Эта фракция обеспечивает адаптацию организма к изменившимся условиям внешней среды: учащение и усиление сокращений сердца, повышение АД, задержка натрия и воды. Тканевая РААС составляет примерно 90% от всей РААС. Именно тканевая или периферическая РААС является ответственной за поражение органов мишеней при развитии ССЗ. При активации периферической РААС наблюдается гипертрофия ЛЖ, ремоделирование сердца, гипертрофия клубочков почек, гладкомышечной оболочки стенки сосудов. Поэтому важно, чтобы ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) воздействовал в первую очередь на периферическую РААС [4]. Также ИАПФ влияют на калликреин-кининовую систему (ККС), способствуя накоплению брадикинина, который обладает вазодилатирующим эффектом за счет выработки оксида азота (NO<sub>2</sub>). Избыточное накопление брадикинина приводит к развитию у некоторых пациентов, принимающих ИАПФ, сухого кашля [4].

Первичные фармакологические реакции отличаются у различных ИАПФ. Происходит инактивация АПФ, плазменной и периферической РААС за счет взаимодействия с атомом Zn в молекуле АПФ.

Существуют также альтернативные пути образования АПФ под воздействием химаз, катепсина G и калликреин-подобных ферментов. Соответственно, у ряда пациентов, длительно принимающих ИАПФ можно отметить возникновение феномена ускользания эффекта [4, 5].

Механизм действия ИАПФ представлен на рисунке 1.

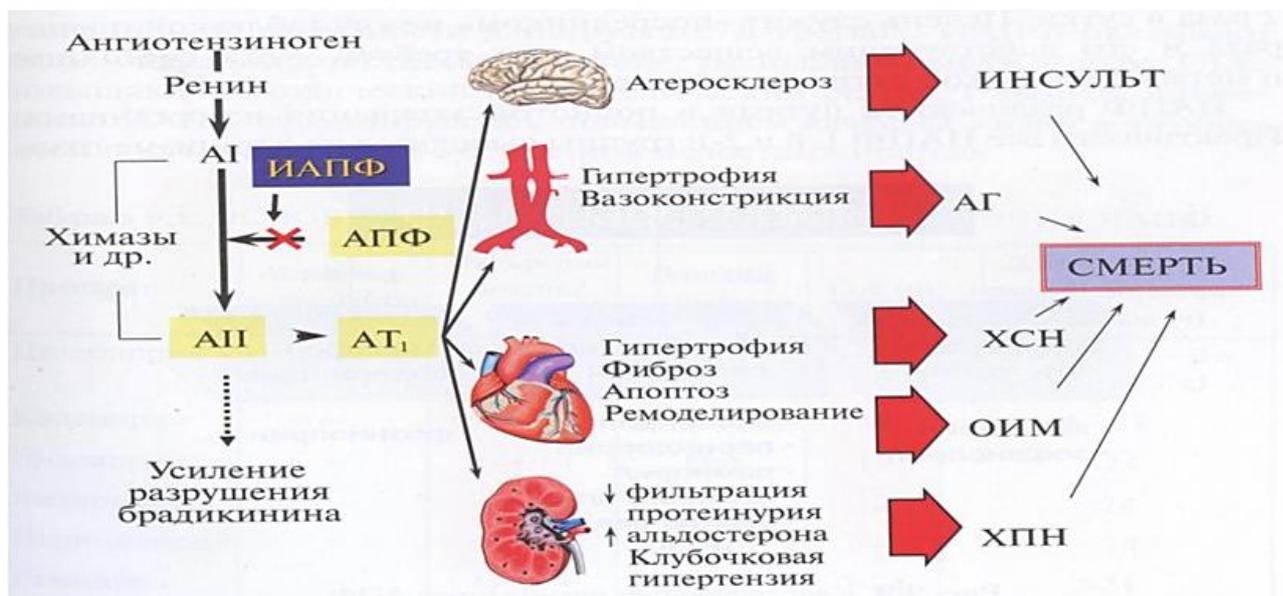


Рисунок 1. Механизм действия ИАПФ при ССЗ (адаптировано из Терапия. Раздел 6.

Характеристика дополнительных препаратов, применяемых для лечения ХСН.

Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев)

Основные фармакологические эффекты ИАПФ:

1. влияние на структуру миокарда (предупреждение дилатации полостей, улучшение насосной функции, уменьшение степени гипертрофии миокарда);
2. улучшение коронарного кровоснабжения (предотвращение вазоконстрикторного эффекта ангиотензина-II);
3. предотвращение возникновения нарушений ритма сердца, связанных с гипертрофией миокарда желудочков, гипокалиемией, избытком катехоламинов [1].

ИАПФ препятствуют распаду брадикинина, так как являются коронарными вазодилататорами и вызывают расширение сосудов посредством эндотелийрелаксирующего фактора.

Важной клинической особенностью ИАПФ является особенности их биотрансформации.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИАПФ

Для клинической практики важно их подразделение на ЛС *прямого действия (активные)* – каптоприл, лизиноприл, либензаприл, церонаприл и *неактивные (пролекарства)*.

ЛС *прямого действия* не требуют метаболизма в печени, они начинают действовать сразу (их используют в качестве неотложной терапии (например, при гипертоническом кризе)); *пролекарства* образуют активные метаболиты после трансформации в печени или слизистой желудочно-кишечного тракта (после всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате гидролиза (добавления COOH – группы) они превращаются в активные диацидные метаболиты в печени, например, фозиноприл в фозиноприлат и т.д.)) [5].

Классификация ИАПФ в зависимости от химической структуры представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Классификация ингибиторов АПФ в зависимости от химической структуры**

Характеристика молекул различных ЛС			
Сульфгидрильные (-SH-)	Карбоксильные (-CO-)	Фосфонильные (-PO <sub>2</sub> -)	Гидроксиаминовые (-NH <sub>2</sub> -)
Каптоприл Алтиоприл Метиоприл Алацеприл Зофеноприл	Эналаприл Периндоприл Рамиприл Лизиноприл Квинаприл Хинаприл Спираприл	Фозиноприл	Индраприл

ИАПФ, содержащие сульфгидрильную группу (SH), обладают более интенсивным коронарорасширяющим действием, чем те, которые её не содержат. При изучении в условиях эксперимента ИАПФ ограничивают зону экспериментального инфаркта миокарда и улучшают коллатеральное кровообращение, уменьшают степень ишемии и устраняют реперфузионные зоны, индекс миокардиальной ишемии и подавляют индуцированные левожелудочковые аритмии [1, 5].

В зависимости от способности проникать в различные органы и ткани выделяют следующие ИАПФ:

1. Липофильные (рамиприл, фозиноприл, трандалоприл, мозксиприл, спираприл) способны метаболизироваться в печени и проникать через

гематоэнцефалический барьер. Наиболее липофильным является квинаприл, который ингибирует АПФ в плазме, легких, почках, сердце, но не попадает в головной мозг и гонады.

2. Гидрофильные ИАПФ (лизиноприл, эналаприл, каптоприл, периндоприл, квинаприл, цилазаприл) элиминируются преимущественно печенью. Наиболее гидрофильным является лизиноприл, который не уходит в жировую ткань, не метаболизируется в печени, полностью элиминируется в почках. Таким образом, лизиноприл является ЛС выбора для пациентов с метаболическим синдромом [5].

ИАПФ также различаются:

1. по выраженности угнетения АПФ и стабильности комплекс ИАПФ-АПФ (сродство квинаприла к АПФ в 30-300 раз сильнее, чем каптоприла, лизиноприла, рамиприла или фозиноприла; комплекс рамиприл-АПФ в 72 раза стабильнее, чем комплекс каптоприл-АПФ);

2. по продолжительности угнетения АПФ: максимальная продолжительность действия у спираприла (40 часов), беназеприла (21 час), трандолаприла (20 часов), лизиноприла (13 часов), рамиприла, фозиноприла (12 часов), эналаприла (11 часов), периндоприла (9 часов), цилазаприла (4 часа), квинаприла (3 часа), каптоприла (2 часа) [5].

## **НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИАПФ**

Наиболее часто встречаемые неблагоприятные лекарственные реакции:

- Кашель;
- Гиперкалиемия;
- Фотосенсибилизация;
- Отеки;
- Гинекомастия;
- Тромбоцитопения;
- Синдром Стивенса-Джонсона.

У 60% больных с данным осложнением взаимосвязь между приемом ИАПФ и ангионевротическим отеком выявляется только через несколько месяцев. Наибольший риск имеется у больных с поливалентной аллергией или тех, у кого ранее возникал ангионевротический отек после применения другого ИАПФ [5].

Передозировка ИАПФ раньше считалась исключительно доброкачественным состоянием, редко вызывающим неблагоприятные клинические эффекты [6]. Однако есть описания случаев с тяжелыми полиорганными осложнениями и смертельным исходом.

Нарушение гемодинамики могут возникать при остром отравлении ИАПФ, где одним из возможных механизмов декомпенсации кровообращения является несостоятельность кардиомиоцитов [7, 8, 9].

Вопросы коррекции гемодинамики в настоящее время изучены недостаточно, поэтому применяющиеся методы коррекции кардио- и гемодинамических эффектов не всегда дают положительный эффект [10].

Эналаприл в токсических дозах приводит к выраженной активации процессов свободнорадикального окисления, что, несомненно, влияло на состояние ССС и миокарда.

На фоне приема токсических доз эналаприла происходило токсическое повреждение кардиомиоцитов и присоединение ишемии [10, 11].

Специфическое дозозависимое действие ИАПФ – ослабление сократительной способности миокарда левого желудочка без снижения пред- и постнагрузки ИАПФ [5]. Периндоприл в дозе 2 мг ингибирует АПФ на 80% на пике действия и на 60% через 24 часа, что характеризуется дозозависимым характером угнетения АПФ. В дозе 8 мг эта способность составляет 95% и 75% соответственно, что является существенно большим.

Терапевтические дозы ИАПФ могут вызвать острое почечное повреждение недостаточность, индуцируя развитие гломерулонефрита [11].

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ИАПФ**

*Абсолютные противопоказания:*

- Двусторонний стеноз почечных артерий;
- Стеноз артерии единственной почки, тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин/м<sup>2</sup>);
- Кардиогенный шок;
- Артериальная гипотензия;
- Тахикардия;
- Выраженный аортальный стеноз;
- Выраженный митральный стеноз;
- Ангионевротический отек в анамнезе;
- Первичный гиперальдостеронизм;
- Азотемия;
- Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л);
- Беременность;
- Кормление грудью;
- Печеночная недостаточность;

Угнетение костномозгового кроветворения.

*Относительные противопоказания:*

Женщины, способные к деторождению.

## **КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИАПФ**

Усиление гипотензивного эффекта наблюдается при совместном использовании ИАПФ с алкоголем, диуретиками, средствами, снижающими АД.

Ослабление гипотензивного эффекта наблюдается при совместном использовании с ИАПФ с нестероидными противовоспалительными (особенно индометацин), эстрогенами, симпатомиметиками.

Увеличивает риск гиперкалиемии совместное использование с циклоспорином, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими препаратами, заменителями соли.

Совместное использование ИАПФ с препаратами лития – развитие гиперлитиемии. Совместное использование ИАПФ с препаратами сульфаниламочевины – усиление гипогликемии, со средствами, угнетающими костный мозг – повышение риска нейтропении и/или агранулоцитоза [5].

### **Лизиноприл**

В сравнении с другими группами ЛС лизиноприл оказывал одинаковое влияние на первичную конечную точку – фатальную ишемическую болезнь сердца (ИБС) и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) (исследование ALLHAT). Снижился риск развития новых случаев сахарного диабета (СД) у пациентов, которые получали лизиноприл по сравнению с хлорталидоном. Такая же тенденция сохранялась и через 4 года от начала лечения [12].

В исследовании BRILLIANT лизиноприл по сравнению с нифедипином продленного действия приводил к более выраженному уменьшению выделения белка с мочой, в исследовании CALM при почти одинаковом снижении АД лизиноприл в большей степени обеспечивал снижение уровня альбуминурии по сравнению с кандесартаном [13].

В исследовании ATLAS было показано, что при СН назначение лизиноприла в низких дозах сопровождалось достоверно большей вероятностью развития комбинированной конечной точки (смерть от всех причин + госпитализации от всех причин), чем при назначении высоких доз [14].

## **Эналаприл**

Впервые благоприятное влияние эналаприла на прогноз жизни больных с ХСН продемонстрировано в исследовании CONSENSUS [15].

Это исследование было досрочно прекращено после того, как стало очевидным, что смертность в группе больных, леченных эналаприлом, была на 27% ниже, чем в контрольной.

В исследовании DETAIL эналаприл не уступал телмисартану по положительному влиянию на функцию почек [15].

В исследовании NETWORK при назначении эналаприла 2,5; 5 и 10 мг дважды в день не отмечено достоверной разницы по конечным точкам в группах с различной дозировкой. Не было исследований, которые показали бы разницу в назначении средних и высоких доз ИАПФ [16].

## **Фозиноприл**

Хорошо изученным в клинических исследованиях является фозиноприл. Фозиноприл изучали во многих клинических исследованиях, доказывающих высокую эффективность и безопасность фозиноприла при АГ, ХСН, СД, хронической болезни почек (ХБП), после перенесенного ИМ, при атеросклерозе сонных артерий [17, 18]. Период полувыведения фозиноприла у здоровых лиц составляет приблизительно 11,5 ч, при ХСН – 14 ч, при умеренном нарушении функции почек увеличивается до 15-32 ч.

Значимой кумуляции ЛС не происходит, несмотря на удлинение времени выведения [18, 19]. Достоинством фозиноприла является экскреция из организма как печенью, так и почками в соотношении 1:1.

Участие обоих путей выведения практически одинаково сбалансировано. В случае снижения почечной фильтрации пропорционально увеличивается выведение ЛС с желчью, и, наоборот, при нарушении функции печени повышается почечная экскреция [5]. Выведение с мочой фозиноприла при циррозе печени возрастает почти в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами, а у пациентов с почечной недостаточностью в 2-3 раза увеличивается выведение с желчью.

В связи с уникальным свойством двойного взаимокомпенсированного пути выведения, отличающего фозиноприл от других представителей ИАПФ, отсутствует необходимость проводить дополнительную коррекцию режима дозирования препарата.

## **Периндоприл**

В группе пациентов с ХБП наблюдалось положительное влияние периндоприла. S.M. Nosrati и соавт. выявили уменьшение уровня протеинурии и повышение уровня альбумина в крови у пациентов с нефротическим синдромом через год терапии периндоприлом.

Исследование PROGRESS подтвердило наличие положительного эффекта при приеме периндоприла у пациентов с ХБП. Периндоприл позволил снизить риск развития тяжелых сосудистых осложнений и инсульта на 30 и 35% соответственно [19].

### **Периндоприл**

В исследовании PERCHF 107 с факторами риска по развитию ХСН (АГ, СД, ожирение) пациентов были распределены в группу плацебо и 100 пациентов принимали периндоприл. Через год наблюдались улучшение клинической картины, повышение толерантности к физической нагрузке и уменьшение количества госпитализаций по поводу ХСН [21].

### **Зофеноприл**

Исследование SMILE 1 доказало эффективность использования зофеноприла пациентам с передним ИМ [22].

По данным исследований (SAVE, TRACE и AIRE) назначение ИАПФ в период острого ИМ и последующий их прием в течение нескольких лет позволяет снизить смертность в среднем на 23-25%, риск развития повторного ИМ на 16% и госпитализацию в связи с ХСН на 27% (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, трандалоприл, зофеноприл) [23, 24, 25].

## **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БРА**

### **Блокаторы рецепторов к ангиотензину II**

Первым блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) был синтезированный в 1969 г. саралазин – пептидное соединение, близкое по структуре к ангиотензину II [5].

Однако клиническое применение саралазина имело свои трудности: короткий период полувыведения, потребность в постоянном внутривенном введении.

В 1995 году был синтезирован первый клинически значимый БРА для перорального применения – лозартан.

БРА I поколения воздействуют на основные нейрогуморальные звенья регуляции сосудистого тонуса – РААС и симпатическую нервную систему.

Основной механизм действия ЛС этой группы связан с блокадой эффектов АТ II, опосредуемых через АТ1-рецепторы сосудов и надпочечников, а также взаимодействием с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель. Действие БРА приводит к системной вазодилатации, общее периферическое сосудистое сопротивление снижается, возникает натрийуретический и диуретический эффекты. БРА не оказывают

непосредственного влияния на брадикинин, так как не оказывают прямого действия на ангиотензин II. Тем не менее эти ЛС способны увеличивать высвобождение оксида азота (NO<sub>2</sub>) и подавлять его разрушение, что способствует вазодилатации [5].

БРА обладают также плеiotропной активностью. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований доказали позитивное влияние БРА на эндотелиальную дисфункцию, функцию тромбоцитов, систему антиоксидантной защиты, ремоделирование левого желудочка, концентрацию мочевой кислоты [5].

Механизм действия БРА представлен на рисунке 2.

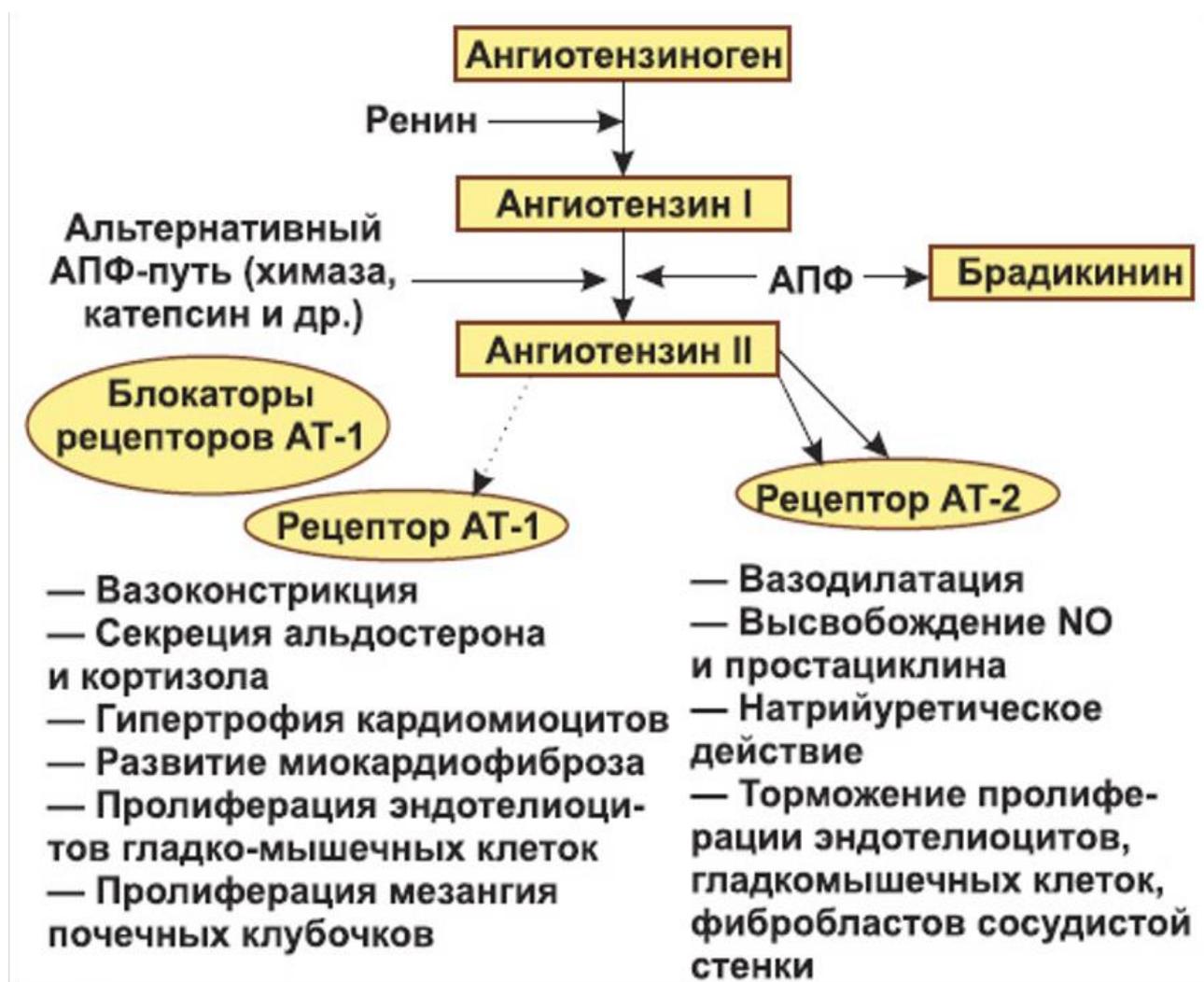


Рисунок 2. Механизм действия БРА

II поколение БРА – это бифункциональные лекарственные ЛС, которые не только блокируют AT1-рецепторы, но и оказывают влияние на PPAR-γ рецепторы (ядерные рецепторы, активируемые пероксисомальными пролифераторами-γ), тем самым участвуя в регуляции внутриклеточного углеводного и липидного обменов и влияя на патогенетические механизмы

нарушения обмена углеводов и липидов. Помимо того, активация PPAR-g-рецепторов оказывает дополнительный антигипертензивный эффект, связанный с небольшой периферической вазодилатацией [21].

БРА не блокируют тканевую активность ККС, которая является одним из компонентов внутреннего каскада конверсии плазминогена в плазмин.

В свою очередь плазмин способствует удалению избытка фибриногена из сосудистого русла.

БРА снижают активность тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза. Антитромбоцитарная активность БРА II поколения связана, с одной стороны, с блокадой рецепторов тромбоцитов, с другой – с благоприятным их влиянием на эндотелий сосудов (антиагрегантные эффекты) и уменьшением внутриклеточной концентрации кальция в тромбоцитах.

БРА II поколения тормозят рост, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, трансформацию моноцитов в пенные клетки, вызывают регресс структурных изменений в артериолах.

БРА улучшают липидный профиль крови через снижение концентрации атерогенных липидов и увеличение холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); снижают толерантность к глюкозе через увеличение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину, что суммарно ведет к снижению вязкости крови.

#### **I поколение БРА:**

Лозартан;

Валсартан;

Ирбесартан;

Кандесартан;

Эпросартан.

#### **II поколение БРА:**

Телмисартан;

Азилсартан.

БРА различаются по своей *аффинности к AT1-рецепторам AT II*.

Классификация БРА в зависимости от химической структуры, характера связи с рецептором, аффинности к AT1 рецепторам.

**Таблица 2. Классификация антагонистов рецепторов ангиотензина II в зависимости от химической структуры, характера связи с рецептором, афинности к АТ1 рецепторам**

Препараты	Химическая группа	Фармакологическая активность	Характер связи с рецептором	Аффинность к АТ1-рецепторам
Лозартан	Бифенилтетразол	Пролекарство (Е3174)	Неконкурентный	19 (3,7)
Валсартан (Нортиван)	Негетероциклическое производное	+	Неконкурентный	2,4
Ирбесартан	Бифенилтетразол	+	Неконкурентный	1,2-4,1
Кандесартан	Бифенилтетразол	Пролекарство (CV11974)	Неконкурентный	0,7-7,4
Телмисартан	Нибифенилтетразол	+	Неконкурентный	1,2
Эпросартан	Нибифенилтетразол-нететразол	+	Конкурентный	1,5

## НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ БРА

Наиболее часто встречаемые неблагоприятные лекарственные реакции:

- Кашель;
- Фотосенсибилизация;
- Гинекомастия;
- Отеки;
- Тромбоцитопения;
- Синдром Стивенса-Джонсона;
- Гиперкалиемия (встречается реже, чем у ИАПФ).

Применение БРА у пациентов с АГ, у которых на предшествующей терапии ИАПФ был зарегистрирован ангионевротический отек, повышает риск возможного его возникновения в 2-17 раз. По данным метаанализа, он достигает 0,11% в год, но даже у этой категории больных составляет менее половины случаев, возникающих при лечении ИАПФ [5].

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БРА

*Абсолютные противопоказания:*

- Двусторонний стеноз почечных артерий;
- Стеноз артерии единственной почки, тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин/м<sup>2</sup>);
- Кардиогенный шок;
- Артериальная гипотензия;
- Тахикардия;
- Выраженный аортальный стеноз;

Выраженный митральный стеноз;  
 Ангионевротический отек в анамнезе;  
 Первичный гиперальдостеронизм;  
 Азотемия;  
 Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л);  
 Беременность;  
 Кормление грудью;  
 Печеночная недостаточность;  
 Угнетение костномозгового кроветворения.

*Относительные противопоказания:*

Женщины, способные к деторождению.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРА

**Таблица 3. Фармакологическая характеристика БРА**

Фармакокинетика АРА							
Вещество	Эпросартан	Лозартан	Вальсартан	Ирбесартан	Кандесартан	Олмесартан	Телмисартан
Пролекарство (активный метаболит), %	нет	да (14)	нет	нет	да	да	нет
Блокада рецепторов	конкурентная	конкурентная	неконкурентная	неконкурентная	неконкурентная	неконкурентная	неконкурентная
Биодоступность, %	13	33	25	60–80	42	26	43
Воздействие пищи, %	нет	минимальное	до 40–50	нет	нет	нет	нет
Максимальная концентрация, ч	1–2	1/3–4	1–2	1,5–2	3–4	1–2	1–5
T <sub>1/2</sub> , ч	5–9	6–9	6–7	11–15	9–29	10–15	9–17
Связывание с белками, %	98	98,7–99,8	95	96	99,8	99	99
Объем распределения, л	13	34/12	16–17	53–93	9,1	17–35	500
Взаимодействие с цитохромом P-450	нет	да	нет	да	да	нет	нет
Выведение (печень/почки), %	61/37	50/43	70/30	80/20	67/33	60/40	98/2
Основная доза, мг	600–800	50–100	80–160	150–300	8–16	10–40	40–80

БРА обладают кардиопротективным эффектом по результатам различных исследований (LIFE) [26], нефропротективным по результатам исследований (IRMA II, IDNT, MARVAL, RENAAL, DETAIL) [26], нейропротективным по результатам исследований (MOSES, ACCESS) [26]; метаболическим эффектом по результатам исследований (VALUE, LIFE, ALPINE, NAVIGATOR) [26].

БРА используют для лечения не только АГ, но и ХСН и нефропатии. Обеспечивая высокую комплаентность пациентов БРА демонстрируют хорошую переносимость как при монотерапии, так и в комбинированном лечении [26]. Результаты клинических исследований БРА у больных, находящихся на разных этапах сердечно-сосудистого и ренального континуумов, определили различия показаний для применения препаратов этой группы. Олмесартан, эпросартан и азилсартан чаще назначают при лечении АГ.

### **Ирбесартан и лозартан**

Ирбесартан и лозартан применяют для профилактики прогрессирования поражения почек у пациентов с СД 2-го типа и диабетической нефропатией. Лозартан показан пациентам с ХСН. Лозартан является препаратом выбора для лечения пациентов с АГ и подагрой или гиперурикемией. Лозартан также используют для профилактики инсульта у пациентов с АГ и ГЛЖ [27].

По данным исследования LIFE больные были рандомизированы в две группы: принимающие 50 мг лозартана и 50 мг атенолола [3]. В нем приняли участие 9193 пациента в возрасте от 55 до 80 лет с диастолическим артериальным давлением (АД) 95-115 мм рт. ст. и/или систолическим АД 160-200 мм рт. ст., а также ГЛЖ. На протяжении 5 лет наблюдения у пациентов, принимавших лозартан, наблюдалось снижение основных сердечно-сосудистых событий на 13% без различий в риске развития ИМ, но с 25% различием в частоте инсультов. Также на фоне терапии лозартаном отмечена более значимая регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка [27].

### **Валсартан**

Снижение частоты СД у больных, получавших БРА для лечения АГ или ХСН, зарегистрировано в исследовании VALUE [28]. Прием валсартана улучшал чувствительность периферических тканей к глюкозе у больных АГ.

### **Кандесартан**

Убедительные свидетельства антидиабетогенного действия БРА также представлены в исследованиях ALPINE, SCOPE, в которых оценивали длительные эффекты кандесартана. Доказано, что препарат способен предотвращать развитие СД (и, возможно, его прогрессирование) [29, 30].

Авторы исследования CROSS также пришли к выводу, что прием кандесартана повышает чувствительность периферических тканей к инсулину.

### **Азилсартан**

Существуют данные о том, что терапия азилсартаном также способна улучшить метаболические показатели, обеспечить противовоспалительное действие у пациентов с АГ и инсулинорезистентностью, несмотря на предшествующую терапию другими БРА [31].

### **Телмисартан**

Телмисартан относится к БРА II поколения и обладает двумя механизмами действия: избирательной блокадой АТ1-рецепторов и частичной активацией PPAR-g-рецепторов, которые играют важную роль в регуляции метаболизма углеводов, процессах атерогенеза.

Назначение телмисартана приводит к уменьшению уровня инсулина в сыворотке и снижению инсулинорезистентности, не затрагивая уровня адипонектина. Таким образом, телмисартан способен улучшать чувствительность к инсулину посредством иных механизмов, кроме непосредственной индукции адипонектина. Так, было продемонстрировано, что в эндотелиальных клетках сосудов телмисартан ингибирует цитокининдуцированную экспрессию генов молекул адгезии блокированием активности транскрипционного фактора NF-kB, независимо от PPAR-g-активации, через АТ1-рецепторы [14].

Уровень альдостерона в плазме крови снижается под действием телмисартана, так как обладает высоким селективным сродством к подтипу АТ1-рецепторов АТ II, при этом не ингибирует ренин плазмы крови и АПФ. Телмисартан уменьшает выраженность гипертрофии миокарда независимо от снижения АД [32, 33]. Телмисартан – для профилактики ССЗ у широкого круга лиц высокого риска с АГ или без нее, в том числе с атеротромботическими сердечно-сосудистыми состояниями (ИБС, инсульт или заболевание периферических артерий в анамнезе) или с СД 2-го типа и сосудистыми осложнениями) [34].

Исследование Н. Yamada – первое рандомизированное клиническое испытание, целью которого было сравнение влияния PPAR-активирующих БРА и других препаратов. Влияние сартанов на течение стабильной ишемической болезни сердца The effect of sartans on the course of stable ischemic heart disease этого класса на уровни адипонектина у пациентов с АГ в сочетании с СД 2. С. Delles с соавт. сообщили, что телмисартан эффективнее повышал уровень адипонектина у пациентов с СД 2 в сравнении с рамиприлом [35].

Возможность телмисартана повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, а также благоприятно влиять на уровень липидов у больных АГ доказана в ряде клинических исследований [36]. Продemonстрировано, что телмисартан сохраняет поглощение лептина мозгом при условии избыточного питания, и тем самым предотвращает резистентность к лептину [37]. Доказано, что у пациентов с дислипидемией БРА, назначенные дополнительно к статинам, снижают риск сердечно-сосудистых событий почти вдвое [38]. В плацебо-контролируемом исследовании 159 больных АГ с атеросклерозом сонных артерий изучена комбинация телмисартана с розувастатином. Результаты свидетельствуют о наличии синергетического эффекта препаратов, проявляющимся снижением воспаления, ассоциированного с атеросклерозом [39].

Таким образом, положительное влияние на углеводный и липидный обмен, а также синергизм эффекта БРА позволяет считать их перспективными препаратами для коморбидных пациентов.

Эффективность БРА в снижении повышенного АД не вызывает сомнений. Благоприятный профиль безопасности и переносимости препаратов способствует формированию высокой комплаентности пациентов и положительно сказывается на результатах лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The relevance of tissue angiotensin- converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data / V. Dzau [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – № 9. – P. 1–20.

2. Остроумова, О.Д. Место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертонии у различных групп пациентов / О.Д. Остроумова, М.Л. Максимов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2010. – № 7. – С. 90–96.

3. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // *J Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1281–1357.

4. Мубаракшина, О.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: выбор препарата в клинической практике с учетом эффективности и безопасности применения / О.А. Мубаракшина [и др.] // *Consilium Medicum.* – 2019. – Т. 21, № 10. – С. 16–19.

5. Метелица, В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В.И. Метелица. – М. : БИНОМ, 2002. – 1536 с.

6. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.

7. Keumerer, D. Non-anion dap metabolic acidosis associatiated with acute on chronic topiramate ov erdose / D. Keumerer // *J Toxicol Clin Toxicol.* – 2002. – Vol. 40, № 5. – P. 691.

8. Элленхорн, М.Дж. Медицинская токсикология. Диагностика и лечение отравлений у человека : в 2 т. : пер. с англ. / М.Дж. Элленхорн. – М. : Медицина, 2003. – Т. 1. – 1048 с.

9. Rapid onset of haemodynamic effects after angiotensin converting enzyme-inhibitor overdose: implications for initial patient triage / C. Lucas [et al.] // *Emerg Med J.* – 2006. – Vol. 23, № 11. – P. 854–857.

10. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System / W.A. Watson [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2005. – Vol. 23, № 5. – P. 589–666.

11. Goldfrank's toxicologic emergencies / ed. by L.R. Goldfrank. – 5th. – NY, 1994. – 1589 p.

12. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.

13. Беленков, Ю.Н. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М., 2002. – 86 с.

14. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group / M. Packer [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 2312–2318.

15. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy / A. Barnett [et al.] // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 351, № 19. – P. 1952–1961.

16. Chronic congestive heart failure / B. Madsen [et al.] // Eur Heart J. – 1994. – Vol. 15. – P. 303–310.

17. Стрюк, Р.И. Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике / Р.И. Стрюк // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 18–21.

18. Отрохова, Е.В. Фозиноприл в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией: проблема оптимального выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента / Е.В. Отрохова // Фарматека. – 2006. – № 20. – С. 28–32.

19. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack / Progress Collaborative Group // Lancet. – 2001. – Vol. 358, № 9287. – P. 1033–1041.

20. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) / K. Swedberg [et al.] // N Engl J Med. – 1992. – Vol. 327, № 10. – P. 678–684.

21. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) Study / J.G.F. Cleland [et al.] // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27, № 19. – P. 2338–2345.

22. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality on morbidity after anterior myocardial infarction: the survival of myocardial infarction:

long term evaluation (SMILE) Study Investigators / E. Ambrosioni [et al.] // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 80–85.

23. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators / M.A. Pfeffer [et al.] // *N Engl J Med.* – 1992. – Vol. 327, № 10. – P. 669–677.

24. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 821–828.

25. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group / L. Kober [et al.] // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 333, № 25. – P. 1670–1676.

26. Козиолова, Н.А. // *Сердце.* – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 285–302.

27. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension / D.B. Matchar [et al.] // *Ann Int Med.* – 2008. – Vol. 148, № 1. – P. 16–29.

28. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases / H.M.A. Abraham [et al.] // *Drug Saf.* – 2015. – Vol. 38, № 1. – P. 33–54.

29. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden efficacy Evaluation (ALPINE) study / L.H. Lindholm [et al.] // *J Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, № 8. – P. 1563–1574.

30. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) / H. Lithell [et al.] // *J Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 875–886.

31. Kurtz, T.W. Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans / T.W. Kurtz, T. Kajiya // *Vasc Health Risk Manag.* – 2012. – Vol. 8. – P. 133–143.

32. Telmisartan improves morphologic and functional changes in both left ventricular myocardium and carotid arterial wall in patients with hypertension: assessment by tissue Doppler imaging and carotid ultrasonography / Y. Mizuguchi [et al.] // *Echocardiography.* – 2010. – Vol. 27, № 7. – P. 864–872.

33. Beneficial effects of telmisartan on left ventricular structure and function in patients with hypertension determined by two-dimensional strain imaging / Y. Mizuguchi [et al.] // *J Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, № 9. – P. 1892–1899.

34. Blood pressure-independent effects of telmisartan on regression of left ventricular mass: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials 2012 / H. Takagi [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 165, № 3. – P. 564–567.

35. Pleiotropic effects of ARB on dyslipidemia / I. Taguchi [et al.] // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2011. – Vol. 9, № 2. – P. 129–135.

36. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome / H. Takagi [et al.] // *J Am Soc Hypertens.* – 2013. – Vol. 7, № 3. – P. 229–235.

37. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study / A.M. Sharma [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2007. – Vol. 6, № 28. – P. 1–8.

38. Effect of telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and metaanalysis / G. Pan [et al.] // *Cardiovasc Ther.* – 2014. – Vol. 32, № 4. – P. 184–188.

39. Ruilope, L.M. Telmisartan for the management of patients at high cardiovascular risk / L.M. Ruilope // *Curr Med Res Opin.* – 2011. – Vol. 27, № 8. – P. 1673–1682.

Учебное издание

**Гальцова Ольга Анатольевна**  
**Захаренко Александр Геннадьевич**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ  
АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И  
БЛОКАТОРОВ АТ1 РЕЦЕПТОРОВ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 09.08.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,5. Уч.- изд. л. 1,19. Тираж 50 экз. Заказ 163.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

**О.А. Гальцова, А.Г. Захаренко**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-  
ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И  
БЛОКАТОРОВ АТ1 РЕЦЕПТОРОВ**

Минск, БелМАПО

2023

ISBN 978-985-584-914-9



9 789855 849149