

УДК 616.12-008.331.1+615.22

# Плейотропні ефекти препаратів, що пригнічують активність ренін-ангіотензинової системи, їх значення для клінічної практики

Т.Д. Залєвська

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ  
Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 2 філії «Центр охорони здоров'я»  
ПАТ «Українська залізниця»

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ренін-ангіотензинова система, ангіотензинперетворювальний фермент, рецептори ангіотензину, артеріальна гіпертензія, органозбережна дія

Ренін-ангіотензинова система (РАС) належить до найважливіших регуляторних систем організму. Порушення її функції виявляються розвитком багатьох патологічних процесів, в основі яких лежать зміни водно-сольового обміну, судинного тону, структури та діяльності серця. Найбільш частим та очевидним виявом цих порушень є зміни функції нирок, підвищення артеріального тиску (АТ) та розвиток артеріальної гіпертензії (АГ). Тому в кардіологічній практиці широко застосовують антигіпертензивні препарати – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II) 1-го типу. Показано, що застосування інгібіторів АПФ у вигляді монотерапії дозволяє досягти цільового рівня АТ у 40–60 % осіб з м'якою або помірною АГ у поєднанні з регресом гіпертрофії міокарда [11]. У пацієнтів із серцевою недостатністю інгібітори АПФ збалансовано знижують перед- та постнавантаження, знижують тиск у правому передсерді, капілярний тиск заклинювання та сприяють збільшенню серцевого викиду на тлі зменшення тиску наповнення лівого шлуночка (ЛШ) [15].

Крім того, інгібітори АПФ широко та ефективно застосовуються в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), серцевою недостатністю та інфарктом міокарда (ІМ), і показано, що найбільша їх ефективність характерна для осіб з високим серцево-судинним ризиком. У низці

досліджень встановлено, що інгібітори АПФ дозволяють зменшити ризик розвитку ІМ та інших кінцевих точок у осіб з тяжким перебігом ішемічної хвороби серця (ІХС), АГ, ЦД 2-го типу приблизно на 8 % на кожний рік лікування [8, 22].

У багатоцентричних дослідженнях CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT-II доведено здатність інгібіторів АПФ суттєво збільшувати тривалість життя та знижувати летальність у осіб із серцевою недостатністю, а в дослідженнях SAVE, AIRE, TRACE додаткове введення інгібіторів АПФ у стандартну терапію в осіб з ІМ супроводжувалося зменшенням ризику розвитку серцевої недостатності, запобігало ремоделюванню серця, зменшувало летальність на 20 % та збільшувало тривалість життя.

У дослідженні HOPE, в яке були залучені 9297 пацієнтів з наявністю в анамнезі інсульту, атеросклерозу вінцевих артерій, периферійного судинного ураження, ЦД 2-го типу та інших чинників ризику (АГ, дисліпідемії, мікроальбумінурії) застосування раміприлу (10 мг/добу) протягом 4,5 року супроводжувалося зменшенням частоти розвитку кінцевих точок у вигляді ІМ, серцевої смерті та інсульту на 22 % порівняно з плацебо. Значно знизився також ризик розвитку нових випадків ЦД 2-го типу, гострої серцевої смерті, необхідності проведення реваскуляризації. Незважаючи на те, що зниження систолічного АТ у цьому дослідженні було в межах 2–3 мм рт. ст.,

серцево-судинна летальність зменшилася на 25 %, ризик розвитку інсульту – на 32 %, серцевої недостатності – на 22 %, ІМ – на 20 %, частота розвитку первинної комpositивної точки – на 22 %. Застосування інгібіторів АПФ у осіб з АГ та ІХС поєднувалося також зі зменшенням частоти розвитку нових випадків ЦД 2-го типу [19].

У низці досліджень отримано дані, які свідчать про те, що інгібітори АПФ характеризуються багатогранною активністю, і їх кардіопротекторні властивості не обмежуються антигіпертензивною дією. Так, у дослідженні HOPE захисний ефект раміприлу був значно більшим, ніж очікуваний помірний гіпотензивний ефект, і між ступенем зменшення систолічного та діастолічного АТ і зниженням серцево-судинного ризику не виявлено статистично значущої залежності.

Останнім часом у низці клінічних досліджень показано, що зменшення АТ у осіб зі стабільною стенокардією не є передумовою для зменшення частоти кардіальних явищ, і застосування блокаторів кальцієвих каналів супроводжувалося значно меншою кардіопротекторною дією порівняно з інгібіторами АПФ при однаковому антигіпертензивному ефекті [15].

У низці масштабних досліджень, в яких більше половини пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком не мали АГ (SOLVD, HOPE, EUROPA), застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося статистично значущим зменшенням смертності від серцево-судинних причин (ІМ, інсульту). Ці дані підтверджують неповну залежність кардіопротекторного ефекту інгібіторів АПФ від їх антигіпертензивної дії.

Багатогранність дії інгібіторів РАС показана також в експериментальних дослідженнях. Так, у щурів зі спонтанною гіпертензією при дослідженні ефекту різних антигіпертензивних препаратів показано, що тільки інгібітори АПФ та БРА II зберігали функцію ендотелію, запобігали виникненню гіпертрофії міокарда та стінки судин, тоді як  $\beta$ -адреноблокатори атенолол та карведилол не мали подібної дії, незалежно від ступеня вираження антигіпертензивного ефекту.

Інгібітори АПФ сприяють також нормалізації перфузійного тиску в ниркових судинах, екскреції натрію та води, попереджають розвиток і прогресування протеїнурії. Частково дія інгібіторів АПФ пов'язана з попередженням деградації брадикініну, що супроводжується зростанням продукції оксиду азоту, простагліцину та простагландину  $E_2$ . Ці ефекти значною мірою

визначають вазодилаторну, антитромботичну, антиатерогенну та антипроліферативну дію інгібіторів АПФ [15].

Результати значної кількості рандомізованих досліджень свідчать про те, що інгібітори АПФ значно поліпшують наслідки ІХС у різних групах пацієнтів, як при первинній, так і при вторинній профілактиці, в осіб з наявністю та відсутністю дисфункції ЛШ, з АГ та без неї. Виражена терапевтична дія інгібіторів АПФ показана в осіб з ІМ, ускладненим серцевою недостатністю або дисфункцією ЛШ, і цей ефект виявлявся зменшенням частоти летальних наслідків на 27 % та ризику повторного розвитку ІМ на 25 % [5].

Неодноразово показано, що блокатори РАС мають виражену ренопротекторну дію при ЦД 2-го типу, проте цей ефект також не може бути повністю зумовлений антигіпертензивною дією препаратів.

У метааналізі, проведеному в 2003 р., який охопив результати 5 основних трайлів (HOPE, EUROPA, INVEST, ACTION і CAMELOT), показано, що інгібітори АПФ були ефективнішими порівняно з блокаторами кальцієвих каналів у запобіганні ІХС, але дещо менш ефективними щодо ризику розвитку інсульту [23]. Водночас у дослідженні CAPPP (Captopril Prevention Project) каптоприл не був ефективнішим порівняно з традиційною терапією. Відсутність значного ефекту пояснювали тим, що в умовах застосування інгібіторів АПФ активуються альтернативні шляхи утворення реніну, ангіотензину I (A I) та ангіотензину II (A II), тоді як БРА II 1-го типу більш повно запобігають розвитку побічних ефектів активації РАС [10].

Результати досліджень останніх років свідчили про наявність не тільки циркулюючої, а й локальних тканинних РАС, які відіграють не менш значну роль. Встановлено, що розвиток нефропатії та морфофункціональних змін клубочків у вигляді експансії мезангіального матриксу та гіпертрофії мезангіальних клітин значною мірою зумовлений гіперактивацією локальної ниркової РАС з посиленням авто- та паракринної дії А II, що продукується локально. Особливо значущим є той факт, що активність тканинних РАС значно менше залежить від застосування її інгібіторів. У зв'язку з цим, незважаючи на вже неодноразово встановлену здатність інгібіторів АПФ зменшувати концентрацію циркулюючого А II, секрецію вазопресину та альдостерону, активність симпатичних нервів, питання ефективності їх впливу на

локальні РАС та на тканинну концентрацію її медіаторів і на сьогодні залишається суперечливим.

В експериментальних дослідженнях показано, що при хронічній серцевій недостатності інгібітори АПФ з різною спорідненістю до локальних РАС чинять різний ефект на рівень її активності, і на щурах інгібітори АПФ з високою тканинною спорідненістю більшою мірою запобігали гіпертрофії міокарда [26].

Одним із інгібіторів АПФ, що має підвищену ліпофільність, а отже більшу тривалість дії, здатність проникати в тканини і впливати на локальні РАС, є периндоприл (синтезований у 1982 р.). У 2005 р. периндоприл був рекомендований для вторинної профілактики кардіальних явищ у осіб з ІХС, в основі чого лежать дані про його здатність відновлювати функціональні властивості ендотелію. Показано, що застосування периндоприлу в осіб з ІХС сприяє зменшенню вмісту А II в ендотелії та в адвенциї на 70 %, в плазмі крові – на 57 % [1].

Завдяки підвищеній спорідненості з локальними РАС, периндоприл ефективно запобігає прогресуванню і сприяє регресу ремоделювання судинної стінки, гіпертрофії міокарда та склеротичного ураження нирок. Цей ефект особливо значний за наявності ЦД 2-го типу та не залежить від антигіпертензивної дії препарату. Встановлено, що застосування периндоприлу приводить до регресу судинного ремоделювання зі зростанням діаметра дрібних артерій.

До особливостей дії периндоприлу належить також його підвищена здатність запобігати деградації брадикініну, що є одним з найважливіших чинників захисної дії інгібіторів АПФ і виявляється відновленням функції ендотелію та чутливості до інсуліну [12]. Для периндоприлу більшою мірою, ніж для інших інгібіторів АПФ, характерна підвищена здатність зменшувати вміст фібриногену в плазмі крові, експресію тканинного активатора плазміногену та відновлювати фібринолітичний потенціал крові, знижений в умовах активації РАС [7].

До особливостей короточасного застосування інгібіторів АПФ належить зменшення концентрації А II та альдостерону в крові, проте при тривалому їх застосуванні цей ефект у багатьох випадках мав транзиторий характер. Приблизно в 1/3 пацієнтів рівень А II після початкового зниження підвищувався в поєднанні з відновленням клінічної симптоматики, що визначається як «вислизання» АПФ. Вважають, що відсутність

тривалого ефекту препаратів цього класу значною мірою може бути пов'язана як з недостатністю дозування та неповною блокадою АПФ, так і, перш за все, з активацією альтернативних шляхів утворення А II [25].

На підтвердження цього встановлено, що одним із найважливіших побічних ефектів інгібіторів АПФ є значне, майже 15-разове зростання активності реніну плазми з подальшим зростанням продукції А I та поступовою активацією альтернативних шляхів утворення А II. Пов'язано це, насамперед, зі зменшенням вмісту в плазмі А II, який є потужним інгібітором секреції реніну.

Ці положення стали основою для розробки нового підходу до пригнічення РАС, що базується на блокаді рецепторів А II. Встановлено, що основною перевагою БРА II 1-го типу є більш повне пригнічення активності РАС, крім того, їх застосування краще переноситься хворими.

Епоха БРА II почалася у 1990 р. з розробки та випробування лозартану. Уже на перших етапах дослідження показано, що його застосування супроводжується зростанням концентрації А II, що обумовило посилену активацію рецепторів 2-го типу та розвиток захисного ефекту через систему «брадикінін – оксид азоту». Водночас прямиї ефект А II був повністю заблокований.

На теперішній час БРА II 1-го типу, зокрема валсартан, є альтернативною стратегією лікування АГ, яка спрямована на низку чинників ІХС, крім АТ, що зумовлюють ремоделювання серця та судин, ушкодження нирок. У вигляді монотерапії БРА II 1-го типу дозволяли досягти антигіпертензивного ефекту в 40–60 % пацієнтів з м'якою та помірною АГ у поєднанні зі значним відновленням еластичних властивостей стінки артеріальних судин [21].

У низці досліджень застосування БРА II 1-го типу в лікуванні АГ виявилось високоефективним і характеризувалося меншою частотою побічних ефектів, ніж використання інгібіторів АПФ. Особливо висока ефективність характеризувала застосування БРА II 1-го типу в лікуванні хворих із серцевою недостатністю та перенесеним ІМ. У хворих з хірургічною ревазуляризацією серця застосування кандесартану протягом 24 міс супроводжувалося статистично значущим зменшенням частоти розвитку композитної кардіальної кінцевої точки, незалежно від впливу на АТ [14].

Проте при стабільному перебігу ІХС застосування БРА II 1-го типу в низці досліджень харак-

теризувалося дещо меншою ефективністю, ніж інгібіторів АПФ, що більшість дослідників пов'язує зі здатністю останніх блокувати деградацію брадикініну [3].

Визначення кардіопротекторної ефективності БРА II 1-го типу було проведено у багаточетровому дослідженні VALUE за участю 15 245 пацієнтів з АГ віком понад 50 років з високим ризиком розвитку серцево-судинних явищ. Усіх досліджуваних рандомізовано розподілили на групи: лікування блокатором кальцієвих каналів амлодипіном або валсартаном. Тривалість лікування становила у середньому 4,2 року.

Відзначено антигіпертензивний ефект при обох режимах лікування, проте незначно більш виражений при застосуванні амлодипіну. Водночас ризик розвитку первинної комpositної кінцевої точки (серцево-судинна та загальна смертність) був практично однаковим, її розвиток спостерігався у 810 (10,6 %) пацієнтів у групі валсартану та у 789 (10,4 %) – у групі амлодипіну [12].

У дослідженні LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) застосування БРА II 1-го типу валсартану супроводжувалося значним зниженням АТ у перший рік та менш значним – у другий. Проте маса ЛШ зменшувалася і у другий рік застосування препарату непропорційно виражено відносно АТ. Паралельно зменшувався ступінь вираження альбумінурії, що свідчило про відновлення функції нирок [18].

У осіб з атеросклерозом застосування БРА II 1-го типу приводило до зниження активності запалення та нормалізації функції ендотелію, чинило також органозбережну дію, сприяло регресу ремоделювання серця та судинної стінки, зменшувало частоту розвитку кінцевих точок та нових випадків ЦД 2-го типу [13].

Теоретично інгібітори АПФ тільки частково запобігають утворенню А II з А I, що може здійснюватися альтернативними шляхами за участю хімази та катепсинів, і тому блокада рецепторів А II 1-го типу повинна мати більш виражений ефект. Проте БРА II 1-го типу запобігають накопиченню брадикініну, який може чинити позитивний ефект при серцевій недостатності. З іншого боку, брадикінін стимулює вивільнення норадреналіну із симпатичних закінчень у ішемізованому міокарді з пошкоджувальним ефектом. Разом з тим, у осіб із серцевою недостатністю та непереносністю інгібіторів АПФ БРА II 1-го типу є препаратами вибору [4].

Хоча в кардіологічній практиці інгібітори АПФ застосовують уже тривалий час, їх терапевтич-

ний потенціал обмежений тим, що вони усувають не тільки негативні ефекти активації рецепторів А II 1-го типу, а й захисну дію активації рецепторів II типу. Водночас селективні БРА II 1-го типу зберігають і навіть посилюють позитивні ефекти активації рецепторів А II, оскільки приводять до зростання секреції А II.

Встановлено, що особливою якістю активації рецепторів А II є їх нормалізаційна дія на метаболізм, зокрема – на чутливість до інсуліну, а також відсутність активації симпатичної нервової системи. Ці ефекти поєднуються з вираженою кардіопротекцією, регресом ремоделювання серця і судин, зменшенням жорсткості стінки артерій та підвищенням її розтяжності, усуненням дисфункції ендотелію.

Результати останніх досліджень свідчать про те, що ряд БРА II 1-го типу (телмісартан, ірбесартан) володіють також частковою агоністичною активністю щодо так званих рецепторів активації проліферації пероксисом (PPAR $\gamma$ ) адипоцитів, що приводить до зростання експресії генів-мішеней PPAR $\gamma$ , перш за все гена адипонектину. Вважають, що за рахунок цього здійснюється інсулінсенситизувальна та протизапальна дія БРА II 1-го типу [6].

Тому, на думку багатьох дослідників, телмісартан – представник 5-го покоління БРА II 1-го типу – відповідає всім вимогам, які висуваються до «ідеального антигіпертензивного засобу», оскільки нормалізує не тільки на АТ, а й метаболічний статус і має прямий захисний ефект на органи-мішені [17].

Хоча теоретично подвійна блокада PАС (інгібітори АПФ та БРА II 1-го типу) повинна бути більш ефективною, ніж монотерапія, результати низки багатоцентрових досліджень не підтвердили це припущення. Показано, що поєднання препаратів цих класів супроводжувалося поліпшенням серцево-судинних та реальних наслідків тільки при хронічній серцевій недостатності [2], тоді як в інших випадках комбінація інгібіторів АПФ та БРА II 1-го типу не мала додаткової позитивної дії на наслідки порівняно з монотерапією і навіть підвищувала ризик розвитку гіперкаліємії, гіпотензії та ниркової дисфункції. Відсутність очікуваного результату пояснювали «вислизанням» альдостерону та компенсаторною активацією продукції реніну [24].

У дослідженні, проведеному за участю 933 пацієнтів похилого віку з АГ, порівнювали ефективність інгібіторів АПФ та БРА II 1-го типу в попе-

редженні композитної кінцевої точки – як первинної (кардіальна смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт), так і вторинної (нестабільна стенокардія, фібриляція передсердь, транзиторні цереброваскулярні явища). Протягом 24 міс спостереження ризик розвитку первинної кінцевої точки був статистично значуще вищим у осіб, що отримували БРА II 1-го типу (відношення ризиків 2,124), в той час як при визначенні вторинної кінцевої точки статистично значущої різниці не зареєстровано. Отримані дані розглядали як підтвердження вищої ефективності інгібіторів АПФ щодо зниження ризику кардіо- та цереброваскулярної детальності в осіб похилого віку з АГ [16].

Це положення повністю відповідає сучасним уявленням про особливості дії інгібіторів АПФ, які впливають як на циркулюючу, так і на локальні РАС. Їх застосування супроводжується не тільки зниженням АТ, а й регресом або запобіганням функціональному та структурному ремоделюванню органів-мішеней, перш за все – серця, судинної стінки, нирок. Водночас БРА II 1-го типу впливають на активність циркулюючої РАС зі зниженням АТ і менш ефективні в попередженні ефектів активації тканинних РАС. Тому їх дія виявляється, перш за все, зниженням ризику розвитку інсультів, які більшою мірою пов'язані з наявністю підвищеного АТ, і менше – попередженням серцевої та ниркової патології [20].

Проте, незважаючи на застосування найсучасніших принципів терапії та комбінації антигіпертензивних препаратів, до останнього часу досягнення цільового рівня АТ при антигіпертензивній терапії в цілому в популяції реєструють тільки у 64–84 % пацієнтів. У осіб з ізольованою систолічною гіпертензією цей ефект відзначають не більше ніж у 50 % випадків і ще менше – в пацієнтів із супутніми ЦД 2-го типу або нефропатією, у яких цільовим є рівень АТ у межах 130/80 мм рт. ст. [9]. Ще більш складною є задача тривалої стабілізації АТ на цільовому рівні.

Крім того, в настановах Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства з гіпертензії 2007 р. вказується, що завданням антигіпертензивної терапії є не тільки нормалізація АТ, а її поєднання з усуненням метаболічних порушень, супутніх чинників серцево-судинного ризику та ураження органів-мішеней [17].

Останнім часом не викликає сумнівів той факт, що значущість АГ як чинника серцево-судинного ризику визначається не стільки підвищенням рівня АТ, скільки поєднанням АГ з метаболічними порушеннями, розвитком запале-

ння та оксидантного стресу. Показано, що пацієнти з цим поєднанням характеризуються значно більш вираженим ураженням органів-мішеней, ніж пацієнти з ізольованою АГ. Через це і сьогодні не зупиняються дебати щодо того, чи пов'язаний кардіопротекторний ефект інгібіторів АПФ та БРА II 1-го типу з їх антигіпертензивною дією, чи він зумовлений пригніченням інших механізмів РАС.

*Конфлікту інтересів немає.*

## Література

1. Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study PERTINENT // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 73. – P. 237–246.
2. Dagenais G.R., Pogue G., Fox K. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of these trials // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 581–588.
3. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
4. Farquharson C.A., Struthers A.D. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy // *Clin. Sci. (London).* – 2002. – Vol. 103. – P. 425–431.
5. Ferrario C.M. Role of angiotensin II in cardiovascular disease – therapeutic implications of more than a century of research // *JRAAS.* – 2006. – Vol. 7. – P. 3–14.
6. Ferrario C.M. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1–7): an evolving story in cardiovascular regulation // *Hypertens.* – 2006. – Vol. 47. – P. 515–521.
7. Fogart R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15. – P. 316–320.
8. Fox C.S., Massaro J.M., Schlett C.L. et al. Periaortic fat deposition is associated with peripheral arterial disease. The Framingham Heart Study // *Circulation: Cardiovascular Imaging.* – 2010. – Vol. 3. – P. 515–519.
9. Grassi G., Quarti-Trevano F., Mancia G. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension // *JRAAS.* – 2008. – Vol. 9. – P. 66–74.
10. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
11. Ibrahim M.M. RAS inhibition in hypertension // *J. Hum. Hypertens.* – 2006. – Vol. 20. – P. 101–108.
12. Julius S. Effectiveness of perindopril in hypertension // *Perindopril: a major contribution to the prevention and treatment of cardiovascular diseases* / Ed. R. Ferrari, K.M. Fox. – 2008. – P. 15–30.
13. Koh K.K., Ahn J.Y., Han S.H. et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 905–910.
14. Kondo J., Sone T., Suboi H. et al. Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 146. – P. 1022–1027.
15. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al., for the Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* 2004. – Vol. 25. – P. 1454–1470.
16. Ma C., Cao J., Lu X-C. et al. Cardiovascular and cerebrovas-

cular outcomes in elderly hypertensive patients treated with either ARB or ACEI // *J. Geriatric. Cardiol.*– 2012.– Vol. 9.– P. 252–257.

17. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // *J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 25.– P. 1105–1187.

18. Muirhead N., Feagan B.F., Mahon J. The effects of valsartan and capropril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled trial // *Cur. Therap. Res.*– 2000.– Vol. 60.– P. 650–660.

19. [PEACE] The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.*– 2004.– Vol. 35.– P. 2058–2068.

20. Ruschitzka F., Taddei S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: first-line agents in cardiovascular protection? // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 1996–1998.

21. Shargorodsky M., Leibovitz E., Lubimov L. et al. Prolonged treatment with the AT1 receptor blocker, valsartan, increases small and large artery compliance in uncomplicated essential hyperten-

sion // *Am. J. Hypertens.*– 2002.– Vol. 15.– P. 1087–1091.

22. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // *Lancet.*– 2003.– Vol. 362.– P. 1527–1535.

23. Verdecchia P., Beboldi G., Angeli F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention // *Hypertens.*– 2005.– Vol. 46.– P. 386–392.

24. Verma S., Gupta M., Holmes D.T. et al. Plasma renin activity predicts cardiovascular mortality in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32.– P. 2135–2142.

25. Vittorio T.J., Ahuja K., Kasper M. et al. Comparison of high-versus low-tissue affinity ACE-inhibitor treatment on circulating aldosterone levels in patients with chronic heart failure // *JRAAS.*– 2007.– Vol. 8.– P. 200–204.

26. Zheng Z., Shi H., Jia J., Dong Li et al. A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension // *JRAAS.*– 2011.– Vol. 12.– P. 102–112.

Надійшла 05.04.2017 р.

## **Плейотропные эффекты препаратов, угнетающих активность ренин-ангиотензиновой системы, их значимость для клинической практики**

Т.Д. Залевская

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев*

*Киевская клиническая больница на железнодорожном транспорте № 2 филиала «Центр охраны здоровья»*

*ПАТ «Украинская железная дорога»*

В последние годы широкое распространение в клинической практике приобрели препараты антагонисты ренин-ангиотензиновой системы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа. Основным показанием для их применения остается артериальная гипертензия, хотя во многих крупных клинических исследованиях показано органосберегающее действие этих препаратов. Оно проявляется эффективным предупреждением прогрессирования и даже частичным регрессом поражения органов-мишеней с выраженным кардио-, ангио- и ренопротекторным действием, которое определяется не только их антигипертензивным действием. Это послужило основанием для применения данной группы препаратов у больных с перенесенным инфарктом миокарда, при наличии кардиосклероза и сердечной недостаточности. Многогранность их действия проявляется также способностью нормализовать метаболические сдвиги, особенно нарушения обмена липидов и глюкозы, предупреждать развитие и прогрессирование сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. Проведенный анализ данных современной литературы был посвящен не только описанию эффектов антагонистов ренин-ангиотензиновой системы, но и изложению представлений о механизмах преютропного действия, лежащих в основе терапевтического эффекта этих препаратов.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензиновая система, ангиотензинпревращающий фермент, рецепторы ангиотензина, артериальная гипертензия, органосберегающее действие.

## **Pleiotropic effects of drugs suppressing renin-angiotensin system activity, their importance for clinical practice**

T.D. Zalevska

*O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

*Kyiv Railway Clinical Hospital N 2 of the Filial Agency of JSC Ukrzaliznytsia «Health Centre», Ukraine*

Renin-angiotensin system (RAS) antagonists (angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers) are now widely used in the clinical practice. Though arterial hypertension remains the most important indication for these drugs, many major clinical studies showed their organ protecting properties which are not completely dependent on antihypertensive action. They manifest with effective preventing of progressing and even partial regression of target organ damage with pronounced cardio-, angio- and renoprotective action. This served a basis for usage of RAS antagonists in patients after myocardial infarction, at the presence of cardiosclerosis and heart failure. Multidirected action of these drugs is manifested also by their ability to improve metabolic disturbances, especially changes of lipid and glucose metabolism, by prevention of the development and progression of type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. Analysis of the contemporary literature is devoted not only to the description of the RAS antagonists effects but also to the mechanisms of their pleiotropic action which are basis for their therapeutic effects.

**Key words:** renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme, angiotensin receptors, arterial hypertension, organ protecting action.