

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Лазарева И.А., Цепелев В.Ю., Яковлева Д.Р.

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», Курск, e-mail: kurskmed@mail.ru*

Особенностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является регулирование водно-электролитного обмена в организме. Оптимальное функционирование системы обеспечивает нормальное для конкретного организма формирование показателей артериального давления (АД). Основным структурным звеном, отражающим функцию РААС, является ангиотензин-2. При повышении выработки данного пептида наблюдаются вазоконстрикция и повышение концентрации альдостерона, что впоследствии приводит к развитию артериальной гипертензии. Для лечения большинства патологических состояний необходимы препараты, снижающие синтез ангиотензина-2, в частности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). В настоящее время используется ряд современных препаратов, принадлежащих к данной группе и обладающих протективными свойствами в отношении сердца, нервной ткани и почек. Препараты, входящие в группу ингибиторов АПФ, делятся на 2 группы. Препараты первой группы подвергаются метаболическим процессам в печени, а второй – в почках. Это позволяет назначать их при поражении одного из органов. Особенностью большинства ингибиторов АПФ является развитие ряда нежелательных эффектов, одним из которых является сухой кашель. В связи с этим возникает необходимость в изменении химической структуры имеющихся веществ с целью появления новых ингибиторов АПФ, которые будут вызывать нежелательные реакции в меньшей степени.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); ренин-ангиотензин-альдостероновая система; периндоприл; лизиноприл; трандолаприл; идраприл; фозинаприл; квинаприл.

## CURRENT TRENDS IN THE USE OF ACE INHIBITORS IN MEDICAL PRACTICE

Lazareva I.A., Tsepelev V.Yu., Yakovleva D.R.

*Federal State Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Kursk, e-mail: kurskmed@mail.ru*

A feature of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the regulation of water-electrolyte metabolism in the body. The optimal functioning of the system ensures the normal formation of blood pressure levels for a particular organism. The main structural element reflecting the function of RAAS is angiotensin-2. With an increase in the production of this peptide, vasoconstriction and an increase in the concentration of aldosterone are observed, which subsequently leads to the development of arterial hypertension. For the treatment of many pathological conditions, drugs that reduce the synthesis of angiotensin-2, in particular, ACE inhibitors, are necessary. Currently, a number of modern drugs belonging to this group are used so often because of their protective properties towards the heart, nervous tissue and kidneys. The drugs included in the ACE inhibitor group is divided into 2 subgroups, one of which undergoes metabolic processes in the liver, and the other one effects kidneys. This allows you to assign them when one is affected.

Keywords: ACE inhibitors; renin-angiotensin-aldosterone system; perindopril; lisinopril;trandolapril; idrapril; fosinopril; quinopril

Препаратами первой линии терапии артериальной гипертензии являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Препараты данной группы появились сравнительно недавно, но за счет уникального действия на организм пользуются большой популярностью у врачей-терапевтов. Данные лекарственные средства имеют разные пути элиминации, что позволяет назначать их пациентам, страдающим заболеваниями как почек, так и печени. Основная функция данных лекарственных средств заключается в блокировании превращения ангиотензина-2 из ангиотензина-1 за счет торможения активности

ангиотензинпревращающего фермента. Результатом применения препаратов группы ингибиторов АПФ является снижение показателей артериального давления (АД) [1].

Цель исследования - проанализировать особенности действия, применения, фармакодинамики и фармакокинетики современных ингибиторов АПФ.

### **Материалы и методы исследования**

Был проведен литературный обзор научных трудов за последние 10 лет. Для написания научного материала были использованы статьи платформы PubMed, содержащие данные, отвечающие современным вопросам фармакологических особенностей применения некоторых ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

### **Устройство РААС**

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – важнейший структурный элемент организма человека, обладающий способностью регуляции водного обмена. Активация РААС обеспечивается каскадом реакций в печени, клетки которой вырабатывают ряд белков, необходимых для нормального функционирования организма, в том числе и ангиотензиноген. В то же время за счет клеток юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) почек в стенках артериол почечных клубочков происходит выработка ренина, который взаимодействует с ангиотензиногеном. Результатом данной реакции является образование ангиотензина-1, который не оказывает гипертензивного эффекта, однако под действием ангиотензинпревращающего фермента переходит в ангиотензин-2. Ангиотензин-2 влияет на ангиотензиновые рецепторы, расположенные в эндотелии сосудов, вызывая повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и подъем артериального давления. При действии на одноименные рецепторы надпочечников наблюдается повышение синтеза альдостерона, что приводит к задержке ионов Na и воды, и происходит повышение артериального давления. Механизм действия ингибиторов АПФ заключается в снижении активности ангиотензинпревращающего фермента, что в конечном итоге приводит к вазодилатации и падению АД. Препараты данной группы оказывают протективное действие на сердечно-сосудистую систему и почки путем снижения объема белков внеклеточного матрикса и замедления выработки альдостерона. Преимуществом назначения таких препаратов является частичное их проникновение в центральную нервную систему (ЦНС), что в дальнейшем приведет к небольшому снижению тонуса симпатической иннервации и отсутствию явления ортостатической гипотензии.

### **Классификация ингибиторов АПФ**

– по продолжительности действия: короткого действия (8–12 часов) – каптоприл; средней длительности действия (12–24 часа) – эналаприл; длительного действия (24–48 часов) – лизиноприл, периндоприл, фозиноприл, трандолаприл;

– по поколениям: I поколение (препараты, содержащие сульфаниламидную группу) – каптоприл; II поколение (препараты, содержащие карбоксиалкильную группу) – эналаприл, лизиноприл; III поколение (препараты, содержащие фосфонильную группу) – фозиноприл; IV поколение (препараты, содержащие гидроксаминую группу) – идраприл;

– по активности: активные лекарственные формы – каптоприл, лизиноприл; пролекарства – эналаприл, фозиноприл.

В настоящее время синтезировано более 50 препаратов, собранных в классификации по поколениям, по активности, а также времени действия.

### **Особенности использования ингибиторов АПФ**

Широкое распространение получила комбинированная терапия, в связи с этим создаются препараты, содержащие ингибитор АПФ и другое лекарственное средство. С одной точки зрения, использование фиксированных комбинаций положительно влияет на пациентов, так как у большинства возникает трудность контроля приема большого количества лекарственных средств и употребления их внутрь. Однако, несмотря на быстрые темпы развития и внедрения комбинированных лекарственных средств, возникает сложность режима дозирования таких препаратов пациентам [2, 3].

Для того чтобы определить, какой вариант терапии приведет к развитию осложнений, Yaru Zhang и Dandan He провели исследование при участии 42 319 пациентов. Результатом исследования выступили данные, отражающие, что монотерапия ингибиторами АПФ снижала риск возникновения почечных и сердечно-сосудистых осложнений, а также процент смертности [4, 5, 6].

Не менее важным считается вопрос о кратности назначения препаратов группы ингибиторов АПФ. Как оказалось, применение ингибиторов АПФ 2 раза в день не влияет на развитие осложнений. Такой способ применения способствует более выраженному снижению АД. К тому же у пациентов, приближающихся к целевым показателям уровня АД, такой вариант назначения препарата поможет отсрочить назначение антигипертензивного средства из другой фармакологической группы, в результате чего минимизируется риск развития нежелательных эффектов и явления полипрагмазии [6].

Наиболее часто назначаемыми препаратами являются фозиноприл, лизиноприл, квинаприл, периндоприл и трандолаприл, так как риск развития нежелательных эффектов при приеме данных лекарственных средств ниже по сравнению с остальными препаратами группы ингибиторов АПФ. Каждое приведенное вещество обладает уникальными фармакокинетическими показателями.

### **Фозиноприл**

По структуре фозиноприл отличается от других ингибиторов АПФ наличием ионов фтора. Препарат является пролекарством, медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), обладает низкой биодоступностью. Под действием ферментов печени переходит в активную форму – фозиноприлат. Основной лекарственной формой являются таблетки. Препарат противопоказан при беременности, почечной недостаточности, сахарном диабете. В случае нарушения режима дозирования или при повышенной сенсibilизации к препарату возможны нарушение равновесия, парестезии, ортостатическая гипотензия, шок, различные нарушения проводимости и ритма. Тератогенный эффект препарата проявляется нарушением развития почек плода, гипоплазией костей и легких.

Существует теория, что ингибиторы АПФ обладают в некоторой степени нефропротективным эффектом. Для подтверждения или опровержения данного предположения проводилось исследование с участием крыс Otsuka Long-Evans Tokushima (OLETF) и Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO). Животные были разделены на три группы и помещены в одинаковые условия окружающей среды следующим образом: в первую группу (или контрольную) входили крысы LETO, не страдающие сахарным диабетом (СД) 2-го типа и получавшие дистиллированную воду, во вторую – крысы OLETF, страдающие СД 2-го типа и тоже получавшие дистиллированную воду, в третью – крысы OLETF, получавшие фозиноприл в дозировке 0,833 мг/кг в день. Спустя 24 недели 10 крыс из первой группы и 7 из двух других подвергли эвтаназии с целью гистопатологического исследования структур почки, а точнее, степени их поражения и определения уровня белка в моче. Через 20 недель процедуру эвтаназии повторили с таким же количеством животных. Результатом исследования послужили данные гистологической картины почечных структур. Крысы, относящиеся к третьей группе, были подвержены поражению клубочков в меньшей степени [7, 8].

### **Идраприл**

Идраприл характеризуется отсутствием в его структуре циклической аминокислоты и наличием гидроксаминовой группы вместо сульфгидрильной или карбоксильной групп. Таким образом, за счет уникального строения лекарственное средство обладает такой же мощностью действия, как каптоприл, но и также большей длительностью действия. Для изучения влияния идраприла на изменение показателей АД и риск развития нежелательных эффектов было проведено исследование в Inveresk Clinical Research (ICR) в Эдинбурге. Участниками исследования выступили 6 добровольцев, прошедших ряд физических и лабораторных исследований. Каждому пациенту в течение 5 дней назначался идраприл кальция в дозировке от 100 до 400 мг 2 раза в сутки. Ежедневно до приема лекарственного средства и через 2, 4, 6 и 12 часов пациентам проводились измерения показателей АД,

электрокардиографическое исследование, забор крови и сбор мочи за 12 часов до начала первого приема идроприла и через 12–36 часов после. Расчет статистических показателей проводился с помощью программы CricketGraphprogram (Cricket Software, Пенсильвания, США) на компьютерах Macintosh. После 5 дней терапии идроприлом кальция и сравнения корреляционных показателей были сделаны выводы, что исследуемый препарат вызывает снижение АД и не обладает способностью вызывать ряд нежелательных эффектов [9].

### **Лизиноприл**

Лизиноприл по химической структуре аналогичен эналаприлу и является препаратом длительного действия. Биодоступность препарата составляет около 30%, а время накопления максимальной концентрации – 6 часов, однако снижение концентрации лизиноприла в крови происходит спустя 12 часов. Препарат данной группы назначается при артериальной гипертензии, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности и диабетической нефропатии. При нарушении режима дозирования возможно развитие тахикардии, явлений ортостатической гипотензии и нарушений сердечного ритма. Препарат данной группы необходимо применять с осторожностью пожилым и лицам, страдающим нарушениями функционирования почек. Лизиноприл противопоказан детям до 18 лет, а также беременным и кормящим женщинам [10, 11].

Некоторые ингибиторы АПФ способны смягчать явление кардиотоксичности противоопухолевых препаратов моноклональных антител. Для изучения механизмов такого эффекта проводилось исследование SCUSF 0806, в котором приняли участие 468 женщин с HER2-положительным раком молочной железы, получавших трастзумаб в течение 12 месяцев. Пациенты были разделены на 2 группы: первая группа получала 10 мг/сут лизиноприла, вторая – 10 мг/сут бета-2-адреноблокатора – карведилола. Наблюдение проводилось в течение года после завершения терапии трастзумабом. Эффект кардиотоксичности противоопухолевых препаратов моноклональных антител заключается в снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), в случае ее снижения до 50% и менее необходим перерыв терапии трастзумабом, поэтому для стабилизации данного показателя назначались карведилол и лизиноприл. Анализ данных, необходимых для проведения исследования, проводился с помощью программного обеспечения PC SAS версии 9.3. Результатом исследования послужили показатели, отражающие снижение кардиотоксического влияния трастзумаба в двух группах [12, 13].

### **Периндоприл**

По химической структуре периндоприл является липофильным лекарственным средством, он достаточно быстро абсорбируется из ЖКТ, достигает максимальной концентрации в крови через 1–1,5 часа. Данный препарат обладает относительно высокой

биодоступностью, однако ее уровень снижается при совместном приеме препарата с пищей. Отличительным свойством периндоприла является его неспособность к кумуляции. При назначении периндоприла необходимо учитывать развитие таких побочных эффектов, как гемолитическая анемия, нарушение чувствительности, чрезмерное снижение АД, а также помнить о гепато- и нефротоксичности препарата [14, 15].

Для изучения купирования эффекта кардиотоксичности у пациенток, страдающих раком молочной железы, было проведено исследование с участием 81 самки мышей дикого типа, одна часть из которых получала стандартный корм и комбинацию препаратов «трастзумаб + доксорубицин», а другая получала дополнительно периндоприл и семена льна. После 6-недельного исследования проводилось эхокардиографическое исследование, которое показало, что у первой группы мышей наблюдались расширение полостей сердца в 2 раза и снижение фракции выброса левого желудочка в 1,5 раза по сравнению с исходными результатами. У мышей, в рацион которых вводились семена льна и периндоприл, на Эхо-КГ наблюдались менее выраженная дилатация полостей сердца и снижение ФВЛЖ, нежели у мышей первой группы [16, 17, 18].

С целью сравнения эффективности ингибиторов АПФ с не менее известной группой препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина-2, а точнее, с телмисартаном, было произведено исследование с участием 753 пациентов. Проводилось разделение участников исследования на 2 группы, одна из которых на протяжении 16–20 недель получала периндоприл в дозировке 4–5 мг/сут, а другая – телмисартан в дозировке 40 мг/сут. Для оценки результатов исследования фиксировались показатели систолического и диастолического АД, а также их динамика в процессе лечения. Результатами проведенного исследования выступили показатели систолического АД, которые уменьшались в процессе терапии в большей степени у пациентов, принимавших телмисартан, однако полученная разница не соответствовала критериям достоверности (САД, средневзвешенные различия (WMD) 0,02 (95%-ный доверительный интервал (ДИ), –2,78; 2,81) мм рт. ст.,  $p > 0,05$ ). Если рассматривать динамику показателей диастолического АД, то в данном случае у пациентов, принимающих периндоприл, значения диастолического АД были достоверно ниже, нежели у пациентов, принимающих телмисартан (ОМУ –2,05 (95% ДИ, –2,60, –1,49) мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ) [19, 20].

Было выяснено, что препараты, угнетающие РААС, обладают нефропротективным действием. Для подтверждения или опровержения этой теории был произведен сбор клинических исследований и случаев, отражающих использование ингибиторов АПФ у больных СД 2-го типа. Результатом исследования послужили данные о влиянии комбинации периндоприл + индапамид на функционирование почек и снижение концентрации продуктов метаболизма глюкозы в тканях. Результаты исследования «Action in Diabetes and Vascular

Disease: Preterax и Diamicron» показали, что лечение периндоприлом/индапамидом значительно снизило относительный риск микрососудистых и макрососудистых событий на 9%, сердечно-сосудистую смертность на 18% и смертность от всех причин на 14% [21, 22, 23]

С 2019 по 2021 годы в странах Южной Африки (Маврикий и Мадагаскар) проводилось исследование, целью которого было определение эффективности и безопасности для организма фиксированной комбинации периндоприла аргинина/ индапамида/амлодипина. В исследовании приняли участие 198 пациентов с артериальной гипертензией, получавших комбинацию из приведенных препаратов в фиксированных дозировках (от 5/1,25/5 до 10/2,5/10 мг) на протяжении 4 недель. В начале исследования пациентам проводилось измерение АД, в дальнейшем показатели фиксировались через 1 и 3 месяца. Показатели, полученные спустя 1 месяц терапии данной фиксированной комбинацией, свидетельствовали о снижении показателей АД. После окончания исследования было установлено, что применение периндоприла аргинина /индапамида/амлодипина в комбинации приводит к снижению показателей АД даже спустя несколько месяцев после окончания терапии и не вызывает поражения органов-мишеней [24, 25].

### **Трандолаприл**

Трандолаприл относится к группе ингибиторов АПФ длительного действия, он быстро всасывается из ЖКТ, обладает высокой биодоступностью. Однако при одновременном приеме с пищей его активность может снижаться. В печени переходит в активную форму – трандолаприлат. Особенностью препарата является длительный антигипертензивный эффект. При нарушении применения трандолаприла возникают головокружение, спутанность сознания, нарушение вкуса, возможны воспалительные заболевания органов дыхательной системы. У пациентов, страдающих нарушением работы почек, возможно развитие острой почечной недостаточности.

С целью изучения влияния трандолаприла на сократительную функцию миокарда крыс Hannover и Sprague-Dawley, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), проводилось исследование, в котором животные были разделены на 3 группы. В первую входили крысы после проведенной ложной операции по поводу искусственно созданного аортокавального свища, во вторую – после операции по созданию искусственного аортовенозного свища, в последнюю – крысы после такой же операции, но получавшие трандолаприл в дозировке 6 мг/л. Лечение было начато через 4 недели после операции и продолжалось около 20 недель. При наличии аортокавальной фистулы происходят дилатация полостей сердца, снижение ФВЛЖ, впоследствии наблюдается летальный исход. Через 24 недели после операционных вмешательств крысы подвергались эвтаназии, так как в это время у крыс должна развиться застойная сердечная недостаточность. В результате исследования

было выяснено, что трандолаприл увеличивал продолжительность жизни крыс с артериовенозной фистулой за счет замедления процессов ремоделирования сердца [26, 27, 28].

### **Квинаприл**

Квинаприл по химической структуре схож с периндоприлом. Препарат подвергается абсорбции на 60–70%, обладает высокой, не связанной с приемом пищи, биодоступностью. Подвергается метаболизму в печени до активной формы – квиналаприлата, элиминируется почками. При нарушении режима дозирования возможно развитие таких побочных эффектов, как нарушение функции почек и печени, а также дисбаланс ионов К, Na и др.

Учеными была установлена прямая зависимость между выработкой альдостерона и риском тромбообразования. Для изучения данной закономерности проводили исследование с использованием самцов крыс Wistar. Животных разделяли на 2 группы, в одной из которой крысам под действием анестезии производили пережатие сосудов обеих почек и неполное пересечение левой почечной артерии, что впоследствии приводило к повышению АД. Крысы другой группы (контрольной) подвергались только операции пережатия сосудов почек. После этого крыс двух групп разделили на 4 группы, из которых крысы первой группы получали раствор VEN (5%-ный раствор гуммиарабика) перорально в течение 10 дней, второй – квиналаприл в дозировке 3 мг/кг, третьей – спиронолактон в дозировке 20 мг/кг, четвертой – квиналаприл и спиронолактон. Далее у животных из полости правого желудочка было взято 10 мл крови для оценки показателей гемостаза. Результатом исследований послужили близкие к норме данные о состоянии свертывающей системы крови в группе, где крысам вводились квиналаприл и спиронолактон [29, 30].

Таким образом, рассмотренные в статье ингибиторы АПФ обладают индивидуальными фармакокинетическими и фармакодинамическими показателями и могут не только назначаться у пациентов с артериальной гипертензией и ХСН, но и корректировать состояние при различной сопутствующей патологии.

### **Выводы**

В результате проведенного обзорного исследования фармакологических особенностей некоторых ингибиторов АПФ можно сделать следующие выводы: наиболее часто применяемыми препаратами являются лизиноприл, периндоприл, трандолаприл, фозинаприл и квиналаприл. Фозинаприл обладает нефропротективным эффектом. Лизиноприл способен снижать риск развития кардиотоксического эффекта препаратов моноклональных антител. Трандолаприл оказывает влияние на сократительную функцию сердца путем снижения ФВЛЖ. Периндоприл, входящий в состав фиксированной комбинации «периндоприла аргинин/индапамид/амлодипин», вызывает антигипертензивный эффект, при этом не действуя на органы-мишени. Квиналаприл снижает риск тромбообразования.



## Список литературы

1. Доценко Э.А., Шолкова М.В. Особенности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в общей врачебной практике // Медицинские новости. 2020. № 9. С. 32-38.
2. Bakhle Y.S. How ACE inhibitors transformed the renin-angiotensin system // British Journal of Pharmacology. 2020. Vol. 177. Is. 12. P. 2657-2665. DOI: 10.1111/bph.15045
3. Chen R., Suchard M.A., Krumholz H.M., Schuemie M.J., Shea S., Duke J., Pratt N., Reich C.G., Madigan D., You S.C., Ryan P.B., Hripcsak G. Comparative first-line effectiveness and safety of ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors and angiotensin receptor blockers: a multinational cohort study // Hypertension. 2021. Vol. 78. Is. 3. P. 591-603. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667.
4. Sava R.I., Smith S.M., Chen Y., Taha Y., Gong Y., Keeley E.C., Cooper-Dehoff R.M., Pepine C.J., Handberg E.M. Optimal systolic blood pressure and reduced long-term mortality in older hypertensive women with prior coronary events // International journal of cardiology hypertension. 2020. Vol. 7. P. 1-3. DOI: 10.1016/j.ijchy.2020.100052.
5. Fischer K., Diec S. Once-versus twice-daily angiotensin-converting enzyme inhibitors for blood pressure control in adult patients with hypertension // Cureus. 2021. Vol. 13. Is.8. P. 1-7. DOI: 10.7759/cureus.17331.
6. Patel S., Rauf A., Khan H., Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies // Biomedicine & pharmacotherapy. 2017. Vol. 94. P. 317-325. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.091.
7. Li Z., Liu Y., Zhang H., Pu Z., Wu X., Li P. Effect of fosinopril on the renal cortex protein expression profile of otsuka long-evans tokushima fatty rats // Experimental and therapeutic medicine. 2020. Vol. 19. Is. 1. P. 172-182. DOI: 10.3892/etm.2019.8188.
8. Farhadi S.A.S., Dizaye K.F. Aliskiren, fosinopril, and their outcome on renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in rats with thyroid dysfunction // International journal of endocrinology. 2019. Vol. 2019. P. 1-9. DOI: 10.1155/2019/5960563
9. Zhang Y., He D., Zhang W., Xing Y., Guo Y., Wang F., Jia J., Yan T., Liu Y., Lin S. ACE inhibitor benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with non-dialysis chronic kidney disease stages 3-5: a network meta-analysis of randomised clinical trials // Drugs. 2020. Vol. 80. Is. 8. P. 797-811. DOI: 10.1007/s40265-020-01290-3
10. Yang T., Mei X., Tackie-Yarboi E., Akere M.T., Kyoung J., Mell B., Yeo J.Y., Cheng X., Zubcevic J., Richards E.M., Pepine C.J., Raizada M.K., Schiefer I.T., Joe B. Identification of a gut

commensal that compromises the blood pressure-lowering effect of ester angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Hypertension*. 2022. Vol. 79. Is. 8. P. 1591-1601. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18711.

11. Becker G., Rougerie F., Sabo A.N., Dalmas M.C., Ayme-Dietrich E., Monassier L. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced angioedema: not always a class effect? A case report and short narrative review // *Current medical research and opinion*. 2021. Vol. 37. Is. 11. P. 1855-1858. DOI: 10.1080/03007995.2021.1971183.

12. Guglin M., Krischer J., Tamura R., Fink A., Bello-Matricaria L., McCaskill-Stevens W., Munster P. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer // *Journal of the American College of cardiology*. 2019. Vol. 11. Is. 73. P. 2859-2868. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.495

13. Jaber-Douraki M., Meyer E., Riviere J., Gedara N.I.M., Kawakami J., Wyckoff G.J., Xu X. Pulmonary adverse drug event data in hypertension with implications on COVID-19 morbidity // *Scientific reports*. 2021. Vol. 11. Is. 1. P. 1-9. DOI: 10.1038/s41598-021-92734-7.

14. Witham M.D., Adamson S., Avenell A., Band M.M., Bashir T., Donnan P.T., George J., Hapca A., Hume C., Kemp P., McKenzie E., Pilvinyte K., Rossios C., Smith K., Struthers A.D., Sumukadas D. Leucine and perindopril to improve physical performance in people over 70 years with sarcopenia: the LACE factorial RCT // *Southampton (UK): National institute for health and care research*. 2022. Vol. 9. Is. 8. P. 1-108. DOI: 10.3310/LLBX6901

15. Verano-Braga T., Martins A.L.V., Motta-Santos D., Campagnole-Santos M.J., Santos R.A.S. ACE2 in the renin-angiotensin system // *Clinical science*. 2020. Vol. 134. Is. 23. P. 3063-3078. DOI: 10.1042/CS20200478

16. Periša V., Laslo D., Maričić L., Zibar L. Perindopril/amlodipine-induced thrombotic microangiopathy // *Turkish journal of emergency medicine*. 2020. Vol. 21. Is. 1. P. 38-41. DOI: 10.4103/2452-2473.301915.

17. Zakaria S., Allam S., El-Sisi A.E. Perindopril sensitizes hepatocellular carcinoma to chemotherapy: a possible role of leptin / Wnt/  $\beta$ -catenin axis with subsequent inhibition of liver cancer stem cells // *Saudi pharmaceutical journal*. 2022. Vol. 30. Is. 8. P. 1170-1180. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.06.019

18. Eekhoudt C.R., Bortoluzzi T., Varghese S.S., Cheung D.Y.C., Christie S., Eastman S., Mittal I., Austria J.A., Aukema H.M., Ravandi A., Thliveris J., Singal P.K., Jassal D.S. Comparing flaxseed and perindopril in the prevention of doxorubicin and trastuzumab-induced cardiotoxicity in C57Bl/6 mice // *Current oncology*. 2022. Vol. 29. Is. 5. P. 2941-2953. DOI: 10.3390/currenol29050241.

19. Mbanya A., Ackbarkhan A., Yaseen Mittoo M., Andriamiadanarivo Ramamonjisoa H., Benja Ramilitiana B., Mikkelsen Ranivoharisoa E., Ratsimbazafy J.N., Mbanya J.C. Use of perindopril

arginine/indapamide/amlodipine in the management of hypertension in two sub-saharan african island countries of Madagascar and Mauritius // *Advances in therapy*. 2022. Vol. 39. Is. 6. P. 2850-2861. DOI: 10.1007/s12325-022-02134-0

20. Wang X.Z., Yu Z.X., Nie B., Chen D.M. Perindopril inhibits myocardial apoptosis in mice with acute myocardial infarction through TLR4/NF- $\kappa$ B pathway // *European review for medical and pharmacological sciences*. 2019. Vol. 23. Is. 15. P. 6672-6682. DOI: 10.26355/eurrev\_201908\_18558.

21. Lévy B.I., Taddei S. Vascular legacy beyond blood pressure control: benefits of perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with diabetes // *Current medical research and opinion*. 2018. Vol. 34. Is. 9. P. 1557-1570. doi: 10.1080/03007995.2018.1425674.

22. Hodzic E., Pecar E., Dzibur A., Smajic E., Hondo Z., Delic D., Rustempasic E. Efficacy and Safety of Perindopril in Patients with Essential Hypertension // *Materia socio medica*. 2020. Vol. 32. Is. 1. P. 4-9. DOI: 10.5455/msm.2020.32.4-9.

23. Zhao D., Liu H., Chen S., Dong P. Antihypertensive effect of telmisartan versus perindopril in hypertensive patients // *Bratislavske Lekarske Listy*. 2023. Vol. 124. Is. 5. P. 380-386. DOI: 10.4149/BLL\_2023\_058.

24. Pang X.F., Liu R.M., Xia Y.F. Effects of inhibitors of the renin-angiotensin system on reducing blood pressure and expression of inflammatory factors in CHD patients: a network meta-analysis // *Journal of cellular physiology*. 2019. Vol. 234. Is. 5. P. 5988-5997. DOI: 10.1002/jcp.27147.

25. Atalar E., Eskin F., Tugtekin H.B., Karabulut A., Kanyilmaz S., Kirbiyik H., Ozyildiz A.G. A prospective noninterventional, observational study to describe the effectiveness and safety of trandolapril and verapamil single-pill combination in the management of patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: A Harvest TR study // *BioMed research international*. 2020. Vol. 2020. P. 1-7. DOI: 10.1155/2020/2123601.

26. Gromotowicz-Poplawska A., Stankiewicz A., Makita J., Aleksiejczuk M., Marcinczyk N., Szemraj J., Chabielska E. Beneficial effect of combined spironolactone and quinapril treatment on thrombosis and hemostasis in 2k1c hypertensive rats // *Journal of physiology and pharmacology*. 2018. Vol. 69. Is. 2. P. 245-253. DOI: 10.26402/jpp.2018.2.10.

27. Zurawska-Plaksej E., Wiglusz R., Piwowar A., Wiglusz K. In vitro investigation of binding interactions between albumin-gliclazide model and typical hypotensive drugs // *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 23. Is. 1. P. 1-12. DOI: 10.3390/ijms23010286.

28. Jarkovská D., Miklovič M., Švíglerova J., Červenka L., Škaroupková P., Melenovský V., Štengl M. Effects of trandolapril on structural, contractile and electrophysiological remodeling in

experimental volume overload heart failure // *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Vol. 12. P. 1-13. DOI: 10.3389/fphar.2021.729568.eCollection 2021.

29. Barkhordarian M., Lawrence J.A., Ulasan S., Erbay M.I., Aronow W.S., Gupta R. Benefit and risk evaluation of quinapril hydrochloride // *Expert opinion on drug safety*. 2023. Vol. 22. Is. 4. P.1-7. DOI: 10.1080/14740338.2023.2203481.

30. Takimoto-Ohnishi E., Murakami K. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body // *The journal of physiological sciences*. 2019. Vol. 69. Is. 4. P. 581-587. DOI: 10.1007/s12576-019-00679-4.