

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

Включений до Ulrichweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar (США), Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), Ukrainian research & Academy Network (URAN), НБУ ім. Вернадського, “Джерело”

ТОМ 26, № 4 (104)

2022

Редакційна колегія:

головний редактор Т.М. Бойчук,
О.А. Андрієць, О.Б. Беліков, О.С. Годованець, І.І. Заморський,
О.І. Івашук (перший заступник головного редактора),
Т.О. Ілашук, А.Г. Іфтодій, Г.Д. Коваль, О.К. Колоскова,
В.В. Кривецький (заступник головного редактора),
В.В. Максим'юк, Н.В. Пашковська,
Д.В. Проняєв (відповідальний секретар), Л.П. Сидорчук,
С.В. Сокольник, В.К. Ташук, С.С. Ткачук,
О.І. Федів, О.В. Цигикало

Чернівці: БДМУ, 2022

Редакційна рада:

К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),
Герхард Дамман (Швейцарія),
Збігнев Копанські (Польща),
Дірк Брутцерт (Бельгія),
Раду Крістіан Дабіша (Румунія)
Віктор Ботнару (Респ. Молдова)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням вченої ради
Буковинського державного медичного університету
(протокол № 7 від 24.11.2022 року)

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник) – науково-
практичний журнал, що рецензується
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald)

Заснований у лютому 1997 р. Видається 4
рази на рік

Founded in February, 1997 Published four
times annually

Мова видання: українська, англійська

Сфера розповсюдження загальнодержавна,
зарубіжна

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія
КВ №15684-4156 ПР від 21.09.2009

Наказом

Міністерства освіти і науки України
від 17 березня 2020 року № 409 журнал
“Буковинський медичний вісник”
включено до категорії "Б" (медичні
спеціальності – 222) переліку наукових
фахових видань України

Адреса редакції: 58002, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2

Тел.: (0372) 55-37-54,
52-39-63

Факс: (0372) 55-37-54

e-mail: bmh@bsmu.edu.ua

Адреса електронної версії журналу в
Internet: <http://www.bsmu.edu.ua>

ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ У ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

С.В. Білецький, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), артеріальна гіпертензія, інгібітори АПФ.

Буковинський медичний вісник. 2022. Т. 26, № 4 (104). С. 63-67.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.11

E-mail: bilsem@bsmu.edu.ua

Резюме. Наводяться дані літератури про роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) та місце інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в лікуванні АГ.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система є центральним елементом контролю водно-солевого балансу організму та артеріального тиску. Основною ефекторною ланкою ренін-ангіотензинової системи є ангіотензин II, який викликає спазм судин, активує скорочення серця, гальмує вироблення брадикініну, сприяє проліферації, фіброзу судин і міокарда, сприяє синтезу альдостерону в клубочковій зоні кори надниркових залоз.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту є основою лікування артеріальної гіпертензії. Вони сприяють корекції АГ, гіпертрофії та ремоделювання лівого шлуночка, ендотеліальної дисфункції, проліферації гладких м'язів артерій та тромботичних явищ. У рекомендаціях ESH/ESC 2018р. зазначено, що терапією першого вибору в більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією має бути фіксована комбінація препарату, який блокує систему ренін-ангіотензинової системи та антагоніста кальцію або діуретика.

Блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи наразі вважається золотим стандартом антигіпертензивної терапії.

Мета роботи – систематизувати сучасні дані літератури про роль інгібіторів АПФ у лікуванні артеріальної гіпертензії.

Висновок. На сьогодні сформульована концепція про роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у патогенезі артеріальної гіпертензії та місце інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в лікуванні артеріальної гіпертензії.

ACE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION (LITERATURE REVIEW)

S.V. Biletskyi, O.A. Petrynich, T.V. Kazantseva

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), angiotensin-converting enzyme (ACE), arterial hypertension, ACE inhibitors.

Bukovinian Medical Herald. 2022. V. 26, № 4 (104). P. 63-67.

Abstract. Literature data on the role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of arterial hypertension and the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension have been given.

The renin-angiotensin-aldosterone system is the central element in controlling the body's water-salt balance and blood pressure. The main effector link of the renin-angiotensin system is angiotensin II, which causes vasospasm, activates heart contraction, inhibits the production of bradykinin, promotes proliferation, and fibrosis of blood vessels and myocardium, and promotes the synthesis of aldosterone in the glomerular zone of the adrenal cortex.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors are the mainstay of the treatment of arterial hypertension. They contribute to the correction of hypertension, hypertrophy, remodeling of the left ventricle, endothelial dysfunction, proliferation of arterial smooth muscles, and thrombotic phenomena. The 2018 ESH/ESC guidelines state that the first-line therapy in most patients with hypertension should be a fixed combination of a renin-angiotensin system blocker and a calcium channel blocker or diuretic.

Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system is currently considered a gold standard of antihypertensive therapy.

The objective is to systematize modern literature data on the role of ACE inhibitors in the treatment of arterial hypertension.

Наукові огляди

***Conclusion.** To date, the concept of the role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the pathogenesis of arterial hypertension and the role of ACE inhibitors in the treatment of hypertension has been formulated.*

Вступ. Історія відкриття ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) почалася в 1898 році з досліджень Тігерштедта і Бергмана, які повідомили про пресорний ефект ниркових екстрактів. Ниркову речовину назвали реніном. У 1934 році Гаррі Голдблат викликав експериментальну гіпертензію у собак шляхом перетискання ниркової артерії. Приблизно в 1936 році одночасно в Медичній школі Університету Буенос-Айреса, Аргентина, і в лабораторіях Елі-Ліллі в Індіанополісі дві незалежні групи дослідників, використовуючи методику Гольдблатта для отримання експериментальної гіпертензії, продемонстрували ниркову секрецію пресорного агента, подібного до реніну. У Буенос-Айресі його називали гіпертензином, у Сполучених Штатах – ангіотонін. У 1958 році Едуардо Браун Менендес з Аргентини та Ірвінг Х. Пейдж із Сполучених Штатів погодилися назвати його ангіотензином [1].

Пізніше показано, що ренін є ферментом, а підвищення артеріального тиску при його інфузії пов'язане з розщепленням субстрату – ангіотензиногену, що знаходиться в плазмі крові, з утворенням активної сполуки, яка отримала назву ангіотензин. Процес утворення активного ангіотензину проходить у два етапи: на першому етапі з ангіотензиногену під дією реніну утворюється неактивний ангіотензин I (АТ I), який перетворюється на активну форму – ангіотензин II (АТ II) за участю ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Показано, що АПФ не тільки визначає утворення АТ II, але й одночасно бере участь у розщепленні до неактивних фрагментів вазодилаторної речовини – брадикініну [2, 3, 4].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система є центральним елементом контролю водно-сольового балансу організму та артеріального тиску [5, 6, 7]. Основною ефекторною ланкою РААС є АТ II, який впливає на судини, викликаючи їх спазм, активує скорочення серця, вазоконстрикцію, гальмує вироблення брадикініну, сприяє проліферації, фіброзу судин і міокарда, сприяє синтезу альдостерону в клубочковій зоні кори надниркових залоз [8, 9, 10]. АТ II стимулює кілька патофізіологічних механізмів, включаючи генерацію окисного стресу, стимуляцію нервової системи, зміни ниркової гемодинаміки та активацію імунної системи. Дослідження продемонстрували, що прозапальні цитокіни, отримані з імунних клітин, регулюють компоненти РААС, ще більше прискорюючи системне та місцеве утворення АТ II. Регуляція виробництва ангіотензиногену прозапальними цитокінами в печінці та нирках вважається ключовим механізмом, що лежить в основі прогресування АТ II-залежної гіпертензії [10].

РААС (АПФ) є домінуючим шляхом утворення АТ II у плазмі крові людини, але не в тканинах. Існує кілька альтернативних шляхів утворення ангіотензину

II у тканинах людини, і вони беруть участь у структурному ремоделюванні серцево-судинної системи. Зокрема, хімаза є важливим ферментом, що генерує АТ II, у серці людини [11].

Крім АТ II, альдостерон є важливим компонентом і посередником ефектів РААС. Альдостерон утворюється в клубочковій зоні кори надниркових залоз і є єдиним діючим у крові мінералокортикоїдом людини. Регуляція синтезу і секреції альдостерону забезпечується переважно АТ II, що дало основу вважати альдостерон частиною системи РААС, яка забезпечує регуляцію водно-сольового обміну і гемодинаміки [12].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система відіграє ключову роль у патофізіології артеріальної гіпертензії (АГ) [13, 14, 15]. За сучасними уявленнями, система РААС є специфічним гормональним каскадом, що бере участь у контролі артеріального тиску (АТ) і регуляції балансу натрію [16]. РААС не лише обмежується системним кровообігом, але й існує локально у певних тканинах, таких, як серце, мозок та кровоносні судини, з особливою паракринною дією. Гіперактивація РААС може сприяти розвитку АГ та виникненню пов'язаного з нею пошкодження органів-мішеней [17, 18].

Однак дії РААС виходять далеко за межі початково описаних цілей. У цьому відношенні нещодавня ідентифікація нових компонентів РААС, включаючи ангіотензин-(1-9) аламандин, відкрила нові можливості для впливу на розвиток і прояви серцево-судинних і несерцево-судинних захворювань [19].

У 1970-ті роки почалася ера вивчення та застосування специфічних інгібіторів РААС. Встановлено, що отрута бразильської змії *Bothrops paraguensis* містить пептиди, які пригнічують дію АПФ – ферменту, що здійснює утворення АТ II з АТ I. Поява каптоприлу в 1977 р. започаткувала новий клас препаратів від АГ – інгібітори АПФ [20]. У 1981 році каптоприл був схвалений для клінічного використання [21].

Експериментальними та клінічними дослідженнями встановлено ефект інгібіторів АПФ (ІАПФ) щодо кардіопротекції завдяки вазодилатуючій (знижують переднавантаження та постанавантаження на серце), антипроліферативній (зниження росту клітин, зменшення «ремоделювання шлуночків», зниження утворення позаклітинного матриксу), антиадренергічній дії та завдяки стимулювальній дії на натрійурез [22].

Залучення ендотеліальної дисфункції у всі етапи серцево-судинного континууму робить її важливою мішенню для лікування. Гіпертензія характеризується структурними та функціональними змінами у кровоносних судинах, що супроводжуються підвищенням жорсткості артерій, запаленням судин та дисфункцією ендотелію [23]. Одним із основних ендотеліальних факторів, що беруть участь у

підтримці ендотеліальної функції, є монооксид нітрогену (NO). ІАПФ збільшують вироблення NO, запобігаючи виробленню АТ II, який стимулює утворення супероксидного аніона та знижує вироблення NO, інгібуючи деградацію брадикініну, що стимулює локальне вивільнення NO [24]. Терапія інгібіторами АПФ має значні антиоксидантні ефекти, які можуть бути важливими при лікуванні літніх пацієнтів з есенційною гіпертензією [25, 26].

Інгібітори АПФ є основою лікування артеріальної гіпертензії [27]. Вони мають захисну дію на серцево-судинну систему, сприяючи корекції АГ, гіпертрофії та ремоделювання лівого шлуночка, ендотеліальної дисфункції, проліферації гладких м'язів артерій та тромботичних явищ [28]. Крім поліпшення функції ендотелію, ІАПФ запобігають ремоделюванню судин [29].

Інгібування РААС повною дозою, особливо периндоприлом, ефективно знижує АТ, покращує структуру артерій і регулює серцево-судинні фактори ризику в пацієнтів із надмірною вагою або ожирінням і гіпертензією [30].

Отже, ІАПФ забезпечують безліч переваг для серця: зниження АТ, регрес гіпертрофії лівого шлуночка, зниження жорсткості артерій, збільшення резерву коронарного кровотоку [31,32,33].

АТ II, діючи як на ендотеліальні, так і на міоцелюлярні АТ1-рецептори, може індукувати резистентність до інсуліну та призвести до розвитку цукрового діабету 2-го типу. ІАПФ можуть сприятливо впливати на чутливість до інсуліну і можуть зменшувати виникнення цукрового діабету типу 2 [34].

Проведено порівняння ефективності антигіпертензивного лікування 79288 пацієнтів діуретиками, β-блокаторами, блокаторами РААС або блокаторами кальцієвих каналів протягом щонайменше 36 місяців. Блокатори РААС показали найкращий контроль АТ і, разом з діуретиками, найнижчу частоту серцево-судинних подій [35].

Застосування ІАПФ або блокаторів рецепторів АТ II (БРА) аналогічні в запобіганні серйозним серцево-судинним наслідкам щодо гострого інфаркту міокарда, інсульту та серцевої недостатності/госпіталізації у хворих на АГ. Однак застосування інгібіторів АПФ є більш ефективним у зниженні загальної та серцево-судинної смертності, ніж блокатори рецепторів АТ II [36]. Вважається доцільним резервувати використання блокаторів рецепторів АТ II для пацієнтів з непереносимістю інгібіторів АПФ [37].

Інгібітори АПФ відіграють важливу роль у лікуванні АГ та серцево-судинного захисту як окремо, так і в різних комбінаціях з іншими фармакологічними засобами з різних класів, що продемонстровано у клінічних випробуваннях із значною кількістю проаналізованих пацієнтів [38]. Комбінація ІАПФ та діуретика є безпечною та добре переноситься, і її слід розглядати як засіб лікування першої лінії у більшості пацієнтів з гіпертензією [39]. Використання комбінації амлодипін/периндоприл та амлодипін/індапамід/периндоприл пов'язане зі швидким досягненням

цільових рівнів АТ у більшості пацієнтів при невеликій кількості побічних ефектів [40]. Комбінована терапія інгібітором АПФ периндоприлом з індапамідом або амлодипіном знижує серцево-судинні події та смертність у пацієнтів з АГ [41].

У рекомендаціях ESH/ESC 2018 р. зазначено, що терапією першого вибору в більшості пацієнтів з АГ має бути фіксована комбінація препарату, який блокує систему РААС, та антагоніста кальцію або діуретика [42, 43].

Приблизно чверті пацієнтів з АГ потрібно три антигіпертензивні препарати для досягнення контролю АТ. Однак велика кількість таблеток знижують прихильність до лікування, що призводить до поганого контролю АТ. Периндоприл (PER), індапамід (IND), амлодипін (AML) належать до основних класів препаратів для лікування гіпертензії. Ці препарати були доступні протягом тривалого часу у вигляді монотерапії та комбінацій двох препаратів в одній таблетці. Фіксована комбінація PER/IND/AML один раз на день забезпечує дуже хороший контроль АТ у пацієнтів з неконтрольованою АГ і, як правило, добре переноситься. Одна таблетка PER/IND/AML має таку ж ефективність та переносимість, що й PER/IND + AML, яка приймається у вигляді двох окремих таблеток [44].

Інгібітори реніну – це новий клас препаратів, які знижують артеріальний тиск (АТ) шляхом запобігання утворенню як АТ I, так і АТ II. Порівняно з плацебо інгібітор реніну аліскірен знижував АТ, і цей ефект є дозозалежним. Ця величина ефекту зниження АТ подібна до інгібіторів АПФ і БРА [45].

Згідно із сучасними даними, подвійне блокування системи РААС за допомогою одночасного застосування блокаторів АПФ, БРА, або аліскірену (інгібітор реніну) не рекомендовано жодному пацієнту [46, 47].

Однак інгібітори РААС підвищують ризик гіперкаліємії (рівень калію у сироватці >5,5 ммоль/л). Тому на початку терапії інгібіторами АПФ необхідно визначати швидкість клубочкової фільтрації та концентрацію калію в сироватці. Моніторинг калію у сироватці незабаром після початку терапії може допомогти запобігти гіперкаліємії [48].

Отже, наявні нині наукові дані підтверджують концепцію про те, що блокада РААС інгібіторами АПФ, як терапія першої лінії, позитивно впливає на АГ щодо запобігання смертності. Крім того, блокада РААС також виявилася ефективною для вторинної профілактики деяких ускладнень гіпертонічної хвороби, таких, як інфаркт міокарда та застійна серцева недостатність, а також для запобігання захворюваності на цукровий діабет 2-го типу та прогресування діабетичної та недіабетичної нефропатії.

Блокада РААС наразі вважається золотим стандартом антигіпертензивної терапії. Інгібітори АПФ та БРА є клінічно найбільш релевантними групами блокаторів РААС. Незважаючи на те, що обидві групи препаратів блокують АТ II, інгібітори

Наукові огляди

АПФ, зазвичай, зменшують деградацію брадикініну, що призводить до вивільнення NO та простагландинів з подальшим розширенням судин. Ці відмінності в механізмі дії можуть мати клінічне значення для пацієнтів з гіпертонією [49].

References

1. Cherne NP, Young P. History of the renin-angiotensin system: great men, a great finding. *Rev Med Chil.* 2014;142(9):1210-6. DOI: 10.4067/S0034-98872014000900017.
2. Su JB. Different cross-talk sites between the renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(4):319-28. DOI: 10.1177/1470320312474854.
3. Mu X, Zhang CC, Xu D. QM/MM investigation of the catalytic mechanism of angiotensin-converting enzyme. *J Mol Model.* 2016;22(6):132. DOI: 10.1007/s00894-016-3004-2.
4. Kim YC, Mungunsukh O, Day RM. Erythropoietin Regulation by Angiotensin II. *Vitam Horm.* 2017;105:57-77. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.02.001.
5. Schweda F. Salt feedback on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Pflugers Arch.* 2015;467(3):565-76. DOI: 10.1007/s00424-014-1668-y.
6. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:317-25. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.091.
7. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An update on the tissue renin angiotensin system and its role in physiology and pathology. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6(2):14. DOI: 10.3390/jcdd6020014.
8. Chakrabarti S, Liao W, Davidge ST, Wu J. Milk-derived tripeptides IPP (Ile-Pro-Pro) and VPP (Val-Pro-Pro) differentially modulate angiotensin II effects on vascular smooth muscle cells. *Journal of functional foods.* 2017;30:151-8.
9. Regoli D, Gobeil F. Kallikrein-kinin system as the dominant mechanism to counteract hyperactive renin-angiotensin system. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 2017;95(10):1117-24. DOI: 10.1139/cjpp-2016-0619.
10. Satou R, Penrose H, Navar LG. Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(12):100. DOI: 10.1007/s11906-018-0900-0.
11. Uehara Y, Miura S, Yahiro E, Saku K. Non-ACE pathway-induced angiotensin II production. *Curr Pharm Des.* 2013;19(17):3054-9. DOI: 10.2174/1381612811319170012.
12. Zaika O, Mamenko M, Staruschenko A, Pochynuk O. Direct Activation of ENaC by Angiotensin II: Recent Advances and New Insights. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(1):17-24. DOI: 10.1007/s11906-012-0316-1.
13. Andrade-Jorge E, Rodriguez JE, Lagos-Cruz JA. Phthalamide derivatives as ACE/AChE/BuChE inhibitors against cardiac hypertrophy: an in silico, in vitro, and in vivo modeling approach. *Medicinal Chemistry Research.* 2021;30(4):964-76.
14. De Luca MR, Sorriento D, Massa D, Valente V, De Luise F, Barbato E, et al. Effects of inhibition of the renin-angiotensin system on hypertension-induced target organ damage: clinical and experimental evidence. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021;91(1). DOI: 10.4081/monaldi.2021.1570.
15. Gao HL, Yu XJ, Liu KL, Zuo YY, Fu LY, Chen YM, et al. Chronic Infusion of Astaxanthin Into Hypothalamic Paraventricular Nucleus Modulates Cytokines and Attenuates the Renin-Angiotensin System in Spontaneously Hypertensive Rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;77(2):170-81. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000953.
16. Michelke L, Deussen A, Dieterich P, Martin M. Effects of bioactive peptides encrypted in whey-, soy- and rice protein on local and systemic angiotensin-converting enzyme activity. *Journal of Functional Foods.* 2017;28:299-305.
17. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors in Hypertension: Is There Evidence for Benefit Independent of Blood Pressure Reduction? *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;59(3):253-61. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.10.002.
18. Abdel Ghafar MT. An overview of the classical and tissue-derived renin-angiotensin-aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential hypertension. *Steroids.* 2020;163:108701. DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108701.
19. Passos-Silva DG, Brandan E, Santos RAS. Angiotensins as therapeutic targets beyond heart disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(5):310-20. DOI: 10.1016/j.tips.2015.03.001.
20. Maghiar F, Grațiaela Vicaș L, Ardelean A. Retrospective study on angiotensin-converting-enzyme inhibitors treatment. *Farmaciaz.* 2020;68(1):90-6.
21. Antunes AM, Guerrante RD, Avila JP, Lins Mendes FM, Fierro IM. Case study of patents related to captopril, Squibb's first blockbuster. *Expert Opin Ther Pat.* 2016;26(12):1449-57. DOI: 10.1080/13543776.2016.1227321.
22. Volpe M. Should all patients at high cardiovascular risk receive renin-angiotensin system blockers? *QJM: An International Journal of Medicine.* 2012;105(1):11-27. DOI: 10.1093/qjmed/hcr190.
23. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3458. DOI: 10.3390/ijms20143458.
24. Ancion A, Tridetti J, Trung M-LN, Oury C, Lancellotti P. A Review of the Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Focus on Perindopril. *Cardiol Ther.* 2019;8(2):179-91. DOI: 10.1007/s40119-019-00150-w.
25. Kirbas S, Kutluhan S, Kirbas A, Sutcu R, Kocak A, Uzar E. Effect of lisinopril on oxidative stress in brain tissues of rats with L-NAME induced hypertension. *Turkish Journal of Biochemistry-turk Biyokimya Dergisi.* 2013;38(2):163-68.
26. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ, Crimi E, de Nigris F, Williams-Ignarro S, et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(3):93-101.
27. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4(3):180-8. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvy015.
28. Song X, Zhao Y, Wang S, Wang Y, Chen Q, Zhao H, et al. Zi Shen Huo Luo Formula Enhances the Therapeutic Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Interfering With Aldosterone Breakthrough and Affecting Caveolin-1/Mineralocorticoid Receptor Colocalization and Downstream Extracellular Signal-Regulated Kinase Signaling. *Front Pharmacol.* 2020;11:383. DOI: 10.3389/fphar.2020.00383.
29. Cameron AC, Lang NN, Touyz RM. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs.* 2016;76(16):1529-50. DOI: 10.1007/s40265-016-0642-8.
30. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV, Tsoma

VV, Mazina G, Salasyuk AS, et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan and Telmisartan in Overweight or Obese Patients with Hypertension. *Clin Drug Investig.* 2013;33(8):553-61. DOI: 10.1007/s40261-013-0094-9.

31. Sedyawan AP, Hersunarti N, Sunu I. Aortic stiffness in native hypertension – amlodipine versus lisinopril administration (ASHALINA study). *Journal of Hypertension.* 2015;33:E44. DOI: 10.1097/01.hjh.0000469886.06015.f5.

32. Jekell A, Kalani M, Kahan T. The effects of alpha 1-adrenoceptor blockade and angiotensin converting enzyme inhibition on central and brachial blood pressure and vascular reactivity: the doxazosin-ramipril study. *Heart Vessels.* 2017;32(6):674-84. DOI: 10.1007/s00380-016-0924-9.

33. Stamatelopoulos K, Bramos D, Manios E, Alexaki E, Kaladaridou A, Georgiopoulos G, et al. Pleiotropic effects of the acute and chronic inhibition of the renin-angiotensin system in hypertensives. *Journal of Human Hypertension.* 2014;28(6):378-83.

34. Henriksen EJ, Prasannarong M. The role of the renin-angiotensin system in the development of insulin resistance in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;378(1-2):15-22. DOI: 10.1016/j.mce.2012.04.011.

35. Stapff M, Hilderbrand S. First-line treatment of essential hypertension: A real-world analysis across four antihypertensive treatment classes. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(5):627-34. DOI: 10.1111/jch.13531.

36. Salvador GL, Marmentini VM, Cosmo WR, Junior EL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality compared to angiotensin receptor blockers: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(18):1914-24. DOI: 10.1177/2047487317728766.

37. Levy BI, Mourad JJ. Renin angiotensin blockers and cardiac protection: from basis to clinical trials. *Am J Hypertens.* 2022;35(4):293-302. DOI: 10.1093/ajh/hpab108.

38. Țânțu M, Belu E, Bobescu E. Role of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in hypertension and cardiovascular protection management. *Farmacía.* 2014;62(3):451-9.

39. Borghi C, Soldati M, Bragagni A, Cicero AFG. Safety

implications of combining ACE inhibitors with thiazides for the treatment of hypertensive patients. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(12):1577-83. DOI: 10.1080/14740338.2020.1836151.

40. Kislyak OA, Chukaeva II and Vygodi VA. Modern recommendations and real clinical practice: the results of the SILA study. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2019;15(2):166-73.

41. Ghiadoni L. Perindopril for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(10):1633-42. DOI: 10.1517/14656566.2011.585460.

42. Taddei S. ACE-inhibitor/calcium antagonist combination: is this the first-choice therapy in arterial hypertension? *Minerva Med.* 2019;110(6):546-54. DOI: 10.23736/S0026-4806.19.06282-7.

43. Volpe M, Gallo G. To whom recommend intensive treatment for hypertension? *European Heart Journal Supplements.* 2020;22(E):E167-E172. DOI: 10.1093/eurheartj/suaa085.

44. Syed YY. Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22(2):219-30. DOI: 10.1007/s40256-022-00521-0.

45. Musini VM, Lawrence KA, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD007006. DOI: 10.1002/14651858.CD007066.pub3.

46. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013;346:360. DOI: 10.1136/bmj.f360.

47. Suci L, Cristescu C, Tomescu M, Balaş M. The impact of hypertension and associated comorbidities on quality of life assessment questionnaire SF-36 V2. *Farmacía.* 2013;613:503-17.

48. Oktaviono YH, Kusumawardhani N. Hyperkalemia Associated with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blockers in Chronic Kidney Disease. *Acta Med Indones.* 2020;52(1):74-9.

49. Souček M. Perindopril: a long-term certainty in treating hypertension. *Vnitr Lek.* 2021;67(2):119-24.

Відомості про авторів

Білецький С.В. – д-р мед. наук, проф. кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Петринич О.А. – канд. мед. наук, доц. кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Казанцева Т.В. – канд. мед. наук, доц. кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Information about the authors

Biletskyi S.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Petrynych O.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Kazantseva T.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 20.08.22

Рецензент – проф. Плацук Т.О.

© С.В. Білецький, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева, 2022