

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями

Л.Г. Амбатьелло[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – основная мишень применяемых лекарственных препаратов для обеспечения гипотензии, кардио- и нефропротекции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Однако назначение препаратов из этой группы, в первую очередь ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), может приводить к развитию нежелательных явлений (НЯ) у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями (БОЗ). иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) имеют схожую эффективность при лечении ССЗ. В случае появления НЯ пациенты, получающие иАПФ по поводу артериальной гипертензии, могут быть переведены на прием БРА II, однако для лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST иАПФ рекомендованы в качестве 1-й линии; преимущества БРА II при этих заболеваниях не доказаны. Антагонисты минералокортикостероидных рецепторов (АМКР) также достаточно часто назначаются у пациентов с ССЗ в составе комбинированной терапии. У спиронолактона и эплеренона, помимо доказанной эффективности в лечении ССЗ, в ряде работ показана антифиброзная и противовоспалительная эффективность, в том числе в легочной ткани, а также способность влиять на прогрессирующее течение фиброзных заболеваний. Этот класс лекарственных средств интенсивно исследуется. В США, Европе и Японии уже зарегистрированы новые препараты из подкласса нестероидных АМКР. Изучение возможностей АМКР в настоящее время очень перспективно для пациентов с сочетанием ССЗ и БОЗ, ввиду того что имеется потенциальная возможность этих препаратов воздействовать на воспаление и фиброз легочной ткани у пациентов с БОЗ. Таким образом, обзор посвящен анализу эффективности и безопасности применения препаратов из группы РААС у пациентов с ССЗ и БОЗ, причинам возникновения нежелательных явлений, а также предложена тактика ведения при их возникновении.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, бронхообструктивные заболевания, блокаторы РААС, кашель на фоне приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты минералокортикостероидных рецепторов

Для цитирования: Амбатьелло Л.Г. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями. Терапевтический архив. 2026;98(3):189–195.

DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203546

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2026 г.

REVIEW

Renin-angiotensin-aldosterone system blockers in the treatment of patients with cardiovascular diseases combined with bronchial obstruction diseases: A review

Lali G. Ambatiello[✉]

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the main target of pharmacological agents used to achieve blood pressure reduction as well as cardio- and nephroprotection in patients with cardiovascular diseases (CVD). However, the use of drugs from this group, primarily angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), may lead to the development of adverse events (AEs) in patients with obstructive lung diseases (OLD). ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs) have comparable efficacy in the treatment of CVD. In the event of AEs, patients receiving ACE inhibitors for arterial hypertension may be switched to ARBs. However, for the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction, ACE inhibitors are recommended as first-line therapy; the benefits of ARBs in these conditions have not been proven. Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) are also frequently prescribed to patients with CVD as part of combination therapy. In addition to their proven efficacy in the treatment of CVD, spironolactone and eplerenone have demonstrated antifibrotic and anti-inflammatory effects in a number of studies, including effects in lung tissue, as well as the ability to influence the progressive course of fibrotic diseases. This class of drugs is being intensively studied. In the United States, Europe, and Japan, new agents from the subclass of nonsteroidal MRAs have been approved. Currently, investigation of the potential of MRAs is highly promising for patients with coexisting CVD and OLD, given the potential of these drugs to affect inflammation and fibrosis in lung tissue. Thus, this review is devoted to the analysis of the efficacy and safety of RAAS-targeting drugs in patients with CVD and OLD, the causes of adverse events, and proposes management strategies for their occurrence and possible correction.

Keywords: cardiovascular diseases, bronchial obstruction diseases, renin-angiotensin-aldosterone system blockers, cough caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors, mineralocorticosteroid receptor antagonists

For citation: Ambatiello LG. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers in the treatment of patients with cardiovascular diseases combined with bronchial obstruction diseases: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2026;98(3):189–195.

DOI: 10.26442/00403660.2026.03.203546

Информация об авторе / Information about the author

[✉] Амбатьелло Лали Гурамовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: lali.ambatiello@mail.ru

[✉] Lali G. Ambatiello. E-mail: lali.ambatiello@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1138-3361

Частота сочетания сердечно-сосудистых (ССЗ) и бронхообструктивных заболеваний (БОЗ), таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА), достаточно высока, в том числе из-за общих факторов риска (курение, воспаление, старение) и патофизиологических взаимосвязей [1]. ХОБЛ наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ), варьируя от 6,8 до 76,3% [2], ишемической болезнью сердца в 20–30%, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – 10–30%, аритмиями – 10–15% случаев [3].

Частота БОЗ среди пациентов кардиологического профиля может быть недооценена из-за схожих жалоб и некоторых клинических проявлений. Согласно недавним данным, полученным в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», из 1000 больных, госпитализированных по поводу ССЗ, о своем бронхолегочном заболевании знали 14% пациентов, из которых ХОБЛ была в 41%, БА – в 52% и сочетание ХОБЛ и БА – в 7% случаев. После дообследования были выявлены новые случаи. Анализ результатов показал, что частота нераспознанных случаев ХОБЛ среди госпитализированных в кардиологический стационар пациентов составила 57%, ХОБЛ в сочетании с БА – 74,3%, БА – 10,2% [4]. Гиподиагностика БОЗ распространена во всех странах и, по данным исследований, у взрослых в общей популяции варьирует в широком диапазоне: в Европе частота недиагностированных случаев ХОБЛ достигает 64% [5]. По данным ретроспективных исследований, у 14–26% этот диагноз не установлен даже несмотря на наличие изменений при спирометрии [6, 7]. Частота недиагностированных случаев БА колеблется от 19 до 73% [8].

Сочетание БОЗ и ССЗ отягощает течение и исходы каждого из заболеваний, а также накладывает определенный отпечаток на тактику лечения, имеет ограничения по применению различных групп лекарственных препаратов, особенно в сочетании с БА.

В гормональной регуляции артериального давления (АД) принимают участие катехоламины, антидиуретический гормон, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и натрийуретические пептиды – антагонисты РААС [9].

РААС – основная мишень применяемых медицинских препаратов для обеспечения гипотензии, кардио- и нефропротекции пациента. Ключевые компоненты РААС, на которые возможно медикаментозное влияние, включают ренин, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – основной активный пептид, конвертирующий ангиотензин (АТ) I в АТ II и инактивирующий брадикинин, АТ II – высокоактивное соединение, стимулирующее рецепторы четырех типов (АТ₁-, АТ₂-, АТ₃-, АТ₄-рецепторы), из которых наиболее изучены первые два и альдостерон [9] (табл. 1).

Ингибиторы АПФ (иАПФ) – наиболее часто используемые препараты для лечения ССЗ с большой доказательной базой, обладают мощными эффектами, такими как вазодилатация, вазо-, кардио- и нефропротекция, повышение фибринолитической активности крови, повышение чувствительности тканей к инсулину, антиатерогенные, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты [9]. Влияние иАПФ на обмен АТ заключается в блокаде образования АТ II, подавлении активации АТ₁-рецепторов, а весь АТ I превращается в АТ (1–7), стимулирующий только АТ₂-рецепторы (рис. 1) [9].

Это группа имеет довольно много побочных эффектов. У пациентов с БОЗ особое внимание заслуживают нежелательные явления (НЯ) с бронхолегочными эффектами, такие как кашель и бронхоспазм.

Таблица 1. Сравнение локализации АТ II рецепторов и опосредованных их стимулирующей эффектов

Table 1. Comparison of the localization of AT II receptors and their stimulation-mediated effects

	АТ ₁ -рецепторы	АТ ₂ -рецепторы
Локализация	<ul style="list-style-type: none"> • гладкомышечные клетки сосудов; • эндотелиоциты; • кардиомиоциты; • фибробласты; • клетки клубочковой зоны коркового вещества надпочечников 	<ul style="list-style-type: none"> • эндотелий сосудов; гладкомышечные клетки сосудов (предположительно); • кардиомиоциты; • клетки проксимальных извитых канальцев почек
Эффекты стимуляции	<ul style="list-style-type: none"> • вазоконстрикция; • задержка Na и воды, повышение ОЦК; • повышение АД; • образование активных форм кислорода; • усиление воспаления; • гипертрофия и пролиферация клеток сосудов и миокарда; • ремоделирование миокарда; • прогрессирование ХСН 	<ul style="list-style-type: none"> • вазодилатация; • натрийурез, снижение ОЦК; • снижение АД; • подавление продукции активных форм кислорода, антиоксидантный эффект; • подавление воспаления; • торможение гипертрофии, подавление пролиферации, апоптоз; • подавление ремоделирования миокарда; • подавление нефросклероза; • антиангинальный эффект (предположительно)

Механизмы развития кашля достоверно не установлены до сих пор. Считается, что это реализуется за счет брадикинина, инактивация которого не происходит или снижается [10].

С одной стороны, брадикинин – мощный вазодилататор, обладающий кардиопротективным и вазопротективным действием, потенцирует натрийурез [9], с другой стороны, увеличение концентрации брадикинина непосредственно вызывает сокращение гладких мышц бронхов и кишечника, а также может привести к развитию воспалительных реакций. Увеличение концентрации кининов приводит к избыточной продукции простагландинов и тромбосанов, которые также могут вызывать кашель и бронхообструкцию за счет стимуляции центростремительных нервных волокон в дыхательных путях. Кроме того, АПФ регулирует метаболизм субстанции Р, принимающей участие в развитии гиперчувствительности. Применение иАПФ создает условия для избыточного накопления субстанции Р в ткани легкого. Наконец, иАПФ увеличивают продукцию оксида азота (NO) в дыхательных путях, что также может стимулировать кашлевой рефлекс и бронхоспазм [10].

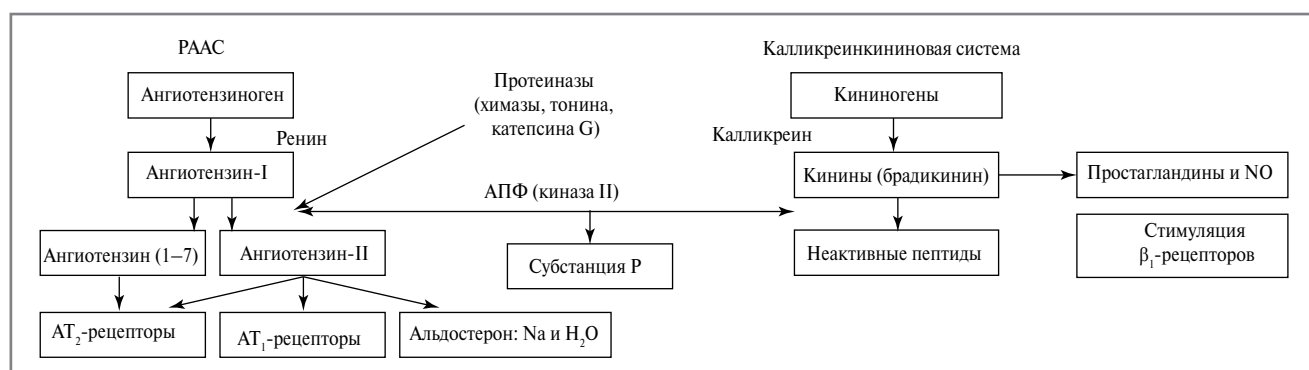


Рис. 1. Схема РААС и калликреинкининовой системы.

Fig. 1. Scheme of RAS and kallikreinkin systems.

Применение иАПФ может быть особенно опасно у больных БА, у которых уровень АПФ в дыхательных путях итак значительно ниже, чем у здоровых лиц, соответственно, концентрация брадикинина исходно повышена [10]. У некоторых больных БА брадикинин даже может вызывать эпизоды бронхообструкции.

У пациентов с ХОБЛ, напротив, блокада АПФ может иметь положительное значение из-за подавления воспаления и фиброза. Известно, что АТ II участвует в запуске системы воспаления путем стимуляции высвобождения цитокинов, в том числе интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и моноцитарного хемотаксического белка – 1. Исследования *in vitro* показали, что АТ II – профиброзный компонент, вызывает повышенную регуляцию экспрессии генов коллагена в фибробластах легких человека. АТ II оказывает иммуномодулирующее действие на Т-клеточные ответы, которые опосредуют повреждение легочной ткани, связанное с ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ обнаружено 5–6-кратное увеличение соотношения AT_1 -/ AT_2 -рецептора в областях выраженного фиброза, окружающих бронхиолы, что коррелирует со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Это подтверждает роль АТ II в индуцировании сужения бронхов через AT_1 -рецептор [11].

Частота возникновения кашля не ясна и колеблется от 2,8 до 44% по данным разных исследований. Однако в тех же исследованиях сообщается, что кашель довольно часто встречается в группе плацебо, например до 11,1% в китайской популяции, 9% – в европейской. Частота кашля зависит от национальности, так, среди китайцев доходит до 44% (у 46% – на фоне приема каптоприла, у 41,8% – эналаприла) [10]. Женщины жалуются на кашель значительно чаще, чем мужчины (14,6% женщин против 6,0% мужчин) [10]. У больных с ХСН кашель развивается достоверно чаще, чем у пациентов с АГ (в 26 и 14% случаев соответственно) [10]. Кашель, обусловленный иАПФ, при ХСН обычно появляется раньше, чем при АГ.

Кашель зарегистрирован при использовании всех препаратов этой группы, наиболее часто при использовании периндоприла и рамиприла, наименьшая частота кашля отмечалась в исследовании лизиноприла у больных с ХСН – менее 1% [10].

Индивидуальные различия пытались объяснить генетическим полиморфизмом ферментов, превращающих АТ I в АТ II, и рецепторов брадикинина. В подтверждение роли брадикинина проведено генотипирование у 190 пациентов японской популяции с АГ, находящихся на лечении иАПФ, из которых у 70 пациентов отмечался кашель и у 120 кашель отсутствовал [12]. Проанализированы различ-

ные полиморфизмы, включая ACE вставка/делеция (I/D), рецептор ангиотензина II 1-го типа (1166A/C), рецептор 2-го типа (3123C/A), рецептор брадикинина B2 (-58T/C, экзон 1, I/D). Генотип TT и аллель T-рецептора брадикинина B2 (-58T/C) идентифицированы со значительно более высокой частотой у пациентов с кашлем, чем у пациентов без кашля. Это позволило предположить, что транскрипционная активность промотора рецептора брадикинина B2 участвует в возникновении кашля, что может способствовать выявлению пациентов с риском развития этого побочного эффекта иАПФ.

В 2020 г. опубликованы результаты исследования, проведенного среди пациентов кардиологической клиники с иАПФ-индуцированным кашлем [13]. Пациенты, которые получали лечение иАПФ без побочных эффектов, составили группу контроля. Бронхиальная гиперреактивность, ринит, атопия и семейный анамнез астмы чаще встречались у пациентов с кашлем, вызванным иАПФ, и представляют собой существенный фактор риска. Пациенты с иАПФ-индуцированным кашлем имели значительно более высокую частоту диагностированной БА [ОР 8,28 (95% ДИ 3,26–21,03); $p < 0,001$]. Однако тот факт, что большинство пациентов с БА хорошо переносят терапию иАПФ, указывает на то, что, вероятно, тут задействованы и другие механизмы.

Чуть позже проанализирован большой набор продольных данных 642 336 пациентов из базы рандомизированных клинических исследований Великобритании, начинающих терапию иАПФ, включая 40 953 пациента с активной БА и 601 383 пациента группы контроля без БА [14]. Выявлено, что только 17,4% пациентов с активной БА перешли на прием БРА II по сравнению с 14,6% пациентов группы контроля. Риск переклечения также связан с полом [выше у женщин против мужчин: относительный риск (ОР) 1,46, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,45–1,47], пожилым возрастом (выше у пациентов старше 60 лет против <40 лет: ОР 1,66, 95% ДИ 1,62–1,70) и более высоким индексом массы тела (≥ 25 кг/м² против <20 кг/м²: ОР 1,55, 95% ДИ 1,51–1,59). Примечательно, что риск снижен у пациентов с ХОБЛ (ОР 0,89, 95% ДИ 0,87–0,91). Очевидно, что это крупнейшее исследование на сегодняшний день, предполагающее, что БА – фактор риска непереносимости иАПФ.

Вместе с тем применение иАПФ у больных с БОЗ обычно не ассоциировано с нарушением функции внешнего дыхания, кроме редких случаев появления одышки, бронхоспазма или сухих хрипов в легких [10].

Результаты крупного шведского исследования показали, что иАПФ могут быть связаны с нарастанием тяжести

БА у некоторых пациентов с АГ [15]. Установлено, что в общей сложности 1215 побочных реакций на лекарственные препараты, вероятно, связаны с лечением иАПФ, из которых примерно 1/3 (34,9%) относилась к респираторным реакциям. Кашель наблюдался в подавляющем большинстве случаев (до 88,21%), одышка была у 4,48%, обострение БА – у 2,59%, бронхоспазм – у 1,42%. Таким образом, случаи, как-то связанные с бронхолегочными НЯ, составили чуть менее 3% от всех зарегистрированных НЯ. Тем не менее 5 пациентов госпитализированы в связи с потребностью в лечении бронходилататорами или вентиляционной поддержке, 6 пациентов лечились противоастматическими препаратами в амбулаторных условиях. Таким образом, симптомы обструкции дыхательных путей в связи с лечением иАПФ, по-видимому, можно считать редкой, но потенциально серьезной реакцией.

Еще одно крупное исследование, включающее 117 922 пациента ≥ 18 лет, показало, что лечение АГ иАПФ ассоциировалось с повышением тяжести течения БА, включая более частое использование ингаляторов с β -антагонистом короткого действия в течение года (ОР 1,19, 95% ДИ 1,14–1,24), увеличение числа посещений отделений неотложной терапии или госпитализаций (ОР 1,32, 95% ДИ 1,25–1,39), а также более частое использование системных глюкокортикоидов (ОР 1,11, 95% ДИ 1,08–1,14) [16].

Бронхоспазм – очень редкое НЯ. Так, по данным Шведского регистра, оно развивалось с частотой примерно 1:6200 назначений иАПФ, чаще у лиц, страдающих БА [10]. Бронхоспазм не зависит от группы иАПФ: международная система информации о лекарственных средствах ВОЗ насчитывает 2468 рапортов о бронхообструкции на фоне приема каптоприла, 4176 – эналаприла и 1318 – лизиноприла [10]. Бронхообструктивный синдром обычно протекает тяжело и часто требует госпитализации.

Что же касается применения БРА II у пациентов с БА, то оно, по-видимому, не приводит ни к кашлю, ни к повышению чувствительности дыхательных путей даже у пациентов с иАПФ-индуцированным кашлем.

Н. Тапаке и соавт. исследовали негативные бронхолегочные эффекты кандесартана ($n=30$) против блокаторов кальциевых каналов (нифедипин/манидипин, $n=30$) у пациентов с АГ и БА и известной непереносимостью иАПФ [17]. Спустя 6 мес наблюдения ни один пациент не жаловался на постоянный кашель, не было изменений легочной функции. Бронхиальная гиперчувствительность имела тенденцию к улучшению в группе кандесартана ($p>0,05$). Предполагается, что кандесартан так же эффективен и безопасен, как антагонисты кальция, при лечении АГ у пациентов с симптоматической БА.

Результаты метаанализа 11 рандомизированных контролируемых исследований [18] у пациентов с непереносимостью иАПФ показали, что у БРА II значительно меньше случаев кашля по сравнению с иАПФ, а риски прекращения лечения, ангионевротического отека и кашля у БРА II аналогичны плацебо. Риск других НЯ, таких как гипотензия, почечная недостаточность и гиперкалиемия, напротив, более частый у БРА II по сравнению с плацебо.

Исследования показывают, что БРА II способствуют подавлению воспаления и фиброза за счет блокады АТ II, что может иметь значение у пациентов с БОЗ [11]. Так, есть данные, что цитокиновый ответ, опосредованный АТ II, может быть ингибирован лозартаном. Лозартан улучшал маркеры окислительного стресса, активацию металлопротеазы и ремоделирование эластина за счет ингибирования трансформирующего фактора роста β на мышинной модели

эмфиземы и в биопсии легких пациентов с ХОБЛ. Ирбесартан на мышинной модели эмфиземы обнаруживает преимущества в отношении тяжести гистологической эмфиземы, податливости легких и способности к физической нагрузке после лечения.

Вероятно, эти эффекты можно считать предпосылками к лучшей выживаемости пациентов с ХОБЛ. Так, анализ данных пациентов из базы Банка медицинской информации для интенсивной терапии (Бостон, США) показал, что 30-дневная смертность значительно ниже у получающих иАПФ/БРА II до госпитализации по сравнению с контрольной группой (ОР 0,50, 95% ДИ 0,29–0,86; $p=0,013$). Продолжающееся внутривенное применение иАПФ/БРА II также было эффективным: кривые Каплана–Мейера показали значительную разницу в выживаемости между двумя группами [19].

Помимо провоспалительного и профиброзного действий, АТ II принимает участие в дисфункции скелетной мускулатуры [11]. Показано, что увеличение концентрации АТ II приводит к кахексии у мышей из-за ингибирующего действия на систему инсулиноподобного фактора роста 1 и стимуляции протеолитического пути убиквитина протеасомы. Лечение иАПФ эналаприлом уменьшало АТ II-зависимое воспаление и повреждение мышц в модели мышей с дистрофией. В отличие от БРА II, специфическое ингибирование АПФ поддерживает выработку брадикинина, способно противодействовать АТ II-опосредованным эффектам в скелетных мышцах.

Единственный представитель группы **прямых ингибиторов ренина** – алискирен, высокоактивный селективный ингибитор ренина непептидной природы, который зарегистрирован относительно недавно (2007 г.).

Секреция ренина почками и активация РААС происходит при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК) и почечного кровотока по механизму обратной связи, в том числе на фоне применения иАПФ и БРА II, что также служит причиной ускользания эффективности блокаторов РААС. Ренин через ангиотензиноген способствует образованию АТ II, вазоконстрикции и секреции альдостерона, поэтому ингибирование ренина позволяет достичь более полной блокады системы РААС [9].

В 2010-х гг. исследования алискирена замедлились из-за риска побочных эффектов (гиперкалиемия, почечная дисфункция), особенно на фоне его комбинации с другими блокаторами РААС у пациентов с сахарным диабетом (СД) [20]. В настоящее время нет крупных клинических исследований по его применению у пациентов с ХОБЛ или БА.

Минералокортикоидные рецепторы (МКР) присутствуют во многих органах и тканях, в том числе в легких. Классическим эффектом активации МКР считается влияние на водно-электролитный баланс. Кроме того, повышенная концентрация альдостерона приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда через прямую стимуляцию рецепторов кардиомиоцитов и не связана с уровнем АД [21]. Повышенный уровень альдостерона ассоциируется с повышением жесткости артерий у больных АГ посредством формирования эндотелиальной дисфункции. Активация МКР легких альдостероном способствует фиброзу легочной ткани (через трансформирующий фактор роста β), воспалению (усиление выработки провоспалительных цитокинов), отеку слизистой (из-за задержки Na и воды) [21].

К одобренным к применению АМКР относится спиронолактон и эплеренон. Спиринолактон – неселективный

конкурентный антагонист альдостерона, похожий на эндогенный прогестерон, проявляет свои эффекты посредством регуляции обмена Na и K в дистальных извитых почечных канальцах. Спиринолактон вызывает выведение повышенного количества ионов Na, Cl и воды и задержку ионов K, приводя к мочегонному и гипотензивному эффектам [9].

Нет данных о том, что применение спинолактона приводит к появлению бронхолегочных НЯ у пациентов с ССЗ и БОЗ. Напротив, экспериментальные модели демонстрируют его способность ослаблять острые повреждения легких и фиброз, частично за счет ингибирования МКР-опосредованного переключения циркулирующего моноцита и фенотипа альвеолярного макрофага [22, 23]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании TOPCAT по оценке эффективности спинолактона в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ХСН с сохраненной фракцией выброса оказалось, что его влияние на сердечно-сосудистую и общую смертность значительно различается в зависимости от наличия БОЗ: снижение риска более значительно среди тех, у кого есть легочное заболевание, по сравнению с теми, у кого его нет [24].

Эплеренон – высокоселективный АМКР. Экспериментальные работы на мышах показывают, что эплеренон, как и спинолактон, обладает значительным фармакологическим потенциалом действия в дыхательной системе посредством ослабления воспаления легких [25].

По сравнению с плацебо в группе эплеренона реже встречались такие побочные эффекты, как кашель и одышка, тем не менее кашель заявлен как одно из возможных НЯ. Это можно объяснить тем, что эплеренон, блокируя МКР, теоретически снижает воспаление и фиброз, однако в некоторых случаях может приводить к нарушению баланса электролитов в дыхательных путях, а также к изменению секреции слизи и, как следствие, к раздражению кашлевых рецепторов.

Стероидные АМКР хотя и снижают смертность, но имеют ограничения в назначении из-за предполагаемого риска гиперкалиемии и гормональных побочных эффектов. Открытие нестероидных АМКР представляет собой новое важное направление в терапии ССЗ. Показано, что они, так же как стероидные АМКР, обладают противовоспалительными, антиремоделирующими и антифибротическими свойствами в почках, сердце и сосудах. В настоящее время разрабатывается и проходит клиническую оценку несколько нестероидных АМКР, из которых эсаксеренон (esaxerenone) и финеренон (finerenone) уже одобрены к применению. В Японии эсаксеренон зарегистрирован для лечения эссенциальной гипертензии и изучен при диабетической нефропатии [26]. Финеренон (Kerendia) одобрен для медицинского применения в США в июле 2021 г. для уменьшения риска снижения функции почек, почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти, нефатальных сердечных приступов и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у взрослых с хронической болезнью почек (ХБП), связанной с СД 2-го типа (СД 2) [27], и в Европейском союзе в феврале 2022 г. для лечения ХБП (стадии III и IV с альбуминурией), связанной с СД 2 у взрослых [28].

Финеренон по сравнению со стероидными аналогами более мощно подавляет МКР, фиброз и более равномерно распределяется между сердцем и почками. Клинические исследования FIGARO-DKD и FIDELIO-DKD проде-

монстрировали, что финеренон снижает риск основных почечных и сердечно-сосудистых событий на фоне максимально поддерживаемого ингибирования РААС у пациентов с ХБП, связанной с СД 2 [29, 30]. Нестероидные АМКР в настоящее время оцениваются при ХСН и для совместного применения с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2. Эти революционные препараты могут стать важной терапией в спектре кардиоренальных заболеваний.

Что касается пациентов с БОЗ, нестероидный АМКР финеренон также имеет перспективы. В настоящее время он исследуется на животных моделях легочного фиброза и уже показал антифиброзную/противовоспалительную эффективность и способность влиять на прогрессирующее течение фиброзных заболеваний [31].

По следам исследования TOPCAT эффективность финеренона по сравнению с плацебо была оценена в соответствии со статусом ХОБЛ в заранее определенном анализе FINEARTS-HF у пациентов с ХСН [32]. Скорректированный риск первичной конечной точки и смерти по всем причинам исходно выше у ХОБЛ (ОР 1,44, 95% ДИ 1,21–1,71), чем у других сопутствующих заболеваний. По сравнению с другими пациентами у больных с ХОБЛ худший функциональный класс ХСН и показатели анкеты кардиомиопатии Канзас-Сити (KCCQ), они чаще имели предыдущие госпитализации по поводу ХСН, мерцательную аритмию / трепетание предсердий, ожирение, заболевания периферических артерий и гипертонию, а также повышенный уровень тропонина Т. По сравнению с плацебо финеренон снижал риск прогрессирования ХСН и сердечно-сосудистой смертности одинаково у пациентов с ХОБЛ (ОР 0,84, 95% ДИ 0,61–1,16) и без нее (ОР 0,84, 95% ДИ 0,73–0,97); $p=0,93$. Эффекты финеренона на вторичные клинические точки также подтверждены, но не имели различий в зависимости от наличия ХОБЛ. Финеренон значительно улучшал функциональный класс от базового уровня за 12 мес у пациентов с ХОБЛ, в отличие от пациентов без ХОБЛ ($p=0,048$). Это исследование имеет методологические изъяны, основной из которых – отсутствие исходной сопоставимости групп, тем не менее демонстрирует положительное влияние финеренона на течение ХОБЛ.

Таким образом, среди групп препаратов, оказывающих медикаментозное влияние на РААС, наиболее часто назначаемые – иАПФ и БРА II. В целом они имеют схожую эффективность при лечении ССЗ, имея некоторые особенности у пациентов с БОЗ.

Предпочтение для назначения БРА II нужно отдавать только при наличии атопического фона / атопических реакций в анамнезе, особенно у больных БА или непереносимостью иАПФ в анамнезе. При назначении иАПФ нужно внимательно оценивать появление НЯ и при выявлении кашля провести обследование на предмет наличия БА, что актуально ввиду значительной гиподиагностики БОЗ. Адекватная терапия БА (применение глюкокортикостероидов и бронхолитиков), вероятно, снижает риск НЯ со стороны иАПФ.

Нет однозначного ответа на вопрос о том, в каких случаях при развитии кашля следует отменять иАПФ. Так, больные, получающие иАПФ по поводу АГ, могут быть переведены на прием БРА II, однако для лечения ХСН со сниженной фракцией выброса [33], при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST [34] и остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST иАПФ рекомендованы в качестве препаратов 1-й линии [35], преимущества БРА II при этих заболеваниях не доказаны.

АМКР также достаточно часто назначаются у пациентов с ССЗ в составе комбинированной терапии. У спиронолактона и эплеренона, помимо доказанной эффективности в лечении ССЗ, в ряде работ показана антифиброзная и противовоспалительная эффективность в том числе в легочной ткани, а также способность влиять на прогрессирующее течение фиброзных заболеваний. Этот класс лекарственных средств интенсивно исследуется. В США и Японии уже зарегистрированы новые препараты из подкласса нестероидных АМКР. Изучение возможностей АМКР в настоящее время очень перспективно для пациентов с сочетанием ССЗ и БОЗ, ввиду того что имеется потенциальная возможность этих препаратов воздействовать на воспаление и фиброз легочной ткани у пациентов с БОЗ.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declare that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author contribution. The author declare the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
 АД – артериальное давление
 АМКР – антагонисты минералокортикостероидных рецепторов
 АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
 АТ – ангиотензин
 БА – бронхиальная астма
 БОЗ – бронхообструктивное заболевание
 БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II
 ДИ – доверительный интервал
 иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

МКР – минералокортикоидные рецепторы
 НЯ – нежелательное явление
 ОР – относительный риск
 ОЦК – объем циркулирующей крови
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Амбатьелло Л.Г., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые заболевания и хронические обструктивные болезни легких: патофизиологические особенности и выбор тактики лечения. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):78-83 [Ambatiello LG, Chazova IE. Cardiovascular and chronic obstructive pulmonary diseases: pathophysiological processes and treatment tactics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(3):78-83 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.03.000456
2. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких. *Системные гипертензии*. 2020;17(3):7-34 [Chazova IE, Nevzorova VA, Ambatiello LG, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Systemic hypertension*. 2020;17(3):7-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2020.3.200294
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532-55. DOI:10.1164/rccm.200703-456SO
4. Климова А.А., Амбатьелло Л.Г., Смолякова Е.В., и др. Частота выявления сочетанной бронхообструктивной патологии у пациентов с артериальной гипертонией, поступающих в специализированный кардиологический стационар. *Системные гипертензии*. 2023;20(1):35-43 [Klimova AA, Ambatiello LG, Smolyakova EV, et al. Frequency of detection of combined broncho-obstructive pathology in patients with arterial hypertension admitted to a specialized cardiology hospital. *Systemic Hypertension*. 2023;20(1):35-43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082X-2023-1-35-43
5. Delmas MC, Benezet L, Ribet C, et al. Underdiagnosis of obstructive lung disease: findings from the French CONSTANCES cohort. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):319. DOI:10.1186/s12890-021-01688-z
6. Perret J, Sean Yip SW, Idrose NS, et al. Undiagnosed and 'overdiagnosed' COPD using postbronchodilator spirometry in primary healthcare settings: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001478. DOI:10.1136/bmjresp-2022-001478
7. Roucoux G, Scanferla E, Delorme M, et al. Twelve barriers to COPD diagnosis in France: a comparative qualitative study. *BMJ Open Respir Res*. 2025;12:e002708. DOI:10.1136/bmjresp-2024-002708
8. Kisiel MA, Jacobsson M, Järhult S, et al. Risk Factors for the Absence of Diagnosis of Asthma Despite Disease Symptoms: Results from the Swedish GA2LEN Study. *J Asthma Allergy*. 2022;15:179-86. DOI:10.2147/JAA.S350245
9. Изможерова Н.В., Кадников Л.И., Бахтин В.М., и др. Клиническая фармакология препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Учебное пособие. Екатеринбург: УГМУ, 2024 [Izmozherova NV, Kadnikov LI, Bakhtin VM, et al. Klinicheskaja farmakologija preparatov vliiauiushchikh na renin-angiotenzinaldosteronovuiu sistemu. Uchebnoe posobie. Ekaterinburg: Ural State Medical University, 2024 (in Russian)].
10. Архипов В.В. Применение иАПФ при бронхообструктивных заболеваниях: безопасность и нежелательные лекарственные реакции. *Качественная клиническая практика*. 2003;2:101-7 [Arkhipov VV. Use of ACE inhibitors in broncho-obstructive diseases: safety and adverse drug reactions. *Qualitative clinical practice*. 2003;(2):101-7 (in Russian)].
11. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123(8):487-98. DOI:10.1042/CS20120081
12. Mukae S, Itoh S, Aoki S, et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *J Hum Hypertens*. 2002;16:857-63. DOI:10.1038/sj.jhh.1001486
13. Yilmaz I, Türk M, Ketencioglu BB, et al. The presence of underlying asthma should be investigated in patients diagnosed with ACE inhibitor induced cough. *Clin Respir J*. 2020;14(4):382-8. DOI:10.1111/crj.13143
14. Song WJ, Niimi AJ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Asthma, and Cough: Relighting the Torch. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(9):3440-1. DOI:10.1016/j.jaip.2021.07.002

15. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, et al. Dyspnoea, asthma, and broncho spasm in relation to treatment with an giotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ*. 1994;308(6920):18-21
16. Christiansen SC, Schatz M, Yang SJ, et al. Hypertension and asthma: a comorbid relationship. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):76-81. DOI:10.1016/j.jaip.2015.07.009
17. Tanaka H, Teramoto S, Oashi K, et al. Effects of candesartan on cough and bronchial hyperresponsiveness in mildly to moderately hypertensive patients with symptomatic asthma. *Circulation*. 2001;104(3):281-5. DOI:10.1161/01.cir.104.3.281
18. Caldeira D, David C, Sampaio C. Toler ability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardio vasc Drugs*. 2012;12(4):263-77. DOI:10.1007/BF03261835
19. Ruan Z, Dan Li, Hu Y, et al. The Association of Renin-Angiotensin System Blockades and Mortality in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Acute Respiratory Failure: A Retrospective Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;1(17):2001-11. DOI:10.2147/COPD.S370817
20. Parving HH, Brenner BM, McMurray JVV, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204-13. DOI:10.1056/NEJMoa1208799
21. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А. Эплеренон – селективный блокатор рецепторов альдостерона. *Фарматека*. 2007;3(138):10-7. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/articles/Eplerenon-selektivnyi-blokator-receptorov-aldosterona.html>. Ссылка доступна на 01.12.2025 [Minushkina LO, Zateyshchikov DA. Eplerenone – a selective aldosterone receptor blocker. *Farmateka*. 2007;138(3):10-7. Available at: <https://pharmateca.ru/articles/Eplerenon-selektivnyi-blokator-receptorov-aldosterona.html>. Accessed: 01.12.2025 (in Russian)].
22. Ji WJ, Ma YQ, Zhou X, et al. Spironolactone attenuates bleomycin-induced pulmonary injury partially via modulating mononuclear phagocyte phenotype switching in circulating and alveolar compartments. *PLoS One*. 2013;8(11):e81090. DOI:10.1371/journal.pone.0081090
23. Kotfis K, Lechowicz K, Drozdal S, et al. COVID-19-The Potential Beneficial Therapeutic Effects of Spironolactone during SARS-CoV-2 Infection. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(1):71. DOI:10.3390/ph14010071
24. White WB, Duprez D, Hillaire R, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension*. 2003;41(5):1021-6. DOI:10.1161/01.HYP.0000067463.13172.EA
25. Lieber GB, Fernandez X, Mingo GG, Jia Y, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists attenuate pulmonary inflammation and bleomycin-evoked fibrosis in rodent models. *Eur J Pharmacol*. 2013;718(1-3):290-8. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.08.019
26. Pandey AK, Bhatt DL, Cosentino F, et al. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. *Eur Heart J*. 2022;43(31):2931-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehac299
27. FDA approves drug to reduce risk of serious kidney and heart complications in adults with chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-reduce-risk-serious-kidney-and-heart-complications-adults-chronic-kidney-disease>. Accessed: 05.12.2025.
28. Kerendia. European Medicines Agency (EMA). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kerendia>. Accessed: 05.12.2025.
29. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29. DOI:10.1056/NEJMoa2025845
30. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-63. DOI:10.1056/NEJMoa2110956
31. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Antifibrotic and anti-inflammatory effects of the selective nonsteroidal MR antagonist finerenone in preclinical pulmonary fibrosis. *Eur Heart J*. 2021;42(1):ehab724.2932. DOI:10.1093/eurheartj/ehab724.2932
32. Butt JH, Jhund PS, Alasdair D, et al. Online ahead of print. Finerenone, chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: A prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2025;27(8):1444-58. DOI:10.1002/ejhf.3661
33. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):523. DOI:10.1016/j.rec.2022.05.005
34. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;4:149-202 [Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateyshchikov DA, et al. Acute coronary syndrome without ST-segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2021;4:149-202 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449
35. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):251-310 [Averkov OV, Duplyakov DV, Gilyarov MYu, et al. Acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;25(11):251-310 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.12.2025



OMNIDOCTOR.RU