

# Клинико-фармакологические особенности и место ирбесартана в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Е.В. Реброва<sup>1</sup>, Е.В. Ших<sup>1</sup>, А.Ю. Рязанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, <sup>2</sup>Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

**Для корреспонденции:**  
Е.В. Реброва, Москва, 119991, ул. Трубевская, 8, стр. 2. katrina1987@rambler.ru.

**Для цитирования:**  
Реброва Е.В., Ших Е.В., Рязанова А.Ю. Клинико-фармакологические особенности и место ирбесартана в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):57-62 [Rebrova EV, Shikh EV, Ryzanova AYU. Clinical and pharmacological features and place of irbesartan in the treatment of cardiovascular diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022; 31(2):57-62 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-57-62.

Ирбесартан относится к блокаторам рецепторов ангиотензина II и используется для лечения пациентов с артериальной гипертонией, в том числе страдающих сахарным диабетом 2 типа и/или нарушением функции почек. Ирбесартан можно применять отдельно или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами (например, гидрохлоротиазидом). Механизм действия ирбесартана в основном связан с селективной блокадой АТ<sub>1</sub>-рецепторов и подавлением вазопрессорного эффекта ангиотензина II. В обзоре литературы систематизированы фармакокинетические и фармакодинамические свойства и результаты клинических исследований ирбесартана.

**Ключевые слова.** *Ирбесартан, блокаторы рецепторов ангиотензина, артериальная гипертония.*

**Б**локаторы рецепторов ангиотензина II (БРА, сартаны) относят к основным классам препаратов для лечения артериальной гипертонии (АГ). Долгосрочные эффекты применения сартанов, в том числе снижение риска развития сердечно-сосудистых событий и смерти, замедление прогрессирования осложнений сахарного диабета, благоприятное влияние на массу миокарда и сократимость левого желудочка, качество жизни, нефропротективное действие, сопоставимы с таковыми ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), однако риск развития кашля значительно ниже при лечении БРА [1]. Сартаны были внедрены в клиническую практику почти три десятилетия назад. Первым из них стал лозартан (1994 г.) [2]. В последующем в тече-

ние непродолжительного времени было предложено около двух десятков оригинальных БРА. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрировано 9 препаратов из этой группы: лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан, азилсартан и фимасартан [3]. Ирбесартан, одобренный для применения в 1997 г. [2], по сравнению с другими БРА, обладает наибольшей биодоступностью при приеме внутрь и длительным периодом полувыведения, позволяющим принимать его один раз в сутки. Большая часть препарата выводится через желудочно-кишечный тракт, что повышает безопасность применения его у пациентов с умеренными нарушениями функции почек [3]. Более того, по аффинности к рецептору ангиотензина II 1 типа (АТ<sub>1</sub>) ирбесартан превосходит олмесартан, кандесартан, эпросартан, телмисартан, валсартан, лозартан и его активный метаболит [4]. В 2019 г. в США ирбесартан находился на четвертом месте по частоте применения среди всех БРА, уступая только лозартану, валсартану и олмесартану [5], в то время как в Российской Федерации данный препарат не так хорошо известен.

При подготовке данного обзора был проведен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и др.), анализ информации в государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС), а также в реестре фармацевтических субстанций и лекарственных средств [6].

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы как оригинальные препараты ирбесартана и его фиксированных комбинаций, так и четыре воспроизведе-

**ТАБЛИЦА 1. Препараты ирбесартана, разрешенные к медицинскому применению в Российской Федерации [3]**

МНН	Торговое наименование	Производитель	Дозировка (таблетки) мг
Ирбесартан	Апровель®	АО “Санofi-авентис груп”, Франция	150, 300
	Ирбесартан Канон	ЗАО “Канонфарма продакшн”, Россия	150, 300
	Ирбесартан	ООО “Атолл”, Россия	150, 300, 75
	Ирбис	“Хетеро Лабс Лимитед”, Индия	150, 300, 75
	Ирбесартан	“Керн Фарма С.Л.”, Испания	150, 300, 75
Ирбесартан + гидрохлортиазид	Коапровель®	АО “Санofi-авентис груп”, Франция	150+12,5, 300+12,5, 300+25
Ирбесартан + амлодипин	Апроваск®	Санofi-Авентис де Мексико С.А. де С.В., Мексика	150+5, 300+5, 150+10, 300+10

денных препарата, в том числе отечественного производства (табл. 1).

### Фармакокинетика ирбесартана

Среди БРА ирбесартан обладает наибольшими биодоступностью при приеме внутрь и объемом распределения и одним из самых длительных периодов полувыведения. Препарат окисляется в печени под действием изофермента CYP2C9 до неактивных метаболитов и выводится из организма преимущественно через желудочно-кишечный тракт (табл. 2).

Влияние пола на фармакокинетику ирбесартана у пациентов с АГ оценивалось в нескольких исследованиях.  $C_{max}$ , AUC и период полувыведения ирбесартана не зависели от пола, хотя у женщин значения этих показателей, как правило, были выше, чем у мужчин [7]. Необходимости в коррекции дозы в зависимости от пола не обнаружено [8]. Возраст также не оказывал существенного влияния на фармакокинетику ирбесартана. Значения AUC и  $C_{max}$  ирбесартана у здоровых пожилых мужчин и женщин (в возрасте 65-80 лет) были примерно на 20-25% выше, чем у здоровых людей молодого возраста (18-40 лет), однако это не требовало коррекции дозы [7,8]. В фармакокинетическом исследовании после однократного приема ирбесартана средние значения AUC и периода полувыведения у афроамериканцев были на 25% и 21%, соответственно, выше, чем у представителей европеоидной расы, однако эти различия были статистически не значимы [7].

Нарушение функции почек, включая терминальную стадию хронической почечной недостаточности, требующую гемодиализа, не влияло на фармакокинетику ирбесартана [9]. В открытом параллельном исследовании  $C_{max}$ , AUC и период полувыведения ирбесартана достоверно не отличались у пациентов с циррозом и нормальной функцией печени после однократного или многократного приема препарата [10]. Наконец, в открытом рандомизированном двустороннем перекрестном исследовании средние значения  $C_{max}$  ирбесартана были сходными у пациентов, страдавших и не страдавших сердечной недостаточностью [11].

Таким образом, ирбесартан обладает рядом отличий от других БРА: высокие биодоступность и объем распределения, длительность периода полувыведения, отсутствие необходимости в коррекции дозы в зависимости от пола, возраста, функции почек и печени, сопутствующей сердечной недостаточности.

### Фармакодинамика и эффективность ирбесартана

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также основным патофизиологическим звеном развития АГ. Ангиотензин II избирательно связывается с  $AT_1$ -рецепторами, находящимися во многих тканях, и выполняет несколько важных функций, включая вазоконстрикцию и секрецию альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует рост гладкомышечных клеток. Химическая модификация молекул БРА может оказывать влияние на силу связывания и скорость диссоциации лекарственного вещества из комплекса с рецептором. В литературе много противоречивых данных об аффинности БРА, что объясняется использованием разных лабораторных моделей и других условий эксперимента [12]. Тем не менее, в настоящее время считается, что все БРА (или их активные метаболиты) конкурентно и необратимо связываются с рецептором, переводя его в неактивное состояние [6,13].

Ирбесартан является селективным антагонистом  $AT_1$ -рецептора и блокирует все эффекты ангиотензина II, опосредованные этими рецепторами, независимо от источника или пути синтеза ангиотензина II. В нескольких исследованиях была показана способность ирбесартана ингибировать прессорный ответ на экзогенный ангиотензин II у людей с нормальным АД [6,14-16]. Ирбесартан ингибировал прессорное действие ангиотензина II до 100% на пике через 4 ч после приема внутрь в дозе 25-300 мг [6,15,16]. В двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном четырехстороннем перекрестном исследовании степень и продолжительность блокады рецепторов ангиотензина II, индуцированной 150 мг ирбесартана, были значимо больше, чем при применении 50 мг лозартана или 80 мг валсартана [6,14].

Эффективность блокады рецепторов ангиотензина II ирбесартаном проанализирована на основе результатов клинических исследований, в которых изучали его антигипертензивное действие и органопротективные свойства. В двух рандомизированных двойных слепых исследованиях была сопоставлена антигипертензивная эффективность ирбесартана и эналаприла у пациентов с АГ [17-19]. Оба препарата вызывали статистически значимое снижение АД, однако ирбесартан превосходил эналаприл по переносимости. В рандомизированном, двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании К. Kassler-Taub и соавт. [20] сравнили

ТАБЛИЦА 2. Сравнительная фармакокинетика сартанов [4]

МНН	F (%)	Влияние пищи	Vd (л)	T <sub>max</sub> (ч)	T <sub>1/2</sub> (ч)	Метаболизм	Активный метаболит	Элиминация моча/ЖКТ, %	Кратность приема	Дозы (мг/сут)
Лозартан/ EXP-3174	33	Да	34	1/3-4	2/6-9	СУР2С9	EXP-3174	35/58	1-2	25-100
Ирбесартан	60-80	Нет	53-93	1,5-2	11-15	СУР3А4, СУР2С9	Нет	2/98	1	75-300
Валсартан	23	Да	17	2-4	1, 9	-	Нет	13/83	1	80-320
Кандесартана цилсексетил	14	Нет	7	3-4	9	-	Кандесартан	33/66	1-2	8-32
Телмисартан	50	Нет	10	2-5	20	Конъюгация с глюкуронатом	Нет	2/98	1	40-80
Олмесартана медоксомил	25,6	Нет	16-29	2	10-15	Гидролиз	Олмесартан	40/60	1	10-40
Эпросартан	13	Да	13	1-2	5-9	Конъюгация с глюкуронатом незначительная	Нет	10/90	1-2	600
Азилсартана медоксомил	60	Нет	16	1,5-3	11	СУР2С9, деакилирование, лекарбокислирование	Азилсартан	42/55	1	20-80
Фимасартан	19	-	-	0,5-3	5-16	СУР3А4	Нет	5/95	1	60-120

Примечание: F – биодоступность, Vd – объем распределения, T<sub>max</sub> – время достижения максимальной концентрации, T<sub>1/2</sub> – период полувыведения, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. У всех препаратов степень связывания с белками крови >90%

антигипертензивную эффективность ирбесартана и лозартана. Средняя степень снижения АД и частота достижения целевых значений АД при приеме ирбесартана превышали таковые при лечении лозартаном. G. Mancía и соавт. [21] показали, что ирбесартан по антигипертензивной эффективности имел преимущество перед валсартаном.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании SILVHIA [22] при лечении ирбесартаном на протяжении 48 недель значимое снижение индекса массы миокарда наблюдалось значительно чаще, чем в группе ателолола.

В программе PRIME (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation), включавшем два крупных международных исследования – IRMA 2 (The Irbesartan in Type 2 Diabetes With Microalbuminuria 2) и IDNT (The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), было доказано нефропротективное действие ирбесартана у пациентов с АГ и сахарным диабетом [19,23,24].

В последние годы органопротективные свойства ирбесартана изучались у пациентов с синдромом Марфана. Основной причиной смерти при этом заболевании являются сердечно-сосудистые осложнения, связанные с дилатацией корня аорты, – расслоение и разрыв аорты. В многоцентровом двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании лечение ирбесартаном в течение 5 лет, по сравнению с плацебо, привело к значимому снижению частоты расширения аорты у детей и молодых людей с синдромом Марфана, что, по мнению авторов, может снизить частоту осложнений со стороны аорты [25].

Сартаны, в том числе ирбесартан, способны связываться и оказывать влияние и на другие рецепторы, такие как рецепторы пролифераторов пероксисом – PPAR. Последние относятся к суперсемейству ядерных рецепторов, функционируют как лиганд-активируемые транскрипционные факторы и являются мишенью действия таких препаратов, как тиазолидиндионы и фибраты. Стимуляция PPAR $\gamma$ -рецепторов в адипоцитах вызывает продукцию адипонектина, который, в свою очередь, влияет на активность клеток эндотелия, ангио-

миоцитов, лейкоцитов, скелетных мышц, печени. В эндотелиальных клетках адипонектин увеличивает образование оксида азота – эндотелиального вазодилатирующего фактора. В ангиомиоцитах адипонектин сдерживает чрезмерную пролиферацию и миграцию клеток, т.е. оказывает антиатеросклеротическое действие. Он также подавляет деление фибробластов и синтез белков межклеточного пространства (деремоделирование). Активация PPAR $\gamma$ -рецепторов в лейкоцитах вызывает снижение продукции цитокинов, хемокинов и молекул адгезии (противовоспалительный эффект), увеличивает выведение холестерина (антиатеросклеротическое действие). В скелетных мышцах, печени и жировой ткани активаторы PPAR $\gamma$ -рецепторов снижают синтез глюкозы, триацилглицеридов, повышают чувствительность тканей к инсулину и образование липопротеидов высокой плотности (гипогликемическое, антиатеросклеротическое действие). Таким образом, активация PPAR $\gamma$ -рецепторов обеспечивает противовоспалительный, антиоксидантный, антипролиферативный эффекты в сосудистой стенке и в совокупности снижает риск развития атеросклероза [12].

Протективные свойства ирбесартана как агониста PPAR $\gamma$ -рецепторов изучались в доклинических исследованиях на модели эстрадиола бензоат-индуцированной гиперплазии и атипичии эндометрия. Ирбесартан в значительной степени предотвращал вызванные эстрадиола бензоатом биохимические и гистопатологические изменения в матке подопытных животных [26].

He Juan и соавт. [27] изучали молекулярные механизмы гипополипидемического и противовоспалительного эффекта ирбесартана *in vitro* на модели неалкогольной жировой дистрофии печени в культуре клеток. Препарат вызывал значительное уменьшение отложения липидов, индуцированное ангиотензином II, и митохондриальную дисфункцию, восстанавливал выработку АТФ и мембранный потенциал митохондрий, а также снижал уровни активных форм кислорода и маркеров воспаления в гепатоцитах.

В исследовании S. Afzal и соавт. [28] изучалось влияние ирбесартана в виде монотерапии и в комбинации с

адипонектином на АД, параметры почечной гемодинамики и реакцию сосудов на введение ангиотензина II и адреномиметиков у крыс со спонтанной АГ. Полученные данные указывали на наличие взаимосвязи между PPAR $\gamma$ -рецепторами,  $\alpha$ -адренорецепторами и рецепторами ангиотензина II в почечной сосудистой сети крыс. Авторы пришли к выводу, что показатели кортикальной перфузии и функции почек на фоне комбинированной терапии адипонектином с ирбесартаном были значительно лучше, чем при монотерапии ирбесартаном. Кардиопротективные эффекты ирбесартана, опосредованные именно стимуляцией PPAR $\gamma$ -рецепторов, были продемонстрированы также на модели генно-модифицированных мышей с дефицитом АПФ2 [29].

Результаты клинических исследований БРА у больных, находящихся на разных этапах сердечно-сосудистого и почечного континуумов, определили различия показаний для применения разных препаратов. Так, в США и Европе олмесартан, эпросартан и азилсартан имеют лишь одно показание – лечение АГ. Это связано с тем, что их эффективность в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и нефропатии не доказана. Ирбесартан, телмисартан и лозартан применяют для профилактики прогрессирования поражения почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией [12]. Также перспективным направлением применения ирбесартана является профилактика дилатации аорты при синдроме Марфана [25] и лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) [29]. В настоящее время в связи с отсутствием доказательной базы ирбесартан не рекомендован для лечения ХСН. Для лечения ХСН среди БРА следует выбирать кандесартан, валсартан, телмисартан или лозартан [3,12]. В официальной инструкции по применению ирбесартана указано два основных показания – АГ и нефропатия при АГ и сахарном диабете 2 типа.

### Безопасность и переносимость ирбесартана

Высокий уровень безопасности БРА подтверждается результатами более чем 20-летнего применения в клинической практике [12]. В 2012 г. был опубликован мета-анализ 11 исследований, в которых сравнивали безопасность ингибиторов АПФ и БРА [30]. Лечение БРА сопровождалось снижением риска развития кашля по сравнению с ингибиторами АПФ (относительный риск [ОР] 0,37; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,28, 0,48). Частота кашля и ангионевротического отека при назначении БРА, а также их отмены была сопоставимой с таковыми при приеме плацебо. По сравнению с плацебо при назначении БРА чаще встречались артериальная гипотензия (ОР 2,63; 95% ДИ 1,77, 3,92), нарушение функции почек (ОР 2,07; 95% ДИ 1,45, 2,95) и гиперкалиемия (ОР 3,37; 95% ДИ 1,60, 7,11) [30]. В исследованиях К. Kassler-Taub и соавт. [20] и S. Oparil и соавт. [31] частота побочных эффектов существенно не отличалась между группами ирбесартана и лозартана. При этом в первом исследовании частота досрочного прекращения приема ирбесартана в дозе 300 мг из-за

нежелательных лекарственных реакций (НЛР) была сопоставимой с таковой в группе плацебо.

В нескольких исследованиях изучали безопасность и переносимость комбинированной антигипертензивной терапии ирбесартаном и гидрохлортиазидом. По сравнению с плацебо/гидрохлортиазидом частота НЛР в течение первых 24 часов после начала лечения была одинаковой в группах сравнения [32]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были головная боль, усталость и тошнота/рвота. Их частота была несколько выше при применении комбинации ирбесартана и гидрохлортиазида по сравнению с плацебо и гидрохлортиазидом [33].

В исследовании, в котором оценивали эффективность фиксированных комбинаций ирбесартана/гидрохлортиазида и лозартана/гидрохлортиазида, не выявлено различий между двумя методами лечения в отношении частоты побочных эффектов или переносимости. Наиболее распространенными НЛР были симптомы простуды и боль в горле при приеме ирбесартана/гидрохлортиазида и головная боль при приеме лозартана/гидрохлортиазида. По данным суточного мониторирования ЭКГ, при применении комбинации ирбесартана/гидрохлортиазида частота сердечных сокращений в дневное и ночное время существенно не отличалась от исходной, в то время как при применении лозартана/гидрохлортиазида среднесуточная и среднедневная частота сердечных сокращений значительно увеличилась по сравнению с исходной [34].

В последние годы все больше внимания уделяют возможным канцерогенным эффектам лекарственных препаратов, в том числе БРА. В 2011 г. I. Sipahi и соавт. [35] опубликовали мета-анализ 5 исследований, в которых более чем у 60000 пациентов регистрировали новые случаи развития рака на фоне применения БРА (преимущественно телмисартана) и контрольных препаратов. Авторы сообщили о возможном увеличении частоты развития злокачественных опухолей, особенно легких и простаты, на фоне применения БРА по сравнению с контролем (7,2% и 6,0%, соответственно; ОР 1,08, 95% ДИ 1,01, 1,15) [35]. Однако длительность наблюдения за пациентами в данных исследованиях была достаточно небольшой (от 1 до 5 лет) для адекватной оценки канцерогенных эффектов. Кроме того, в исследованиях отсутствовали данные о других факторах риска, таких как рак в анамнезе, и использовались разные препараты сравнения.

В том же году сотрудники ARB Trialists опубликовали анализ данных многоцентровых двойных слепых клинических исследований с участием более 130000 пациентов, которые получали телмисартан, ирбесартан, валсартан, кандесартан или лозартан. В данной работе не было обнаружено увеличения риска образования новых опухолей при применении изучаемых БРА по сравнению с контрольной группой [36]. Сходные результаты были получены и S. Bangalogue и соавт. [37], которые включили в мета-анализ 70 рандомизированных клинических исследований БРА и ингибиторов



АПФ более чем у 300000 пациентов.

Впоследствии в крупном когортном исследовании, которое проводилось в США и включало более миллиона участников, наблюдение в течение примерно 5 лет исключило какую-либо связь между раком легкого и терапией БРА. Более того, относительный риск развития рака легких при лечении БРА был достоверно ниже (на 0,30 на 1000 человеко-лет) по сравнению с контрольной группой [38].

С патофизиологической точки зрения роль ангиотензина II и его рецепторов в развитии новообразований представляется сложной. Многие злокачественные опухоли экспрессируют  $AT_1$ -рецепторы. Соответственно, ангиотензин II может играть роль в прогрессировании, васкуляризации и метастазировании опухоли, а ингибиторы АПФ и БРА могут давать противоопухолевый эффект. Предполагаемые механизмы противоопухолевой активности ингибиторов АПФ и БРА включают в себя также ингибирование матриксных металлопротеаз и снижение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов. Однако роль стимуляции рецепторов ангиотензина 2 типа при терапии БРА неясна, как и роль повышения активности ренина плазмы [39].

В последние годы потенциальный канцерогенный эффект БРА связывают с наличием примесей нитрозаминов, которые могут оказывать канцерогенное действие. Впервые об обнаружении примесей нитрозамина в препаратах, содержащих валсартан, было сообщено в июле 2018 г. В дальнейшем примеси нитрозаминов были обнаружены в других сартанах. Нитрозамины могут образовываться при синтезе сартанов, производных тетразола, к которым относится и ирбесартан [40]. В Европейском союзе в 2019 г. производителям было предложено внести изменения в процессы производства БРА для снижения содержания в продукции примесей нитрозаминов настолько, насколько это практически осуществимо. На внесение этих изменений установлен срок в два года. Если содержание нитрозамина в препарате превышает допустимые пределы, или в препарате присутствует более одного нитрозамина, такой препарат не должен быть допущен к обращению. Эти ограничения касались валсартана, лозартана, олмесартана, кандесартана и ирбесартана [41].

Наиболее частыми побочными эффектами ирбесартана наряду с гипотензией и гиперкалиемией являются головокружение, головная боль и диспептические реакции.

## Заключение

Несмотря на многие сходные свойства БРА, особенности фармакокинетических параметров разных представителей данного класса обуславливают и различия в их клинических эффектах. Ирбесартан обладает наибольшей биодоступностью при приеме внутрь по сравнению с другими БРА и более длительным периодом полувыведения. Большая часть препарата выводится через желудочно-кишечный тракт, что повышает безопасность применения его у пациентов с умеренным нару-

шением функции почек. Высокая антигипертензивная эффективность ирбесартана и нефропротективный эффект представляют несомненное практическое значение для применения препарата и его фиксированных комбинаций с целью лечения АГ и диабетической нефропатии и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Высокий уровень безопасности БРА подтверждается результатами более чем 20-летнего применения в клинической практике. Хотя ирбесартан относится к производным тетразола, предпринятые меры по контролю содержания примесей нитрозамина и данные мета-анализов исследований БРА позволяют сделать выводы о безопасности этого препарата.

**Конфликт интересов:** нет.

1. Wu HY, Peng CL, Chen PC, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers for major renal outcomes in patients with diabetes: A 15-year cohort study. *Plos One* 2017;12(5): e0177654.
2. Fischer J, Ganellin CR. *Analogue-based Drug Discovery*. John Wiley & Sons; 2006: p.470.
3. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
4. Miura S, Kamik SS, Saku K. Review: angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011;12(1):1-7.
5. <https://clinical.com/DrugStats/Drugs/Irbesartan>
6. Darwish IA, Darwish HW, Bakheit AH, et al. Irbesartan (a comprehensive profile). *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol* 2021;46:185-272.
7. Marino M, Vachharajani N. Pharmacokinetics of irbesartan are not altered in special populations. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:112-22.
8. Vachharajani NN, Shyu WC, Smith RA, et al. The effects of age and gender on the pharmacokinetics of irbesartan. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:611-3.
9. Sica DA, Marino MR, Hammett JL, et al. The pharmacokinetics of irbesartan in renal failure and maintenance hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1997;6:610-8.
10. Marino M, Langenbacher K, Raymond RH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in patient with hepatic cirrhosis. *J Clin Pharmacol* 1998;4:347-56.
11. Kostis JB, Vachharajani N, Hadjilambris OW. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in heart failure. *J Clin Pharmacol* 2001;9:935-42.
12. Карева Е.Н. Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы? *Клиническая фармакология и терапия* 2016;25(3):11-21 [Kareva YeN. Evolution of sartans – are they identical? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2016;25(3):11-21 (In Russ.)].
13. Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf* 2015;38(1):33-54.
14. Mazzolai L, Maillard M, Rossat J, et al. Angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects: a direct comparison of three AT1 receptor antagonists. *Hypertension* 1999;33:850-5.
15. Ribstein J, Picard A, Armagnac C, et al. Full antagonism of pressor response to exogenous angiotensin II (AII) by single-dose irbesartan in normotensive subjects. *J Hypertens* 1997;15:S117.
16. Ribstein J, Sissmann J, Picard A, et al. Effects of the angiotensin-II antagonist SR47436 (BMS 186295) on the pressor response to exogenous angiotensin II and the renin-angiotensin system in sodium replete normal subjects. *J Hypertens* 1994;12:131.
17. Mimran A, Ruilope L, Kerwin L et al. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1998;12(3):203-8.
18. Laroche P, Flack JM, Marbury TC, et al. Irbesartan Multicenter Investigators. Effects and tolerability of irbesartan vs enalapril in patients with severe hypertension. *Am J Cardiol* 1997;80(12):1613-5.
19. Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Значение ирбесартана в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014;10(6):659-664 [Podzolokov VI, Tarzimanova AI. Role of irbesartan in clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2014;10(6):659-664. (In Russ.)].
20. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliot W, et al. Irbesartan. *Losartan Study Investigators*. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(4-1):445-53.
21. Mancia G, Korlipara K, van Possum P et al. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. *Blood Press Monit* 2002;7(2):135-42.
22. Malmqvist K, Kahan T, Edner M. et al. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol* 2002;90(10):1107-12.
23. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. Irbesartan in Patients with

- Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.
24. Lewis EJ et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
  25. Mullen M, Jin XY, Child A, et al. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2019;394(10216):2263-70.
  26. Morsy MA, Abdelraheem WM, El-Hussieny M, et al. Protective effects of Irbesartan, an angiotensin receptor blocker with PPAR $\gamma$  agonistic activity, against estradiol benzoate-induced endometrial hyperplasia and atypia in female rats via modulation of TNF $\alpha$ /survivin pathway. *Pharmaceuticals* 2021;14(7):649.
  27. Juan H, Jian D, Qihua L, et al. Irbesartan ameliorates lipid deposition by enhancing autophagy via PKC/AMPK/ULK1 axis in free fatty acid induced hepatocytes. *Front Physiol* 2019;10.
  28. Afzal S, Abdul Sattar MZ, Qureshi J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$  agonist, irbesartan and adiponectin ameliorate blood pressure, renal excretory function and vasoactive responses to adrenergic agonists and angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *Front Pharmacol. International Conference on Drug Discovery and Translational Medicine 2018 (ICDDTM '18)* <https://doi.org/10.3389/conf.fphar.2019.63.00015>.
  29. Zhang ZZ, Shang QH, Jin HY, et al. Cardiac protective effects of irbesartan via the PPAR-gamma signaling pathway in angiotensin-converting enzyme 2-deficient mice. *J Transl Med* 2013;11:229.
  30. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12(4):263-77.
  31. Oparil S, Guthrie R, Lewin AJ, et al. An elective-titration study of the comparative effectiveness of two angiotensin II-receptor blockers, irbesartan and losartan. *Clin Ther* 1998;20:398-409.
  32. Rosenstock J, Rossi L, Lin CS, et al. The effects of irbesartan added to hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in patients non-responsive to hydrochlorothiazide alone. *J Clin Pharm Ther* 1998;23:433-40.
  33. Howe P, Phillips P, Saini R, Kassler-Taub K. The antihypertensive efficacy of the combination of irbesartan and hydrochlorothiazide assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Irbesartan Multicenter Study Group. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:1373-96.
  34. Neutel JM, Smith D. Ambulatory blood pressure comparison of the anti-hypertensive efficacy of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide and losartan/hydrochlorothiazide in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Int Med Res* 2005;33:620-31.
  35. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010 Jul;11(7):627-36.
  36. ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011;29(4):623-35.
  37. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 2011;12(1):65-82.
  38. Rao GA, Mann JR, Shoabi A, et al. Angiotensin receptor blockers: are they related to lung cancer? *J Hypertens* 2013;31(8):1669-75.
  39. Battistoni A, Volpe M. Recent warnings about antihypertensive drugs and cancer risk: Where do they come from? *Europ Cardiol Rev* 2020;15:e21.
  40. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/update-nitrosamine-impurities-ema-continues-work-prevent-impurities-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/update-nitrosamine-impurities-ema-continues-work-prevent-impurities-medicines_en.pdf).
  41. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review_en.pdf).

## Clinical and pharmacological features and place of irbesartan in the treatment of cardiovascular diseases

E.V. Rebrova<sup>1</sup>, E.V. Shikh<sup>1</sup>, A.Yu. Ryazanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,

<sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Irbesartan belongs to a group of angiotensin II receptor blockers that are used worldwide for the treatment of patients with hypertension, type 2 diabetes, and impaired renal function. Irbesartan can be administered alone or in combination with other antihypertensive drugs (for example, hydrochlorothiazide), if blood pressure control cannot be achieved with monotherapy. The mechanism of action of Irbesartan is mainly due to the selective blockade of AT<sub>1</sub> receptors and, as a consequence, a decrease in the vasopressor effect of angiotensin II. The review article summarizes pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and clinical data on the tolerability and safety of Irbesartan.

**Keywords.** *Irbesartan, angiotensin receptor blockers, arterial hypertension.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** E. Rebrova. Trubetskaya 8/2, Moscow 119882, Russia. [katrina1987@rambler.ru](mailto:katrina1987@rambler.ru).

**To cite:** Rebrova EV, Shikh EV, Ryazanova AYu. Clinical and pharmacological features and place of irbesartan in the treatment of cardiovascular diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(2):57-62 (In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-57-62.