

Вальсартан и другие блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов: особенности клинической фармакологии и опыт использования при лечении артериальной гипертензии

Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Н.А. Иванова, Т.М. Стеценко, И.Ю. Щеглова
Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Резюме. В статье рассмотрены ключевая фармакология, механизмы действия, эффективность и безопасность блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов. На основании данных ряда исследований показано, что блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов могут предотвращать развитие мозгового инсульта, сахарного диабета при лечении артериальной гипертензии у больных с высоким риском этих заболеваний. Учитывая уникальный спектр фармакологических эффектов и отличную переносимость, блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов могут быть использованы в терапии больных артериальной гипертензией самых разнообразных категорий – независимо от пола, возраста, расы и целого ряда сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, вальсартан

Valsartan and other AT_1 -angiotensive receptor blockers: the specific features of clinical pharmacology and some experience in using them to treat arterial hypertension

D.V. Preobrazhensky, B.A. Sidorenko, N.A. Ivanova, T.M. Stetsenko, I.Yu. Shcheglova

Summary. The paper considers the clinical pharmacology, mechanism of action, efficacy, and safety of AT_1 -angiotensive receptor blockers. Some studies have indicated that AT_1 -angiotensive receptor blockers may prevent the development of cerebral stroke, diabetes mellitus in the treatment of arterial hypertension in patients at high risk for these diseases. By taking into account the unique spectrum of their pharmacological effects and excellent tolerability, AT_1 -angiotensive receptor blockers may be used in therapy of arterial hypertension of a great variety, irrespective of sex, age, race, comorbidity.

Key words: arterial hypertension, AT_1 -angiotensive receptor blockers, valsartan

В последние десятилетия XIX века были получены убедительные доказательства, что повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в кровяном русле и тканях играет важную роль в патогенезе не только реноваскулярной гипертензии, но и гипертонической болезни (ГБ), а также других форм артериальной гипертензии. По некоторым наблюдениям, высокая активность ренина и повышенные уровни ангиотензина II в плазме крови являются показателями неблагоприятного прогноза у больных ГБ. В частности, по расчетам M.Alderman и соавт. (1997 г.) у больных ГБ с высокой активностью ренина в плазме крови риск развития инфаркта миокарда почти в 4 раза выше, чем у больных с низкой активностью ренина. При анализе данных литературы H.Brunner (2001 г.) пришел к заключению, что повышенные уровни другого маркера активности РАС – ангиотензина II – указывают на неблагоприятный прогноз, причем не только при ГБ, но и при других сердечно-сосудистых заболеваниях.

До недавнего времени три класса лекарственных препаратов использовались для подавления повышенной активности РАС при ГБ: симпатолитики типа резерпина, агонисты центральных α_2 -адренорецепторов и блокаторы β -адренергических рецепторов. Резерпин и агонисты центральных α_2 -адренорецепторов (клонидин, гуанфацин и др.) подавляют активность центрального звена симпатической нервной системы и косвенным образом уменьшают высвобождение ренина из юктагломерулярного аппарата почек. β -Адреноблокаторы подавляют гиперактивность РАС, ослабляя стимулирующее влияние катехоламинов на β -адренергические рецепторы юктагломерулярного аппарата, которые опосредуют высвобождение ренина.

В конце 70-х годов прошлого века появился новый класс вазоактивных препаратов, которые оказывали более избирательное действие на повышенную активность РАС – ингибиторы АПФ, которые уменьшают образование основного эффекторного пептида РАС ангиотензина II из его неактивного предшественника ангиотензина I. В отличие от β -адреноблокаторов и агонистов центральных α_2 -адренорецепторов могли использоваться также при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

В течение двух десятилетий ингибиторы АПФ широко используются при лечении различных форм артериальной гипертензии. Оказалось, что они эффективно снижают артериальное давление (АД) у больных как с повышенной, так и пониженной активностью РАС. В ряде контролируемых исследований также продемонстрирована высокая эффективность ингибиторов АПФ при ХСН, постинфарктной дисфункции левого желудочка и диабетической нефропатии.

Опыт применения ингибиторов АПФ в клинической практике показал, что наряду с преимуществами они обладают рядом недостатков, которые ограничивают их использование. Во-первых, ингибиторы АПФ нередко вызывают такие побочные эффекты, как сухой кашель и нарушение функции почек, развитие которых объясняют тем, что наряду с РАС препараты оказывают существенное влияние на функциональную активность калликреин-кининовой и других нейрогуморальных систем. Во-вторых, оказалось, что ингибиторы АПФ не могут полностью подавить чрезмерную активность РАС, так как они не оказывают влияние на превращение ангиотензина I в ангиотензин II, которое происходит без участия АПФ.

Кроме того, тормозящий эффект ингибиторов АПФ со временем может ослабевать, поскольку вызываемое ингибиторами АПФ уменьшение образования ангиотензина II вызывает рефлекторное усиление высвобождения ренина, под влиянием которого увеличивается образование ангиотензина I, который конкурирует с ингибиторами за активные центры АПФ.

Довольно частое развитие побочных эффектов ограничивает применение симпатолитиков, β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ в клинической практике. Поэтому большие надежды связывают с блокаторами AT_1 -ангиотензиновых рецепторов.

Клиническая фармакология блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов

В 1982 г. японские исследователи Y.Furukawa и соавт. показали, что производные имидазола могут действовать в качестве антагонистов прессорного действия ан-

Таблица 1. Фармакокинетика блокаторов AT₁-ангиотензиновых рецепторов*

Препарат	Биодоступность (%)	Активный метаболит	Период полужизни (ч)	Печеночная элиминация (%)	Почечная экскреция (%)
Лозартан	12–67	Да (EXP-3174)	1,3–2,5 (6–9)	10 (65)	90 (35)
Валсартан	10–35	Нет	5–9	83	13
Ирбесартан	60–85	Нет	11–20	80	20
Кандесартана циклосетил	(34–56)	Да (кандесартан)	3,5–4 (9–13)	(67)	(33)
Тельмисартан	42–58	Нет	16–24	99	1
Эпросартан	13	Нет	5–9	90	7

Примечание. * – в скобках приведены фармакокинетические параметры активных метаболитов блокаторов AT₁-ангиотензиновых рецепторов.

гиотензина II. В конце 80-х и начале 90-х годов прошлого века были синтезированы лекарственные препараты, которые оказывают более селективное и более специфическое влияние на эффекты активации РАС. Это – **блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов**, которые действуют как антагонисты ангиотензина II в отношении AT₁-рецепторов, опосредующих основные сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РАС.

Блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов обладают рядом важных преимуществ перед ингибиторами АПФ, которые делают перспективным их применение при лечении ГВ.

Во-первых, блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов более эффективны, чем ингибиторы АПФ, подавляют сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РАС. Ведь в отличие от ингибиторов АПФ, которые воздействуют лишь на один из путей образования основного эффекторного пептида РАС – ангиотензина II, они действуют как антагонисты ангиотензина II вне зависимости от того, каким образом ангиотензин II образовался. Следовательно, блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов обеспечивают более полную и более селективную блокаду РАС, чем ингибиторы АПФ.

Во-вторых, действие блокаторов AT₁-ангиотензиновых рецепторов более специфично, чем действие ингибиторов АПФ. Ведь в отличие от ингибиторов АПФ блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связывают такие характерные для ингибиторов АПФ побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек. Большой селективностью и специфичностью блокады РАС объясняют лучшую переносимость блокаторов AT₁-ангиотензиновых рецепторов по сравнению с ингибиторами АПФ. Частота побочных эффектов при лечении AT₁-блокаторами такая же, как при назначении плацебо.

Первым блокатором AT₁-ангиотензиновых рецепторов, эффективным при приеме внутрь, является лозартан, который был синтезирован в 1988 г. В 90-е годы прошлого века были разработаны другие блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов, которые отличаются от лозартана как химической структурой, так и особенностями фармакокинетики (табл. 1). Среди новых блокаторов AT₁-ангиотензиновых рецепторов одним из наиболее изученных является **валсартан**, который выпускается фармацевтической компанией "Novartis Pharma" (Швейцария) под коммерческим названием "**Диован**".

Как известно, в настоящее время за рубежом наряду с лозартаном доступны или проходят клинические испытания по меньшей мере не менее десяти непептидных селективных AT₁-ангиотензиновых рецепторов: валсартан, ирбесартан, кандесартан, тельмисартан, эпросартан и др. По химической структуре блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов можно разделить на четыре основные группы: 1) бифениловые производные тетразола: лозартан, ирбесартан, кандесартан, ольмесартан, тазосартан и др.; 2) небифениловые производные тетразола: тельмисартан и др.; 3) небифениловые нететразоловые соединения: эпросартан и др. и 4) негетероциклические соединения: валсартан, фозартан и др.

Некоторые блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов сами по себе обладают фармакологической активностью (валсартан, ирбесартан), другие препараты (например, кандесартана циклосетил) становятся активными лишь после ряда метаболических превращений в печени. Наконец, у таких активных AT₁-блокаторов, как лозартан и тазосартан, есть активные метаболиты, которые обладают более сильным и продолжительным действием, чем препараты сами по себе.

Таким образом, блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов можно разделить на две группы: 1) активные лекарственные формы и 2) пролекарства (prodrug).

Блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов (или их активные метаболиты) несколько различаются путями элиминации из организма. Хотя основной путь элиминации всех известных AT₁-блокаторов – метаболизм в печени, значительная часть активного метаболита лозартана EXP-3174, а также ирбесартана и кандесартана выводится почками. Напротив, через почки выводится лишь незначительная часть валсартана, тельмисартана и эпросартана (см. табл. 1).

Валсартан отличается рядом особенностей от большинства других AT₁-блокаторов. Во-первых, по химической структуре валсартан не является производным тетразола, как большинство других AT₁-блокаторов, а относится к негетероциклическим соединениям. Во-вторых, валсартан сам по себе обладает фармакологической активностью в отличие от лозартана, кандесартана, ольмесартана и тазосартана, которые становятся активными лишь после ряда метаболических превращений в печени. В-третьих, валсартан выводится преимущественно с желчью в неизменном виде.

Валсартан – высокоселективный блокатор AT₁-ангиотензиновых рецепторов. Он более селективен, чем лозартан. В то время как у лозартана сродство к AT₁-рецепторам в 3000 раз выше, чем к AT₂-рецепторам, у валсартана показатель AT₁-селективности составляет 20 000–30 000: 1. Валсартан действует как неконкурентный антагонист ангиотензина II в отношении AT₁-ангиотензиновых рецепторов. В отличие от лозартана избыток ангиотензина II не может вытеснить валсартан из связи с AT₁-рецепторами.

Биодоступность валсартана колеблется от 10 до 35%, составляя в среднем около 25%. При совместном приеме с пищей биодоступность валсартана уменьшается на 40–50%.

Плазменные уровни валсартана достигают максимума в течение 2 ч после приема препарата внутрь. Его объем распределения составляет около 17 л, что указывает на низкую липофильность. Период полужизни валсартана в плазме крови колеблется от 5 до 15 ч, составляя в среднем 9 ч (см. табл. 1). Период полужизни у валсартана больше, чем у лозартана, и сопоставим с таковым активного метаболита лозартана EXP-3174. Основной путь элиминации валсартана из организма – выведение с желчью и калом (70–85%), в основном в неизменном виде. Лишь 14–30% валсартана выводится через почки, что делает безопасным его применение у больных с почечной недостаточностью.

Основные параметры фармакокинетики валсартана практически не зависят от возраста и пола больных,

Таблица 2. Фармакологические эффекты AT_1 -блокаторов, связанные как с блокадой AT_1 -рецепторов, так и с косвенной стимуляцией AT_2 - и AT_X -рецепторов

Эффекты, связанные с блокадой AT_1 -рецепторов	Эффекты, связанные с косвенной стимуляцией AT_2 - и AT_X -рецепторов
Сердечно-сосудистые и почечные эффекты	
Ослабление вазоконстрикции	Вазодилатация
Ослабление вазоконстрикции эфферентных артериол и как следствие снижение гидравлического давления в почечных клубочках	Вазодилатация афферентных и эфферентных артериол и как следствие увеличение эффективного почечного плазмотока
Уменьшение реабсорбции натрия и воды в проксимальных почечных канальцах	Натрийуретическое действие
Нейрогуморальные эффекты	
Уменьшение секреции альдостерона*	Активация кининогена (а значит, увеличение высвобождения брадикинина)
Уменьшение высвобождения аргинин-вазопрессина (антидиуретического гормона); ослабление жажды*	Высвобождение оксида азота (эндотелиального фактора расслабления), простагландина I_2 (простацилина) и эндотелиального фактора гиперполяризации
Уменьшение высвобождения эндотелина-1 и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа**	
Уменьшение секреции кортизола в ответ на АКТГ	
Уменьшение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервов (пресинаптические AT_1 -рецепторы)	
Торможение активности центрального звена симпатической нервной системы	
Повышение тонуса блуждающего нерва	
Другие эффекты	
Торможение или обратное развитие гипертрофии кардиомиоцитов	Дифференцировка и рост эмбриональных клеток
Торможение или обратное развитие миокардиофиброза	Стимуляция апоптоза (запрограммированной гибели клеток)
Ослабление цитотоксического действия на миокард и, в частности, уменьшение образования супероксид-аниона	Торможение пролиферации и миграции эндотелиальных и гладкомышечных клеток (неоинтимы), а также мезангиальных клеток
Уменьшение синтеза ангиотензиногена в печени (по механизму положительной обратной связи)	Торможение гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации фибробластов, а также синтеза межклеточного матрикса и торможение активности коллагеназы
Увеличение секреции ренина (по механизму отрицательной обратной связи) и в конечном счете повышение уровней ангиотензина II, а также ангиотензина III и ангиотензина IV	Другие антипролиферативные (антимитогенные) эффекты
	Регенерация тканей нейронов и других клеток
	Торможение агрегации тромбоцитов

Примечание. * – секреция альдостерона, дипсогенное действие и некоторые другие эффекты, возможно, в действительности являются эффектами не ангиотензина II, а ангиотензина III, которые опосредуются AT_3 -рецепторами. Поэтому эти эффекты не ослабляются блокаторами AT_1 -ангиотензиновых рецепторов.

** – секреция эндотелина-1 и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа может не снижаться при лечении блокаторами AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, поскольку они являются эффектами ангиотензина IV и опосредуются AT_4 -рецепторами.

функции печени и почек, за исключением больных с печеночной недостаточностью. Клиренс валсартана замедляется у больных с умеренной печеночной недостаточностью, особенно при наличии внутри- или внепеченочной обструкции желчевыводящих путей. На это указывает увеличение примерно вдвое максимальной концентрации препарата в крови и площади под кривой концентрация–время. Поэтому начальная доза препарата обычно одинакова у больных пожилого, среднего и молодого возраста, у больных с умеренным нарушением функции печени и почек и составляет 80 мг/сут в один прием.

Валсартан не оказывает влияния на фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, гидрохлортиазида, фуросемида, амлодипина, варфарина, глицбенкламида и индометацина. валсартан метаболизируется без участия цитохромных изоферментов P-450, поэтому ни ингибиторы, ни индукторы этих изоферментов не оказывают влияния на его фармакокинетику.

Механизмы действия и фармакологические эффекты блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов

Механизмы фармакологических эффектов валсартана не отличаются от таковых других блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов. Как известно, в основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов лежат несколько механизмов – один прямой и по меньшей мере два косвенных (опосредованных).

Прямой механизм фармакологических эффектов блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов связан с

ослаблением эффектов ангиотензина II, которые опосредуются AT_1 -ангиотензиновыми рецепторами (табл. 2). Блокируя AT_1 -рецепторы, AT_1 -ангиотензиновые блокаторы уменьшают вызываемую ангиотензином II артериальную вазоконстрикцию, снижают повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшают секрецию таких вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норадреналин. При длительном применении блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов ослабляют пролиферативные эффекты ангиотензина II, а также альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток.

Косвенные механизмы фармакологических эффектов блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов связаны с реактивной гиперактивацией РАС в условиях блокады AT_1 -рецепторов, которая ведет, в частности, к повышенному образованию ангиотензина II и ангиотензина-1-7, а также ангиотензина III и ангиотензина IV. Все эти эффекторные пептиды РАС в условиях блокады AT_1 -рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию AT_2 -, AT_3 -, AT_4 - и AT_X -рецепторов. При ГБ полезны по меньшей мере такие эффекты ангиотензина II, ангиотензина III и ангиотензина-1-7, как артериальная вазодилатация, натрийурез, антипролиферативное действие, которые опосредуются AT_2 - и AT_X -ангиотензиновыми рецепторами (см. табл. 2).

В почках благоприятными являются эффекты блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, связанные как с блокадой AT_1 -рецепторов, так и со стимуляцией AT_2 -

рецепторов (см. табл. 2). Так, блокада AT_1 -ангиотензиновых рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению гидравлического давления в почечных клубочках, а стимуляция AT_2 -рецепторов в афферентных (приносящих) и эфферентных (выносящих) артериол почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока (S.Ariga и соавт., 1997; K.Kurikawa, 1998).

Таким образом, прямой механизм благоприятных фармакологических эффектов блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов связан с блокадой AT_1 -рецепторов, а косвенные механизмы – со стимуляцией AT_2 -рецепторов и AT_X -рецепторов.

Клиническое значение дополнительной стимуляции AT_3 - и AT_4 -рецепторов в условиях блокады AT_1 -ангиотензиновых рецепторов у больных с ГБ, ХСН и заболеваниями почек остается неясным. Неоднозначна оценка стимулирующего влияния избытка ангиотензина II на апоптоз и его тормозящего эффекта на неоангиогенез (новообразование капилляров), которое опосредуется AT_2 -рецепторами. Тем не менее способность AT_1 -блокаторов тормозить пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток (неоинтимы) в результате косвенной стимуляции AT_2 - или (и) AT_X -рецепторов послужила основанием для попыток использовать их и вальсартан в частности для профилактики рестеноза после коронарной ангиопластики.

Остается также открытым вопрос о клиническом значении дополнительной стимуляции AT_4 -рецепторов, которые, в частности, опосредуют высвобождение эндотелина-1 и ингибитора тканевого активатора плазминогена, избытком образующегося ангиотензина IV.

Блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических AT_1 -рецепторов симпатических нейронов, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель по механизму положительной обратной связи. Благодаря способности проникать в головной мозг эти AT_1 -блокаторы при системном введении могут ослаблять прессорное действие ангиотензина II, вводимого внутривенно.

В условиях AT_1 -блокады уменьшается высвобождение норадреналина, а значит, ослабевает стимуляция постсинаптических α_1 -адренергических рецепторов на клетках-мишенях, например, на мембранах нейронов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Поэтому нельзя исключить, что антигипертензивное действие блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов частично опосредуется их центральными и периферическими симпатолитическими эффектами.

Блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов оказывают протективное действие на сердце, почки, сосуды, а также головной мозг. Эти органопротективные эффекты AT_1 -блокаторов связаны как с блокадой AT_1 -рецепторов, так и со стимуляцией AT_2 -рецепторов и AT_X -рецепторов.

Кардиопротективное действие AT_1 -блокаторов проявляется в том, что они вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных ГБ, а также предотвращают ухудшение сократительной функции левого желудочка у больных с ХСН. В отличие от ингибиторов АПФ блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов не оказывают влияния на размеры инфаркта миокарда после перевязки коронарной артерии у собак, кроликов и крыс. В то же время у морских свинок они ограничивают размеры инфаркта миокарда столь же эффективно, как и ингибиторы АПФ, кардиопротективное действие которых связано с потенцированием эффектов калликреин-кининовой системы. Эти и другие экспериментальные данные дают основание предполагать, что по меньшей мере у некоторых видов животных блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов могут оказывать кардиопротективное действие, ослабляя сердечно-сосудистые и цитотоксические эффекты ангиотензина II, которые опосредуются AT_1 -рецепторами, а также косвенным

образом увеличивая образование брадикинина, оксида азота и простагландинов путем стимуляции AT_2 -ангиотензиновых рецепторов.

Ренопротективные эффекты блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов особенно выражены при диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом типа 2. Они проявляются в уменьшении внутриклубочкового давления, повышение которого является одним из главных факторов прогрессирования дисфункции почек. Кроме того, AT_1 -блокаторы тормозят развитие нефросклероза, который является другим важным фактором прогрессирования дисфункции почек.

Блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов обладают вазопротективным действием. В частности, они восстанавливают нарушенную вазомоторную функцию эндотелия, уменьшают толщину внутренней оболочки (интимы) резистивных артерий и увеличивают их просвет у больных ГБ.

В головном мозге AT_1 -блокаторы косвенным образом усиливают стимуляцию AT_2 -ангиотензиновых рецепторов ангиотензином II, который в избытке образуется в условиях блокады AT_1 -рецепторов. Предполагают, что стимуляция AT_2 -рецепторов лежит в основе церебропротективного действия блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, которое проявляется в эксперименте в условиях ишемии. Например, в опытах на крысах показано, что предварительное назначение AT_1 -блокаторов оказывает церебропротективное действие в случае развития очаговой ишемии головного мозга и улучшает неврологические исходы. Церебропротективное действие блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов объясняют тем, что стимуляция AT_2 -рецепторов ангиотензином II вызывает дилатацию мозговых артерий и способствует регенерации нейронов.

Разнообразные фармакологические свойства и превосходная переносимость блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов делают перспективным их применение для лечения большого числа сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Общепринятыми **показаниями** к назначению блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов являются: 1) лечение ГБ, а также реноваскулярной гипертензии и гипертензии, развивающейся после трансплантации почки; 2) лечение ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка (правда, пока лишь в тех случаях, когда ингибиторы АПФ противопоказаны или плохо переносятся) и 3) лечение и вторичная профилактика диабетической нефропатии.

Потенциальными показаниями к назначению AT_1 -блокаторов считаются: 1) лечение ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, вместе или вместе с ингибиторами АПФ; 2) профилактика постинфарктной дисфункции левого желудочка; 3) лечение недиабетических заболеваний почек; 4) профилактика рестенозов после коронарной ангиопластики; 5) первичная профилактика ГБ у лиц с высоким нормальным АД; 6) первичная и вторичная профилактика инсульта и 7) профилактика сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза у лиц с высоким риском.

Валсартан выделяется среди новых блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов тем, что его эффективность и безопасность при различных заболеваниях широко изучена в длительных рандомизированных исследованиях. Особенно исследованы эффекты валсартана при ГБ, диабетической нефропатии, ХСН, постинфарктной дисфункции левого желудочка. Валсартан – единственный AT_1 -блокатор, о котором известно, что он способен предотвращать развитие рестеноза после коронарной баллонной ангиопластики.

Применение валсартана и других блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов в качестве антигипертензивных средств

Основной областью клинического применения валсартана, как и других блокаторов AT_1 -ангиотензиновых

рецепторов, является лечение ГБ и других артериальных гипертензий.

В крупных плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях показано, что у больных с мягкой и умеренной формами ГБ валсартан при назначении в качестве монотерапии в дозе 80–320 мг/сут достоверно снижает систолическое и диастолическое АД – в среднем на 10–15/5–10 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем и приводит к нормализации АД более чем у половины больных (по сравнению с 20–25% при назначении плацебо).

Антигипертензивное действие валсартана зависит от дозы и нарастает при повышении дозы в диапазоне от 20 до 320 мг/сут.

Антигипертензивная эффективность валсартана и других блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов при назначении в средних дозах в качестве монотерапии примерно одинаковая, хотя действие кандесартана и тельмисартана, по-видимому, более длительное.

Максимальный антигипертензивный эффект блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов достигается не ранее 4–8 нед после начала терапии. Гипотония после приема первой дозы нехарактерна для этих препаратов. Внезапная отмена блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов не сопровождается развитием рикошетной гипертензии.

Валсартан и другие блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов не уступают по антигипертензивной эффективности ни тиазидным диуретикам (25 мг гидрохлортиазида в сутки), ни β-адреноблокаторам (50–100 мг атенолола в сутки), ни антагонистам кальция (5–10 мг амлодипина, 20 мг нифедипина-ретард, 5–10 мг феллодипина-ретард в сутки), ни ингибиторам АПФ (50–100 мг каптоприла, 10–20 мг эналаприла или 10–40 мг лизинаприла в сутки). При этом блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов переносятся гораздо лучше, чем тиазидные диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ. В отличие от антигипертензивных препаратов других классов частота побочных эффектов при лечении валсартаном и другими АТ₁-блокаторами и при назначении плацебо практически одинакова.

В отличие от тиазидных диуретиков β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ антигипертензивная эффективность валсартана, как и других блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов, не зависит от возраста, пола или расы больных (табл. 3).

Обращает внимание несколько более высокая антигипертензивная эффективность валсартана у женщин по сравнению с мужчинами (см. табл. 3). Этим он отличается от ингибиторов АПФ, которые несколько эффективнее у мужчин. Кроме того, известно, что характерный для ингибиторов АПФ сухой кашель у женщин встречается примерно вдвое чаще, чем у мужчин. Учитывая превосходную переносимость валсартана и других АТ₁-блокаторов и несколько большую их эффективность у женщин, именно у женщин блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов в первую очередь могут служить альтернативой ингибиторам АПФ.

Важным достоинством валсартана является его способность при приеме 1 раз в день эффективно снижать АД на протяжении более 24 ч и предотвращать подъем АД в ранние утренние часы.

Как известно, для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного действия лекарственных препаратов в последние годы используют отношение остаточного (конечного) эффекта (ОЭ) к наибольшему (пиковому) (НЭ) эффекту. Считается, что величина ОЭ/НЭ для новых антигипертензивных препаратов должна быть не менее 50% (или 0,50). По мнению P.Meredith (1998 г.), в идеале величина отношения ОЭ/НЭ должна превышать 60%. Чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100% (или 1,00), тем равномернее антигипертензивное действие препарата в течение суток, а значит, меньше вариабельность АД, которая, как из-

Таблица 3. Влияние возраста, пола и расы на антигипертензивную эффективность блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов на примере валсартана

Демографические показатели	Δ Диастолическое АД, мм рт. ст.		
	плацебо, мг/сут	валсартан, 80 мг/сут	валсартан, мг/сут
Возраст			
< 65 лет	-2,2	-7,5	-7,7
≥ 65 лет	-2,7	-6,7	-8,0
Пол			
Мужчины	-2,2	-6,2	-6,9
Женщины	-2,4	-9,0	-9,2
Раса			
Белые	-3,3	-7,8	-7,9
Черные	+1,3	-5,8	-6,6
Другие	+0,8	-6,5	-7,9

Таблица 4. Отношение ОЭ/НЭ некоторых блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов

Международное название	Средние дозы, мг/сут	Отношение ОЭ/НЭ для диастолического АД, %
Валсартан (Valsartan)	80–160	65–70
Ирбесартан (Irbesartan)	150–300	55–77
Кандесартан (Candesartan)	8–16	80–117
Лозартан (Losartan)	50–100	60–72
Тельмисартан (Telmisartan)	40–160	84–100
Эпросартан (Eprosartan)	400–800	66–88

стно, является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

По сводным данным контролируемых исследований, средние значения отношения ОЭ/НЭ для диастолического АД у валсартана составляет 65–70% (табл. 4).

Другие доступные блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов при приеме 1 раз в день также обеспечивают равномерное снижение АД на протяжении 24 ч в сутки (см. табл. 4).

Антигипертензивный эффект валсартана и других блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов значительно усиливается при его комбинировании с диуретиками. Так, например, в крупных исследованиях АТ₁-блокаторы в качестве монотерапии вызывали достаточный антигипертензивный эффект (снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. или не менее чем на 10 мм рт. ст.) у 40–80% больных с мягкой и умеренной формами ГБ. Добавление гидрохлортиазида позволяет получить желаемый эффект еще у 15–20% больных. Тиазидные диуретики не только усиливают, но и удлиняют антигипертензивное действие блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов.

Аддитивность антигипертензивных эффектов АТ₁-блокаторов и тиазидных диуретиков послужила основанием для создания комбинированных антигипертензивных препаратов, содержащих блокатор АТ₁-ангиотензиновых рецепторов и небольшие дозы гидрохлортиазида. Среди таких фиксированных комбинаций в России наиболее популярна комбинация лозартана и гидрохлортиазида, которая выпускается под торговым названием "Козаар", и комбинация валсартана и гидрохлортиазида, которая выпускается под торговым названием "Кодиован".

Антагонисты кальция также потенцируют антигипертензивный эффект блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов.

В контролируемых исследованиях показано, что такие АТ₁-блокаторы, как валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, тельмисартан и эпросартан, вызывают значительную регрессию гипертрофии левого желудочка у больных ГБ. По способности вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов сравнимы с ингибиторами АПФ и антагонистами кальция длительного действия и превосходят β-адреноблокаторы (в частности,

ется измерение АД на рабочем месте и в свободное время более чем у 5000 человек. На основании полученных данных предполагается сформировать три группы лиц по 1500 человек в каждой: больные ГБ (повышенное АД в рабочее и свободное время), больные с артериальной гипертензией на рабочем месте и лица с нормальным АД. На втором этапе каждая из двух групп больных с артериальной гипертензией разделяется на две равные подгруппы. Одна половина каждой группы получает терапию с использованием эпрозартана, а другая половина продолжает получать стандартную терапию по усмотрению лечащего врача. Результаты исследования STARLET ожидаются в 2005 г.

В крупном рандомизированном исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) принимают участие 15 300 больных ГБ не моложе 50 лет, у которых помимо артериальной гипертензии имеется по меньшей мере еще один основной фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Главная цель исследования заключается в том, чтобы двойным слепым методом оценить влияние валсартана (в сравнении с антагонистом кальция амлодипином) на смертность от сердечных причин. Вторичным исходом считается госпитализация в связи с развитием стенокардии или сердечной недостаточности.

После рандомизации в течение 4 нед больные получали валсартан (80 мг 2 раза в день) или амлодипин (5 мг/сут). В дальнейшем допускалось повышение доз валсартана и амлодипина. Предполагаемая длительность исследования не менее 2 лет. Результаты исследования VALUE ожидаются в конце 2003 г.

Таким образом, в крупных исследованиях получены убедительные доказательства того, что блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов могут улучшать отдаленный прогноз у больных ГБ, особенно при ее сочетании с сахарным диабетом, а также у больных с изолированной систолической гипертензией. Особенно эффективными они оказались в плане предупреждения развития мозгового инсульта. Имеются данные, что AT_1 -блокаторы, как и ингибиторы АПФ, способны также предотвращать развитие сахарного диабета. Поэтому можно предполагать, что блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов следует использовать для лечения артериальной гипертензии в первую очередь у больных с высоким риском развития инсульта или сахарного диабета. Принимая во внимание результаты исследований ELITE-I (1997), ELITE-II (2000) и Val-HeFT (2001), AT_1 -блокаторы, как и ингибиторы АПФ, могут использоваться для лечения артериальной гипертензии у больных с сердечной недостаточностью или систолической дисфункцией.

Итак, учитывая уникальный спектр фармакологических эффектов блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов и превосходную переносимость, их можно использовать для лечения артериальной гипертензии у самых разнообразных категорий больных независимо от пола, возраста, расы и таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, систолическая дисфункция левого желудочка, обструктивное заболевание легких и др. Иными словами, доля больных с артериальной гипертензией, у которых потенциально можно использовать AT_1 -блокаторы, гораздо больше, чем доля больных, у которых возможно использование тиазидов, диуретиков, β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция.



как за каменной стеной



селективный блокатор рецепторов ангиотензина II

ДИОВАН®

ВАЛСАРТАН

селективный, эффективный, протективный

Уникальный антагонист рецепторов ангиотензина II, обладающий:

- высокой эффективностью и селективностью в отношении связывания AT_1 рецепторов
- самой обширной доказательной клинической базой
- хорошей переносимостью
- доказанным протективным действием на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума