

АНТАГОНИСТ АНГИОТЕНЗИНА II *ВАЛЬСАРТАН* В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

А. С. Галявич

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав. — проф. В. Н. Ослопов)
Казанского государственного медицинского университета*

20-летний опыт применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в клинике показал, что у части больных артериальной гипертензией (АГ) препараты данной группы бывают неэффективными. Кроме того, при лечении ингибиторами АПФ наблюдается и такой факт: после некоторого периода снижения артериального давления (АД) на фоне их приема вновь отмечается его повышение, несмотря на увеличение дозы препарата. Существенное ограничение для применения ингибиторов АПФ с целью снижения повышенного АД создают различные побочные эффекты. Одним из наиболее специфичных и существенных побочных эффектов является сухой кашель, который возникает при использовании препаратов данной группы в 5—20% случаев [8]. Появление сухого кашля при лечении ингибиторами АПФ связывают с накоплением избыточного брадикинина в легких, образующегося при воздействии АПФ на кининовую систему [9]. Эти факты — побочное действие, неэффективность, усложнение гипотензивного действия — побудили к поиску препаратов, которые обладали бы всеми положительными эффектами и минимумом отрицательных эффектов ингибиторов АПФ. Кроме того, по мнению Weir et al. [15], АГ — бессимптомное заболевание, поэтому развитие гипотензивной фармакотерапии предусматривает решение двух важных проблем: она должна быть эффективной и хорошо переноситься больными, поскольку последние подлежат многолетнему лечению [15].

Исследователями было установлено, что превращение ангиотензина I в ангиотензин II в организме может происходить двумя путями: 1) АПФ-зависимым путем; 2) не-АПФ-зависимым путем — через другие механизмы, в частности под влиянием сериновых протеаз (химазы и др.) [13]. Было показано, что циркулирующую в крови систему ренин-ангиотензин удается почти полностью подавить ингибиторами АПФ, но впоследствии в различных органах обнаруживались локальные ренин-ангиотензиновые системы. Так, выяснилось, что в сердце ингибиторами АПФ удается подавить образование ангиотензина II только на 10%. Это означает, что в сердце и, по-видимому, в других органах преобладает не-АПФ-зависимый путь образования ангиотензина II.

Точкой приложения действия ангиотензина II являются рецепторы в различных органах и системах. Изучение рецепторов ангиотензина II выявило их неоднородность. В настоящее время выделено 4 типа рецепторов для ангиотензина II: AT₁, AT₂, AT₃, AT₄. Основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II опосредуются AT₁-рецепторами [5, 12]. В 1988 г. Wong et al. [16] описали химическое соединение, производное имидазола, которое блокировало эффекты ангиотензина II на уровне рецепторов, то есть оказывало антагонистическое действие. При этом данное вещество предотвращало основные эффекты ангиотензина II, какими бы путями он ни образовывался. На основе этих исследований в 1990 г. был создан первый непептидный антагонист ангиотензина II лозартан калия, который дал начало новому классу гипотензивных средств. В 1993 г. был синтезирован другой представитель данной группы — вальсартан, который стал выпускаться под торговым названием “диован” фирмой “Novartis” (Швейцария) [4]. В настоящее время существует несколько препаратов данной группы (см. табл.).

Кроме различий в химической структуре первого представителя антагонистов ангиотензина II лозартана и нового предста-

Классификация антагонистов ангиотензина II (модифицировано по [1])

Препараты	суточная доза, мг
Бифенил тетразолаы лозартан* (козаар, “Merck Sharp Dohme”)	25—100
кандесартан (атаканд, “Astra”) ирбесартан* (апровель, “Bristol Myers Squibb + Sanofi-Winthrop”)	150—300
Нон-бифенил тетразолаы эпросартан (“Smith Kline Beecham”)	
Негетероциклические вальсартан* (диован, “Novartis”)	80—160

* Разрешены к применению в РФ.

вителя данного класса вальсартана (диована), имеются различия и в метаболизме этих двух препаратов. Лозартан является пролекарством, который в печени превращается в активное вещество EXP 3174, оказываю-

шее свое основное действие. Вальсартан же подобно превращению не подвергается.

Вальсартан (диован) используется для лечения мягкой и умеренной АГ в дозе от 80 до 160 мг/сут в один-два приема. Он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, и его концентрация в плазме достигает пика через 2 часа после приема. Период его полураспада — менее одного часа, а период полувыведения — 9 часов [6]. В неизменном виде он действует на рецепторы АТ₁, а затем экскретируется почти в неизменном виде с мочой (30%) и желчью (70%) [14]. Прием пищи не влияет на эффективность вальсартана (диована). Переносимость данного препарата хорошая и сопоставима с переносимостью плацебо. Основные побочные его эффекты не отличаются от таковых других гипотензивных средств: это головная боль, головокружение, слабость (возможно, как следствие снижения АД). Количество побочных эффектов вальсартана (диована) не отличается от таковых плацебо [10].

К настоящему времени вальсартан (диован) для лечения АГ был применен у нескольких тысяч пациентов, в том числе при продолжительности непрерывного лечения более одного года [10]. Препарат продемонстрировал достаточно высокую гипотензивную эффективность при мягкой и умеренной АГ. По своей эффективности он не уступал антагонистам кальция, ингибиторам АПФ и диуретикам [2, 3, 7].

Наш собственный небольшой опыт подтвердил эффективность и хорошую переносимость вальсартана (диована) у больных АГ. Препарат был назначен в дозе 80 мг/сут 11 пациентам с мягкой и умеренной АГ. Длительность лечения составила от 4 до 8 недель. Эффект оценивался как хороший при снижении АД ниже 140/90 мм Hg или снижении диастолического АД более чем на 10% от исходного уровня. Пациенты были в возрасте от 45 до 67 лет. Длительность гипертонической болезни составляла от 2 до 5 лет. Хороший гипотензивный эффект от применения вальсартана (диована) был отмечен у 7 (63,6%) пациентов. Побочных эффектов не наблюдалось.

Определенный опыт работы с различными препаратами группы антагонистов ангиотензина II позволил нам выделить ряд клинических ситуаций, когда в лечении АГ предпочтительны данные гипотензивные средства. Антагонисты ангиотензина II не участвуют в каскаде превращений кининов, поэтому целесообразно их назначение вместо ингибиторов АПФ, которые провоцируют кашель у больных АГ. Эффективно их использование при сочетании АГ с сахарным диабетом, а также при дислипидемиях, поскольку они не влияют на обмен глюкозы и холестерина. Сочетание АГ с явлениями сердечной недостаточности также является показанием к использованию антагонистов ангиотензина II [11].

Основными противопоказаниями к назначению антагонистов ангиотензина II в качестве гипотензивного средства служат беременность (тератогенный эффект в эксперименте), а также двусторонний стеноз почечных артерий. При стенозе почечных артерий система ренин-ангиотензин является решающей в патогенезе, и ее блокада может привести к нарушению механизмов ауторегуляции почечного кровотока с последующим ухудшением функции почек и длительной неконтролируемой гипотензией.

Следует соблюдать осторожность при назначении антагонистов ангиотензина II в сочетании с диуретиками. При предыдущем лечении АГ диуретиками в больших дозах увеличенный диурез приводил к уменьшению объема циркулирующей крови и гипонатриемии, а вазодилатация, вызываемая антагонистами ангиотензина II, — к длительному и резкому снижению АД. В связи с этим при предшествующем лечении диуретиками и намерении использовать препараты данной группы необходимо за 1—2 дня отменить диуретики и лишь затем назначить антагонисты ангиотензина II.

Таким образом, анализ литературных данных и собственный небольшой опыт применения вальсартана (диована) в лечении АГ показывает, что антагонисты ангиотензина II являются весьма эффективными гипотензивными средствами с хорошим профилем переносимости и безопасности. Один из представителей данной группы вальсартан (диован), по-видимому, займет достойное место в лечении АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bauer J.H., Reams G.P.// Arch. Inn. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 1361—1368.
2. Benz J., Oshrain C., Henry D. et al.// J. Clin. Pharmacol. — 1997. — Vol. 37. — P. 101—107.
3. Corea L., Cardoni O., Fogari R. et al.// Clin. Pharmacol. Ther. — 1996. — Vol. 60. — P. 341—346.
4. Criscione L., de Casparo M., Buhlmayer P. et al.// Br. J. Pharmacol. — 1993. — Vol. 110. — P. 761—771.
5. Eberhardt R.T., Kevak R.M., Kang P.M., Frishman W.H.// J. Clin. Pharmacol. — 1993. — Vol. 33. — P. 1023—1038.
6. Flesh G., Muller P., de Gasparo M. et al.// Eur. J. Drug. Metod. Pharmacokin. — 1996. — Vol. 21. — Abstr. 163.
7. Holwerda N., Fogari R., Angeli R. et al.// J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14. — P. 1147—1151.
8. Israeli Z., Hall W.D.// Ann. Intern. Med. — 1992. — Vol. 117. — P. 234—242.
9. Lacourciere Y., Brunner H., Irwin R. et al.// J. Hypertens. — 1994. — Vol. 14. — P. 1387—1393.
10. Markam A., Goa K.L.// Drugs. — 1997. — Vol. 54. — P. 299—311.
11. Pitt B., Segal R., Martinez F.A.// Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 747—752.
12. Timmermans P.B., Chiu A.T., Herbin W.F. et al.// Am. J. Hypertens. — 1992. — Vol. 5. — P. 496—410.
13. Urata H., Boehm K., Philip A. et al.// J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 91. — P. 1269—1281.
14. Waldmeier F., Flesh G., Muller P. et al.// Xenobiotica. — 1997. — Vol. 27. — P. 59—71.
15. Weir M., Elkins M., Liss C. et al.// Clin. Ther. — 1996. — Vol. 18. — P. 411—428.
16. Wong P.C., Price W.A., Chiu A.T. et al.// Hypertension. — 1990. — Vol. 15. — P. 823—834.