Антагонисты рецепторов ангиотензина II

ВВЕДЕНИЕ

- Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) в настоящее время являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии. К представителям этого класса относятся лозартан, эпросартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

- Ангиотензин II (АТII) осуществляет свое воздействие через специальные рецепторы, расположенные, в частности, в стенке сосудов, в нервных окончаниях и т.д. Выделены два основных типа АТ-рецепторов – $АТ_1$ (типа 1) и $АТ_2$ (типа 2)
- Физиологические эффекты АТII, реализующиеся на уровне рецепторов типа 1, вызывают вазоконстрикцию и повышение артериального давления (АД), реабсорбцию натрия в почечных канальцах и в кишечнике, высвобождение альдостерона, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, активацию симпатоадреналовой системы (центральная на пресинаптическом уровне и периферическая в надпочечниках), повышение чувствительности барорецепторов, задержку воды в организме, высвобождение ренина и др. Все эти эффекты АТII вовлечены в регуляцию АД, а также участвуют в поддержании его на высоком уровне при артериальной гипертонии (АГ). Избирательная блокада $АТ_1$-рецепторов позволяет не только устранять патологически возросший тонус сосудистой стенки при АГ и предупреждать патологическое ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, но и обеспечивать регресс гипертрофии миокарда и улучшение его диастолической функции (процессы расслабления сердца).
- Роль рецепторов АТII типа 2 у человека пока до конца не установлена. $АТ_2$-рецепторы представлены в тканях мозга, миокарде, мозговом слое надпочечников, почках, матке и яичниках, вовлечены в развитие вазодилатирующего эффекта, ингибирование клеточного роста, в регуляцию апоптоза и некоторые другие процессы.

Классификация АРА

- В клинической практике используют селективные блокаторы AT_1-рецепторов. Они являются высокоселективными непептидными соединениями, избирательно блокирующими AT_1-рецепторы. По химической структуре АРА можно разделить на следующие основные группы:
- 1) бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан);
- 2) небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан);
- 3) бифениловые нететразоловые соединения (телмисартан);
- 4) негетероциклические соединения (валсартан).
- По фармакокинетическим свойствам АРА делятся на две группы – активные лекарственные вещества и пролекарства (табл. 1 и 2). AT_1-блокаторы можно классифицировать и в зависимости от наличия у них активных метаболитов. AT_1-блокаторы и их активные метаболиты также различаются в зависимости от характера взаимодействия с AT_1-рецепторами. Так, лосартан, эпросартан обратимо связываются с AT_1-рецепторами, т.е. являются конкурентными блокаторами рецепторов к АТ. Валсартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, активный метаболит лозартана EXP-3174 действуют как неконкурентные блокаторы. Особенности фармакокинетики АРА представлены в табл. 1 и 2.

Вещество	Эпросартан	Лозартан	Валсартан
Пролекарство (активный метаболит)	Нет	Да (14%)	Нет
Селективность, нМ	1,5	3,7	2,4
Блокада рецепторов	Конкурентная	Конкурентная	Неконкурентная
Биодоступность, %	13	33	25
Воздействие пищи	Нет	Минимальное	До 40–50%
Максимальная концентрация, ч	1–2	1/3–4	1–2
$T_{1/2}$, ч	5–9	6–9	6–7
Связывание с белками, %	98	98,7–99,8	95
Объем распределения, л	13	34/12	16–17
Взаимодействие с цитохромом Р-450	Нет	Да	Нет
Выведение, % печень/почки	61/37	50/43	70/30
Основная доза, мг	600–800	50–100	80–160

Вещество	Ирбесартан	Кандесартан	Телмисартан
Пролекарство (активный метаболит)	Нет	Да	Нет
Селективность, нМ	1,2–4,1	0,7–7,4	1,2
Блокада рецепторов	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная
Биодоступность, %	60–80	42	50
Воздействие пищи	Нет	Нет	Нет
Максимальная концентрация, ч	2	3–4	3
$T_{1/2}$, ч	11–15	9–29	20
Связывание с белками, %	90	99,8	99,5
Объем распределения, л	53–93	9,1	500
Взаимодействие с цитохромом Р-450	Да	Да	Нет
Выведение, % печень/почки	80/20	67/33	98/2
Основная доза, мг	150–300	8–16	40–80

Показания к применению

- Показанием для назначения препаратов данного класса является АГ. Кроме того, их применяют для лечения сердечной недостаточности (как вместо ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ в случае их непереносимости, так и вместе с ИАПФ). АРА, так же как и ИАПФ, особенно показаны при сочетании АГ с диабетической нефропатией (сахарный диабет [СД] типа II), протеинурии, гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). **Лекарственное взаимодействие**
- Нежелательно сочетание препаратов этой группы с препаратами калия и калийсберегающими диуретиками.

Побочное действие и противопоказания

- Блокаторы рецепторов типа 1 очень редко вызывают побочные эффекты. Все нижеперечисленные побочные эффекты отмечают лишь в единичных случаях.
- • Со стороны ССС — ортостатические реакции, сердцебиение.
- • Со стороны ЖКТ — диарея, диспепсия, тошнота.
- • Со стороны ЦНС — головная боль, головокружение, астения, депрессии, судороги.
- • Со стороны крови — нейтропения, снижение содержания гемоглобина.
- • Со стороны органов дыхания — фарингит, бронхит.
- • Аллергические реакции.
- • Со стороны костно-мышечной системы — миалгии, боли в спине, артралгии.
- • Гиперкалиемия, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ).
- Препараты этой группы противопоказаны при беременности, гиперкалиемии, индивидуальной непереносимости. Телмисартан также противопоказан больным с обструкцией желчевыводящих путей.

Литература

- *1. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 6, Прил. 2.*
- *2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiolody. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.*
- *3. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–59.*
- *4. The TRANSCEND investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008, 372: 1174–83.*
- *5. Kintscher U. ONTARGET, TRANSCEND and PRoFESS: new-onset diabetes, atrial fibrillation, and left ventricular hypertrophy. J Hypertens 2009; 27 (suppl. 2): 36–9.*