

СОДЕРЖАНИЕ

Взгляд специалиста

Шляхи досягнення компенсації цукрового діабету 2 типу в людей літнього віку: індивідуальний підхід В.І. Паньків.....	5
Препарати біологічного походження у фокусі безпечного медичного застосування О.П. Вікторов.....	12
Особливості застосування β -адреноблокаторів в осіб старшого віку О.М. Радченко.....	17

Страница памяти

70-річчю з дня народження професора Панчишин Марії Володимирівни присвячується.....	21
--	----

На заметку врачу

Нежное прикосновение.....	24
---------------------------	----

Лекция

Фармакологічні і нефармакологічні напрямки сучасної стратегії профілактики остеопорозу і остеопоротичних переломів кісток І.Ю. Головач.....	27
НПВЛС і фармакотерапія хронічної болю: проблеми ефективності і безпеки А.П. Вікторов.....	37

Обзор

Статини: плюси та мінуси Ю.М. Панчишин, Ю.П. Якубенко.....	47
Інгібітори холинэстеразы в фармакотерапії деменцій С.Г. Бурчинский.....	57
Фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості окремих представників класу сартанів О.О. Яковлева, О.В. Кириченко.....	60
Применение калия и магния в лечении артериальной гипертензии.....	65
Ксенон – терапевтический газ А. Гоженко, Н. Головенко, В. Сачура.....	70
Ведення хворих на хронічний ентерит та абдомінальний ішемічний синдром О.М. Радченко.....	72

Клинические исследования

Использование магния оротата в лечении тяжелой застойной сердечной недостаточности.....	77
Различная эффективность антагониста рецепторов ангиотензина II и ингибитора ангиотензин превращающего фермента в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста С.В. Недогода, У.А. Брель, Т.А. Чаляби.....	80
Опыт применения Мовалиса в лечении миофасциального люмбашиалгического синдрома.....	86

Справочник врача

Інгібітори АПФ: сучасні аспекти призначення О.В. Давидович, Н.Я. Давидович, Н.В. Поштарук, І.В. Рыбакова.....	89
--	----

Экспертный центр информирует

Обобщенная информация о безопасности и эффективности лекарственных средств по результатам фармаконадзора в мире и в Украине Е.В. Матвеева, А.П. Вікторов, Л.А. Пушкарь и др.....	92
---	----



СІНЕВО
медична лабораторія
synevo

ЄВРОПЕЙСЬКА МЕРЕЖА МЕДИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ В УКРАЇНІ

Київ Загальна площа лабораторій: **636** м. кв.
Загальна кількість персоналу: **71** чол.



Лабораторна база: вул. Північна, 2/58-А
пр-т Героїв Сталінграду, 8
Пуща-Водиця, 7 лінія

Дніпропетровськ Площа лаб.: **290** м. кв.
Кількість перс.: **8** чол.



Лабораторія: вул. Гоголя, 15

Одеса Площа лабораторій: **157** м. кв.
Кількість персоналу: **8** чол.



Лабораторія: вул. Корольова, 5

Харків Площа лабораторій: **109** м. кв.
Кількість персоналу: **6** чол.



Лабораторія: вул. Лермонтовська, 27

Вінниця Площа лабораторій: **162** м. кв.
Кількість персоналу: **11** чол.



Лабораторія: вул. Литвиненка, 40

Всеукраїнська служба інформації:

0 (800) 50 70 30 безкоштовно
зі стаціонарних

Ліцензія МОЗ А№вн394484 від 08.02.08, Свідоцтво про атестацію №ПТ-453/08 від 31.12.08
Свідоцтво про атестацію бактеріологічної лабораторії №ПТ-452/08 від 31.12.08

Відеоекскурсію по лабораторії
Ви можете подивитися на сайті:

www.synevo.ua

Ф рациональная ТармакоТерапия

Учредитель

Игорь Иванченко

Издатель

ООО «Медиа-Агентство «Инфомедиа»

Генеральный директор

Татьяна Артюнина

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Шеф-редактор

Наталья Ткаченко
natalia_tkachenko@yahoo.com
Tkachenko@id-zu.com

Медицинский редактор

Наталья Купко

Литературный редактор, корректор

Анна Кисель

Верстка

Александр Ждан

Начальник отдела рекламы

Анастасия Чаплыженко

Менеджер по рекламе

Юлия Ярошко
(044) 391-31-42
y.yaroshko@id-zu.com

Отдел подписки и распространения

(044) 585-61-21
Parubec@id-zu.com

Журнал издается 4 раза в год.

Тираж 10 000 экз.

Подписной индекс – 96488.

Регистрационное свидетельство

КВ № 11388-261Р

Подписано в печать 25.03.2011 г.

Напечатано ООО «Издательский
дом «Аванпост-Прим»,

ул. Сурикова, 3, г. Киев, 03035

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой © публикуются на правах рекламы.

Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Любое воспроизведение размещенных в этом издании материалов допускается только с письменного разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции

ул. Светлицкого, 35а,
г. Киев, 04123
Тел.: (044) 391-31-46

Главный редактор

Викторов Алексей Павлович

Заместители главного редактора

Мальцев Владимир Иванович

Матвеева Елена Валерьевна

Редакционная коллегия

Голопыхо Лариса Ивановна
Дзяк Георгий Викторович
Казимирко Виталий Казимирович
Ковтун Людмила Ивановна
Коняева Елена Ивановна
Крамарев Сергей Александрович
Лукьянчук Виктор Дмитриевич
Посохова Екатерина Антоновна

Редакционный совет

Бабак Олег Яковлевич (Харьков)
Белоусов Юрий Борисович (Москва)
Войтенко Юрий Николаевич (Киев)
Горовенко Наталья Григорьевна (Киев)
Горчакова Надежда Александровна (Киев)
Дмитриев Виктор Александрович (Москва)
Дранник Георгий Николаевич (Киев)
Дрогвоз Светлана Мефодиевна (Харьков)
Зименковский Андрей Борисович (Львов)
Зупанец Игорь Альбертович (Харьков)
Ишмухаметов Айдар Аратович (Москва)
Коваленко Владимир Николаевич (Киев)
Колесник Николай Алексеевич (Киев)
Корпачев Вадим Валерьевич (Киев)
Кравчун Нонна Александровна (Харьков)
Лепяхин Владимир Константинович (Москва)
Напреенко Александр Константинович (Киев)
Пиняжко Олег Романович (Львов)
Поворознюк Владислав Владимирович (Киев)
Пухлик Борис Михайлович (Винница)
Рудык Юрий Степанович (Харьков)
Трахтенберг Исаак Михайлович (Киев)
Чекман Иван Сергеевич (Киев)
Черных Валентин Петрович (Харьков)

Фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості окремих представників класу сартанів

О.О. Яковлева, О.В. Кириченко,
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

В Україні патологія серцево-судинної системи є головною причиною захворюваності та інвалідизації населення. Артеріальна гіпертензія (АГ) — основний фактор ризику ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних захворювань, які на 88,1% визначають рівень смертності від хвороб системи кровообігу. Кількість виявлених хворих на гіпертонічну хворобу зростає, і на 1 січня 2008 року в Україні офіційно було зареєстровано 11,3 мільйона чоловік, що становить близько 30% дорослого населення. Серед осіб із підвищеним артеріальним тиском смертність майже в 2 рази вища, ніж серед осіб із нормальним тиском [16].

Важливим патогенетичним фактором виникнення і розвитку первинної АГ є збільшення активності симпатико-адреналової системи (САС), яке характеризується гіперкатехоламінемією. Гіперактивність симпатичної нервової системи, причиною якої може стати емоційний стрес, призводить до структурних змін кровоносних судин, а саме до стійкого підвищення їх периферійного опору. Початкова симпатична імпульсація надлишком адреналіну впливає на адренергічні рецептори серця та периферійні судини — в результаті цього посилюється робота серця (позитивний іоно- та хронотропний ефекти) та підвищується судинний тонус, що призводить до збільшення хвилиного об'єму серця та периферійного опору відповідно. Норадреналін належить до короткодійних гормонів, тому реакція на симпатичну стимуляцію є швидкою та короткочасною. Але часті подразнення симпатичної нервової системи призводять до включення нирково-ішемічного фактору з посиленням викидом реніну і утворенням ангіотензину, який має позитивну іонотропну активність стосовно міокарду, самостійну та опосередковану, виражену через катехоламіни, у відношенні до артеріол. Включаються депресорні системи, але вони не здатні протидіяти потужним пресорним факторам. Катехоламіни тісно пов'язані з іншими нейрогуморальними факторами, які беруть участь в регуляції артеріального тиску, зокрема з простагландінами, калікреїн-кініновою та ренін-ангіотензин-альдостероною системами (РААС) [1, 2, 17].

Між САС та РААС існують багаторівневі позитивні зв'язки: САС стимулює утворення реніну в нирках, ангіотензин II, в свою чергу, активує САС та полегшує вивільнення адреналіну. При цьому створюється «порочне коло»: чим вища активність однієї системи, тим вища, відповідно, і другої [2, 10, 11].

Складно організована гормонально-ферментативна РААС також відіграє важливу роль у виникненні АГ, а також реалізації патофізіологічних процесів, які призводять до серцево-судинних ускладнень: мозкового інсульту, інфаркту міокарда, судинного ремоделювання, нефропатії, застійної серцевої недостатності та ін. [1, 2].

Основним ефектором РААС є октапептид ангіотензин II (АТII). Він діє як потужний вазоконстрикторний гормон судинних м'якотців [20]. Класично АТII розглядається як системний (циркулюючий) гормон, який утворюється в результаті каскаду хімічних реакцій. У відповідь на такі тригерні фактори, як зниження внутрішньониркового тиску, зменшення об'єму циркулюючої крові та рідини (за рахунок стимуляції β -адренорецепторів), зміни електролітного балансу (іонів кальцію, натрію та хлору), збільшення активності САС, а також на гіпоксію, в юктагломерулярному апараті аферентних артеріол нирок синтезується із прореніну протеолітичний фермент ренін [8-11, 20]. Проренін утворюється не тільки в нирках, а й у слинних залозах та серці. Але позанирковий проренін в подальшому не активується і не впливає на ангіотензиноген [10, 11]. Ренін каталізує утворення декапептиду ангіотензину I (АТI) з ангіотензиногену, гормону класу глобулінів, що синтезується в печінці. АТI має мінімальну біологічну пресорну активність і служить субстратом для синтезу АТII за участю ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) [10, 22].

Активність АПФ виявлена в ендотелії судин легень, а також судин інших органів та тканин, включно і міокарда [7]. Ще в кінці 1980-х рр. було встановлено, що лише 15-25% АТII утворюється в присутності АПФ [8, 9].

Протягом останнього часу були отримані докази існування локальної РААС в деяких органах та тканинах. За допомогою імуногістохімічного методу компоненти РААС, а саме ангіотензиноген, ренін, АПФ, АТI, АТII, були виявлені в органах, які беруть участь у регуляції серцево-ниркового гомеостазу: нирках, наднирниках, мозку, серці та кровоносних судинах [6]. Тому на сьогоднішній день РААС слід розглядати як двохкомпонентну систему: циркулюючу та тканинну. Циркулююча РААС регулює короткочасні (миттєві) ефекти серцево-судинного гомеостазу: вазоконстрикцію, підвищення артеріального тиску, вивільнення альдостерону. Тканинна впливає на судинний тонус через механізми тривалої дії, зокрема ріст

клітин, гіпертрофію міокарда. Вважають, що локальна РААС відіграє роль у розвитку таких патологічних процесів, як атеросклероз, гіпертрофія та фіброз [10, 11].

Відкриття тканинних РААС продемонструвало, що генерація АПІ може відбуватись через альтернативні ферментні системи. В тканинах перетворення АПІ на АПІІ відбувається за участю інших ферментів: хімази та CAGE (хімостагіночутливий ангіотензин-ІІ генеруючий фермент). Крім того, синтез АПІІ безпосередньо із ангіотензиногену, оминаючи етап взаємодії з реніном, може відбуватись під дією таких ензимів, як тканинний активатор плазміногену, катепсин G, тонин, еластаза та інші. Саме хімазним шляхом, незалежним від АПФ, зумовлені тривалі ефекти РААС, які призводять до розвитку патологічних процесів. Важливе значення має той факт, що в різних органах та тканинах переважає класичний або альтернативний шлях утворення АПІІ. Зокрема, в правих відділах серця домінує утворення АПІІ за участю АПФ, тоді як в лівих – хімазним шляхом. Подібним чином, в кровоносних судинах АПІІ переважно хімазним шляхом генерується в адвентиції, що визначає «жорсткість» судинної стінки, а в ендотелії визначається однакова активність обох шляхів утворення АПІІ [1, 9, 10, 23].

АПІІ – це ключовий регулятор артеріального тиску та об'єму позаклітинної рідини. АПІІ-індукована вазоконстрикція відбувається за рахунок скорочення гладенької мускулатури судин і сприяє підвищенню артеріального тиску. Підвищується опір кровотоку переважно на рівні еферентних артеріол ниркових клубочків, тому підвищується гідралічний тиск в клубочкових капілярах. [10]. Взаємодія АПІІ із САС призводить до посилення синтезу та вивільнення інших біологічно активних речовин, зокрема адреналіну з мозкової зони наднирників, антидіуретичного гормону із гіпофізу та альдостерону з коркового шару наднирників [9, 10].

В фізіологічних умовах АПІІ блокує продукцію реніну за принципом зворотного зв'язку. Також АПІІ має позитивний тропний вплив на міокард, що призводить до збільшення хвилинного об'єму серця. Кінцевим результатом такого складного впливу АПІІ є підвищення артеріального тиску. Напівперіод життя АПІІ становить 10-12 хв, після чого в тканинах та системному кровотоці він швидко гідролізується на АПІІІ та пептидні фрагменти [9, 10, 23].

Біологічна дія АПІІ реалізується шляхом його взаємодії зі специфічними рецепторами клітинних мембран [21, 23]. На сьогодні встановлено існування семи підтипів ангіотензинових рецепторів: АТ₁, АТ₂, АТ₃, АТ₄ та ін., які були виділені у людини за допомогою створених високоселективних лігандів. Перші чотири підтипи рецепторів є нині найбільш вивченими [13].

Взаємодія АТ₄ з АПІІ викликає розширення судин, зменшує транспорт натрію в ниркових каналцях, поліпшує пам'ять, а також, можливо, сприяє процесам запалення. З впливом на АТ₄-рецептори пов'язують інгібування тканинного активатора плазміногену, який бере участь у синтезі АПІІ альтернативним шляхом [20].

Рецептори АТ₁ розділяються на два підтипи: АТ_{1А} та АТ_{1В}. Усі відомі фізіологічні ефекти АПІІ зумовлені його дією на АТ₁, який характеризується високою спорідненістю до АПІІ. Фізіологічна дія АПІІ полягає в: підвищенні артеріального тиску, вазоконстрикції, стимуляції ниркової реабсорбції іонів натрію, вивільненні альдостерону,

вазопресину, катехоламінів і простагландинів; стимуляції відчуття спраги [6, 10, 20, 25]. Функціональні характеристики рецепторів залежать від їх анатомічної локалізації. Рецептори І типу розташовані в серцевій, легеневій, нирковій тканинах, гіпофізі, наднирниках; при цьому співвідношення підтипів різне [5].

В кровоносних судинах стимуляція АТ₁-рецепторів призводить до вазоконстрикції та ремоделювання судинної стінки (шляхом активації генів росту гладенької мускулатури). Такі ж самі проліферативні процеси відбуваються після їх стимуляції в серці, призводячи до гіпертрофії серцевого м'яза, збільшення вмісту колагену та фіброзної тканини в матриці. За участі цих рецепторів відбувається пряма іонотропна дія та збільшення симпатичної активності міокарда з подальшим розвитком аритмій [10, 11, 20].

АТ₁-рецептори, локалізовані в симпатичній нервовій системі, сприяють вивільненню катехоламінів із пресинаптичних нервових закінчень. В головному мозку стимуляція АТ₁ може регулювати судинорухові центри (контроль артеріального тиску) і центр спраги шляхом вивільнення вазопресину та катехоламінів [1, 13].

АТ₂-рецептори вельми поширені в організмі: в центральній нервовій системі, в ендотелії судин, наднирниках, органах репродукції (яєчниках, матці). Взаємодія АПІІ з АТ₂-рецепторами сприяє апоптозу, а також диференціюванню клітин та регенерації тканин, має захисний вплив щодо нервової тканини, а також може чинити синергічну дію разом з АТ₁ в стимуляції запалення. Через їх активацію опосередковуються протилежні реакції: вазодилатація, пригнічення проліферації, натрійурез, апоптоз [2, 19].

Отже, для лікування АГ доцільно застосовувати патогенетично обґрунтовану терапію, зокрема фармакологічну інгібіцію РААС на різних етапах, при цьому можуть бути блоковані: секреція та вплив реніну, перетворення АПІІ із АПІ та ангіотензинові рецептори [23]. Секреція реніну може бути пригнічена β-блокаторами, які діють на β-рецептори юктагломерулярних клітин. Інгібітори реніну (аліскірени) порушують синтез АПІ із ангіотензиногену, конкурентно зв'язуючись з активними центрами реніну. Але аліскірени в теперішній час лише проходять випробування щодо біодоступності та ступеню впливу на зворотній зв'язок між АПІІ та секрецією реніну [23].

Інгібітори АПФ перешкоджають формуванню АПІ із АПІ за участі АПФ. Крім того, вони блокують розкладання сильного вазодилатора брадикініну та субстанції Р. Незважаючи на клінічні переваги інгібіторів АПФ, кумуляція брадикініну та субстанції Р призводить до виникнення таких побічних ефектів, як кашель та анафілактоїдні реакції [19, 23].

Враховуючи те, що генерація АПІІ відбувається й альтернативним шляхом, доцільним є використання блокаторів АТ₁-рецепторів (БРА) – сартанів. Перевагою такого впливу є те, що підвищена продукція АПІІ в умовах блокади АТ₁-рецепторів буде сприяти стимуляції АТ₂-рецепторів, тобто викликати такі сприятливі ефекти, як вазодилатація, пригнічення проліферації шляхом підвищеного синтезу нітроген оксиду. Позитивною рисою застосування сартанів є відсутність впливу на метаболізм брадикініну [23, 25].

На сьогодні БРА представлені чотирма підгрупами, які відрізняються за хімічною будовою:

1. Біфенілові похідні тетразолу: лозартан, ірбесартан, кандесартан, олмесартан.

2. Небіфенілові похідні тетразолу: телмісартан.

3. Небіфенілові і нететразолові похідні: епросартан.

4. Негетероциклічні сполуки: валсартан.

Для усіх сартанів характерна висока спорідненість (афінітет) до AT_1 -рецепторів, яка перевищує таку у АТІІ в тисячі разів. Ступінь спорідненості БРА до AT_1 -рецепторів в порівнянні із AT_2 виглядає таким чином: валсартан > олмесартан > кандесартан > ірбесартан > телмісартан > лозартан > епросартан [19].

За ступенем антагонізму до AT_1 -рецепторів виділяють конкурентні та неконкурентні БРА. Конкурентні сартани оборотно зв'язуються з AT_1 -рецепторами та можуть бути витіснені надлишком АТІІ. До цієї групи належать лозартан і епросартан. Перевага конкурентної взаємодії з рецепторами полягає в тому, що при надмірному зниженні артеріального тиску АТІІ здатен витіснити препарат зі зв'язку та підвищити артеріальний тиск [8]. Неконкурентні БРА необоротно зв'язуються з рецепторами і, відповідно, не залежать від кількості АТІІ. Проте із появою нових даних усі БРА розглядаються як конкурентні, і різниця полягає в швидкості дисоціації, тому виділяють препарати з швидко оборотною блокадою (лозартан, епросартан) та повільно оборотною (усі інші) [15].

Усі препарати цієї групи, крім лозартану, кандесартану та олмесартану, мають власну фармакологічну активність. Із лозартану в печінці за участі цитохрому P450 (під впливом CYP2C9 та CYP3A4 ізоферментів) формується активний метаболіт EXP-3174, антагоністична активність якого в 10-40 разів вища за активність лозартану. Кандесартану цилексетил та олмесартану медоксоміл є проліками, вони активуються в тонкому кишківнику відповідно до кандесартану та олмесартану і не залежать від печінкового метаболізму [23, 26].

За розчинністю серед БРА виділяють гідро- та ліпофільні препарати. Гідрофільними є лозартан, валсартан та ірбесартан, які погано проникають через гематоцефалічний бар'єр. До ліпофільних препаратів належать: епросартан, кандесартан та телмісартан. Висока ліпофільність полегшує трансмембранну дифузію діючої речовини до тканин, що сприяє послабленню ефектів не тільки циркулюючої, але й локальної РААС [14]. Ліпофільність БРА дає змогу їм проникати через гематоцефалічний бар'єр та гальмувати активність пресинаптичних AT_1 -рецепторів симпатичних нейронів, які регулюють вивільнення норадреналіну, і тим самим послаблювати пресорну дію АТІІ. Стимуляція AT_2 -рецепторів ангіотензином II, вміст якого в умовах блокади AT_1 підвищується, лежить в основі церебропротекторних ефектів БРА [15].

Фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики препаратів з класу БРА – різні (таблиця). Найвищий показник біодоступності (60-80%) має ірбесартан, найнижчий – епросартан (13%). Прийом їжі може знижувати біодоступність лозартану на 10% та телмісартану на 6-20%, а також уповільнювати всмоктування епросартану і зменшувати на 50% АУС валсартану. Отже, перераховані препарати краще не вживати під час їжі, а на біодоступність кандесартану, ірбесартану та олмесартану прийом їжі не впливає [19].

Від тривалості періоду напіввиведення препарату залежить його режим дозування. Препарати з тривалим періодом напіввиведення, зокрема олмесартан, ірбесартан, тел-

місартан та кандесартан, хворі повинні приймати один раз на добу, а препарати з коротким періодом (лозартан, епросартан, валсартан) потребують двократного прийому [19].

Фармакокінетична взаємодія може проявитись при застосуванні будь-якого БРА. Так, при призначенні БРА разом з діуретиками може спостерігатися посилення гіпотензії, а з препаратами калію або калійзберігаючими діуретиками – підвищується ризик гіперкаліємії; також на тлі прийому БРА підвищується токсичність літію [23].

Зокрема, слід звернути увагу на можливу взаємодію між лікарськими засобами, які метаболізуються печінковими цитохромами (ізоферментами CYP2C9 та CYP3A4). Наприклад, закордонні клінічні випробування виявили, що одночасне призначення лозартану із флуконазолом, інгібітором цитохрому, подовжує вдвічі період напіввиведення активного метаболіту лозартану EXP-3174, збільшує його площу під кривою (AUC) на 30% та пік концентрації в плазмі (C_{max}) на 47% у нормотензивних пацієнтів. Отже, пригнічення цитохрому CYP2C9 флуконазолом зменшує з одного боку утворення із лозартану активного метаболіту, а з іншого – його екскрецію. Проте такі зміни фармакокінетичних показників вважають недостатніми для виникнення значимого клінічного ефекту [23]. У нормотензивних пацієнтів оцінювали вплив еритроміцину та рифампіцину на фармакокінетику лозартану. Еритроміцин помірно інгібує CYP3A4 цитохром, а рифампіцин є активатором CYP1A2, CYP2C, CYP3A4 та глюкуронілтрансферази. Рифампіцин знижує АУС лозартану на 35%, а EXP-3174 – на 40%, рифампіцин вкорочує період напівіснування активного метаболіту і практично не впливає на C_{max} [23].

В цілому, індуктори та інгібітори активності цитохромів не призводять до змін антигіпертензивної ефективності препарату. Для лозартану не характерна клінічно значима взаємодія з кардіотропними препаратами [23].

Стосовно оцінки можливої взаємодії між ірбесартаном та іншими лікарськими засобами в літературі наведені дані, що тільки один інгібітор цитохрому CYP2C9 впливає на його метаболізм: дослідження *in vitro* показало, що ніфедипін пригнічує CYP2C9-індуковане окислення. Така взаємодія матиме значимий клінічний ефект і потребує поглибленого вивчення. Також до зниження каталітичної активності цитохромів і більш вираженого зниження артеріального тиску при використанні препарату призводить генетичний поліморфізм CYP2C9 (CYP2C9*2 та CYP2C9*3), але він рідко зустрічається в популяції [23].

Телмісартан підвищує максимальну та плазмову концентрації дігосину до 49% та 20% відповідно, що перевищує терапевтичний діапазон і сприяє посиленню токсичності дігосину. Отже, при одночасному призначенні зазначених препаратів необхідний моніторинг сироваткової концентрації дігосину [23].

Беручи до уваги комбінований шлях виведення сартанів, хворі з ураженням печінки потребують корекції дози лозартану. Зокрема, хворі на алкогольний цироз печінки мали на 50% більший кліренс та п'ятикратно підвищену плазмову концентрацію препарату у порівнянні із хворими зі збереженою функцією печінки. Отже, пацієнтам з порушеною функцією печінки рекомендовано знижувати початкову дозу лозартану на 50% [23].

Гіпотензивна дія сартанів є наслідком їх фармакологічної інгібіції РААС, тому АГ – це основний напрямок для засто-

Таблиця. Порівняльні параметри фармакокінетики блокаторів рецепторів ангіотензину II (АПІІ)

Досліджувані показники	Препарати БРА							
	Олмесартан	Лозартан	Валсартан	Ірбесартан	Кандесартан	Телмісартан	Епросартан	
Афінитет до AT ₁ -рецепторів	12	19/3,7	2,4	1,2-4,1	0,7-2,7	1,2	1,5	
Зв'язок з AT ₁ -рецепторами	Конкурентний	Конкурентний	Неконкурентний	Неконкурентний	Неконкурентний	Неконкурентний	Конкурентний	
Біодоступність, %	26-28,6	33	10-35	60-80	15	42-58	13	
Активний метаболіт	RNH -6270	EXP-3174	Немає	Немає	CV-11974	Немає	Немає	
T _{max} , год	1-3	1 (метаболіт, 3-4)	2-4	1,5-2	3-4	1-5	1-2	
T _{1/2} (період напіввиведення), год	12-18 (метаболіт 8-13)	2 (метаболіт 6-9)	6	11-15	3,5-4 (метаболіт 9-29)	9-17	5-9	
Метаболізм	Деестерифікація	СУР 2С9 та 3А4	Невідомо	СУР 2С9	О-деметилування	Кон'югація	Глюкуронідо-кон'югація	
Елімінація: нирки/печінка	60/35	60/35	80/10	80/20	67/33	97/3	90/7	
Взаємодія з їжею	Немає	На 10% зменшує біодоступність	На 50% зменшує AUC	Немає	Немає	На 6-20% зменшує біодоступність	Затримує всмоктування	
Дозування при порушенні функції печінки	Без змін	Зменшити початкову дозу	Без змін	Без змін	Без змін	Застосовувати з обережністю	Без змін	
Взаємодія з лікарськими засобами	Немає	Рифрампіцин, флюконазол	Немає	Ніфедипін?	Немає	Дігосин	Немає	
Підтримувальна доза, мг	5-80	50-100	80-160	150-300	8-16	40-80	400-800	

сування даних препаратів. За даними закордонних досліджень, БРА мають таку саму ефективність, як і інші рекомендовані ВООЗ антигіпертензивні препарати, а головна їх перевага — це значно краща толерантність [13, 25, 29].

До описаних в міжнародній літературі побічних ефектів від застосування сартанів належать: головний біль, інфекція верхніх дихальних шляхів, запаморочення та грипоподібні симптоми. Запаморочення спостерігали з частотою 2,9% в групі олмесартану та 0,9% в групі плацебо ($p = 0,01$), в окремій групі частота запаморочення під час прийому олмесартану становила 1,4%, тоді як лозартану — 0,7%, валсартану — 1,4%, ірбесартану — 3,4%. Частота кашлю була схожою в групах олмесартану (0,9%) та плацебо (0,7%) і була значно нижчою, ніж при застосуванні інгібіторів АПФ (вище 39%) [23, 29].

За даними закордонних досліджень виявлено, що БРА можуть викликати додаткові позитивні метаболічні ефекти. Зокрема, в клінічних дослідженнях, які проводились з різними БРА (лозартан, ірбесартан, валсартан, епросартан та кандесартан) встановлено, що лозартан має найбільшу здатність підвищувати ниркову екскрецію сечової кислоти. Вважають, що зниження концентрації сечової кислоти в крові позитивно впливає на контроль кардіоваскулярного ризику та не пов'язане з блокадою рецепторів АТІІ. Отже, зазначені властивості роблять пріоритетним лозартан при призначенні хворим на АГ із супутньою нефропатією [17]. Телмісартан перешкоджає URAT1-опосередкованому захопленню сечової кислоти *in vitro*, але вплив препарату на метаболізм сечової кислоти *in vivo* вивчений недостатньо [20].

Від застосування сартанів у відповідному дозуванні слід очікувати появи такого класового ефекту, як інгібіція АТІІ-індукованої проліферації гладком'язових клітин судин. Відповідно до сучасних уявлень про пригнічення проліферації гладеньких міоцитів судин як одного із патогенетичних факторів розвитку атеросклерозу, БРА можуть розглядатись як препарати для зниження ризику ішемічної хвороби серця [20]. В експериментах «доза-ефект» Venzon et al. встановили, що деякі БРА є надзвичайно ефективними у пригніченні проліферації гладеньких міоцитів судин, зумовленої іншими факторами. Наприклад, телмісартан запобігає реалізації проліферації міоцитів судин за рахунок тромбоцитарного фактору росту та інсуліну, тоді як кандесартан та епросартан у відносно високих концентраціях такої властивості не мають [20].

Нещодавно було встановлено, що деяким БРА властиво активувати PPAR-рецептори, які беруть участь у метаболізмі глюкози та ліпідів, а також зумовлюють протизапальний та вазопротективний ефект. Зокрема, такий вплив має телмісартан у терапевтичних дозах за рахунок своєї ліпофільності. Більше того, телмісартан здатен активувати PPAR-рецептори в клітинах, які не мають АТ₁-рецепторів [20].

БРА належать до препаратів першого ряду для фармакотерапії хворих на АГ. В практичній роботі препарати цієї групи розглядають як альтернативу інгібіторам АПФ. Відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства та Асоціації кардіологів України, показаннями до застосування БРА є наявність систолічної дисфункції лівого шлуночка серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, які погано переносять інгібітори АПФ, або збереження симптомів у хворих, які отримують інгібітор АПФ [15]. Необхідна обережність при застосу-

ванні БРА у хворих зі стенозом артерій обох нирок або єдиної функціонуючої нирки [15, 26].

Наведене вище патофізіологічне обґрунтування дисбалансу в регуляторних системах судинного тону дає змогу стверджувати раціональність застосування БРА в фармакотерапії АГ. Однак наведені відмінності між сартанами звертають увагу на необхідність диференційованого вибору препарату і поглибленого осмислення клінічного досвіду.

Єдине, що на сьогодні обмежує широке застосування БРА в клінічній практиці — це висока ринкова вартість препаратів [12].

Література

1. Беловол А.Н. Симпато-адреналовые механизмы ранних стадий артериальной гипертензии // Ліки України. — 1999. — №1. — С. 69-70.
2. Беловол А.Н. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой и калликреин-кининовой систем у больных артериальной гипертензией // Ліки України. — 1999. — №1. — С. 64-66.
3. Будлакова Н.Г. Антагонисты рецепторов ангиотензина в клинической практике // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т.16. — № 11. — С. 1567-1571.
4. Великова Э.Р. Место валсартана в современной кардиологии // Русский медицинский журнал. — 2010. — Т.18. — № 3. — С. 136-140.
5. Вёрткин А.Л., Скотников А.С. Артериальная гипертензия: перспективы современной фармакотерапии и значение высокоселективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов // Русский медицинский журнал. — 2009. — Т.17. — № 18. — С. 1188-1194.
6. Визир В.А. Патогенетическое значение плазменных и депонированных катехоламинов в формировании артериальной гипертензии // Украинський медичний часопис. — 2001. — № 1(21). — С. 14-21.
7. Илларионова Т.С., Стуров Н.В., Чельцов В.В. Препараты, применяемые для лечения гипертонической болезни // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т.15. — № 28. — С. 2124-2130.
8. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обоснование нового направления терапии в современной кардиологии // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т.8. — №5. — С. 214-218.
9. Кобалава Ж.Д. Эпросартан мезилат (Теветен) — новый блокатор рецепторов ангиотензина II. Клинические достижения и перспективы // Медицинская панорама. — 2003. — № 8. — С. 24-29.
10. Лебедев А.А. Система ренин-ангиотензин // Соросовский образовательный журнал. — 1998. — №3. — С. 35-40.
11. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. — Бишкек: КРСУ, 2008. — 373 с.
12. Маколкин В.И. Клинические аспекты применения блокаторов рецепторов ангиотензина II // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т.12. — № 5. — С. 347-350.
13. Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б. Рациональная фармакотерапия артериальных гипертензий // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т.9. — № 15. — С. 615-622.
14. Полосьянц О.Б. Сартаны в кардиологической практике // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т.16. — № 11. — С. 1593-1599.
15. Сидоренко Б.А., Преображенский А.В., А.В. Сопаевенко, Иванова Н.А., Стеценко Т.М. Кандесартан — новый блокатор АТ₁-ангиотензиновых рецепторов: особенности фармакологии и опыт использования при артериальной гипертензии // Кардиология. — 2004. — №1. — С. 13-17.
16. Сиренко Ю.М. Виконання програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні (1999-2007) // Артеріальна гіпертензія. — 2008. — №2. — С. 83-88.
17. Тарасенко О.О., Зупанець І.А. Динаміка активності симпато-адреналової системи у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом терапії гелем форидону // Клінічна фармакологія. — 2009. — №5(12). — С. 43-46.
18. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Новикова І.М., Шарашкіна Н.В. Роль і місце лозартана в серцево-судинному континуумі // Consilium Medicum. — 2009. — Т.11. — №1. — С. 13-18.
19. Golberg A.J., Dunlay M.C., Sweet C.S. Safety and tolerability of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension // Am. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 75. — P. 793-795.
20. Kashina E., Unger T., Angiotensin AT₁/AT₂ receptors: regulation, signaling and function // Blood press. — 2003. — Vol. 12. — P.70-88.
21. Kurtz T. W., Pravenec M. Molecule-specific Effects of Angiotensin II—Receptor Blockers Independent of the Renin—Angiotensin System // Am. J. Hypertens. — 2008. — Vol. 21. — P. 852-859.
22. Norwood D., Branch E. III, Smith B., Honeywell M. Olmesartan Medoxomil for Hypertension: A Clinical Review // Drug Forecast. — 2002. — Vol. 27. — No. 12. — P. 611-618.
23. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M.W. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk // The Lancet. — 2007. — Vol. 369. — Iss. 9568. — P. 1208-1219.
24. Song J.C., White M.C. Pharmacologic, Pharmacokinetic, and Therapeutic Differences among Angiotensin II Receptor Antagonists // Pharmacotherapy. — 2000. — No. 20 (2). — P. 256-264.
25. Trimmermans P. et al. Angiotensin II receptor and angiotensin II receptor antagonists // Pharmacol. Rev. — 1993. — Vol. 45. — P. 205-251.
26. Unger T. Differences between angiotensin II types 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil // Blood press. — 2000. — Vol. 9. — P. 14-18.