

УДК 616.12-008.331.1-08

В.Г. ЛИЗОГУБ¹, д. мед. н., профессор; Е.Г. КУПЧИНСКАЯ², А.А. БУГАЙЦЕВ³¹Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, Киев;²ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев;³ПАО «Киевский витаминный завод»/

Блокаторы рецепторов ангиотензина при сердечно-сосудистых заболеваниях: внимание на ирбесартан

Резюме

В статье приведены краткие данные о ренин-ангиотензиновой системе, основных эффектах ангиотензина-II, обусловленных стимуляцией ангиотензиновых рецепторов 1-го (AT1) и 2-го (AT2) подтипов. Приведена классификация блокаторов AT1-рецепторов (БРА), данные об их основных клинических эффектах, антигипертензивной эффективности, взаимодействия с некоторыми медикаментозными средствами, а также о влиянии на прогноз пациентов. Информация об эффектах ирбесартана как одного из представителей класса БРА.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, блокаторы рецепторов ангиотензина, сердечно-сосудистые заболевания

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является одной из важнейших нейрогуморальных систем организма, участвующих в регуляции функционирования организма, – артериального давления (АД), водно-солевого обмена, иммунного ответа, метаболических процессов. Начальный продукт РААС – ангиотензиноген – синтезируется в печени, затем под влиянием ренина (продуцирующегося юктагломерулярным аппаратом почек, а также эндотелием сосудов и другими тканями) преобразуется в неактивный декапептид ангиотензин-I (AT-I). AT-I гидролизуется в активный октапептид ангиотензин-II (AT-II) под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), химаза, химазоподобного фермента ACE, танина, катепсина-G, тканевого активатора плазминогена и других сериновых протеаз. АПФ участвует в образовании 25–20% AT-II. Без участия АПФ в сердце образуется до 80% AT-II, в сосудистой стенке – до 70%. В дальнейшем AT-II метаболизируется в короткоживущий AT-III (стимулирующий выработку альдостерона надпочечниками) и далее – в AT-IV.

Выделяют системную (циркулирующую) РААС, обеспечивающую краткосрочные эффекты, и локальную (тканевую) РААС, функционирование которой обеспечивает долговременные эффекты AT-II. Имеются данные о том, что тканевая (локальная) РААС состоит из интерстициальной РААС (локализованной на плазматических клеточных мембранах) и внутриклеточной РААС [4].

AT-II является мощным вазоконстриктором, вызывает повышение тонуса симпатической нервной системы, усиление высвобождения норадреналина, вазопрессина, эндотелина-1, повышение АД, гипертрофию кардиомиоцитов и гладкомышечных

клеток сосудистой стенки, пролиферацию фибробластов, активизацию ими синтеза и интерстициального накопления коллагена, гликозаминогликанов, эластина, что приводит к развитию гипертрофии и ремоделирования миокарда и сосудистой стенки. AT-II также стимулирует выработку и высвобождение альдостерона надпочечниками, образование антидиуретического гормона в гипоталамусе и его секрецию задней долей гипофиза. AT-II негативно влияет на функцию почек, стимулируя рост мезангиальных клеток в почечных клубочках, вызывая дилатацию афферентных и констрикцию эфферентных артериол, что приводит к повышению внутриклубочкового давления, клубочковой гиперfiltrации, развитию нефросклероза и в итоге – к почечной недостаточности.

AT-II является медиатором воспаления, способствует адгезии клеточных элементов крови, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. По данным экспериментальных исследований гипертония и нарушение структурно-функциональных свойств сосудов с дисфункцией эндотелия, возникающие при повторных инфузиях AT-II, обусловлены локальной активацией оксидантного стресса и иммунно-воспалительного процесса в сосудистой стенке. AT-II индуцирует продукцию супероксидного радикала фибробластами, гладкомышечными клетками и эндотелиоцитами. Именно оксидантный стресс и воспаление считаются основными механизмами участия AT-II в развитии сердечно-сосудистой патологии [4, 5, 13, 35, 84]. В целом повышение уровня AT-II считают независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Основные негативные эффекты AT-II представлены на рисунке 1.

Эффекты РААС реализуются вследствие взаимодействия AT-II со специфическими рецепторами. Из известных сегодня 4 подтипов AT-рецепторов (AT1, AT2, AT3, AT4) наиболее изучены AT1- и AT2-рецепторы, через которые и опосредуются основные сердечно-сосудистые и нейроэндокринные эффекты AT-II. AT1-рецепторы локализируются в сердце, в том числе в его проводящей системе, гладких мышцах сосудов, легких, печени, мозге, почках, коре надпочечников, матке, фибробластах, макрофагах. AT2-рецепторы обнаружены в эндотелии сосудов, сердце, почках, надпочечниках, мозге, репродуктивных органах и кожных ранах. В норме соотношение плотности AT2- к AT1-рецепторам составляет 2:1 [33]. При повреждении тканей количество AT2-рецепторов может существенно возрасти. По данным экспериментальных исследований при развитии гипертрофии левого желудочка у крыс со спонтанной и вазоренальной АГ наблюдается значительное увеличение плотности обоих типов AT-рецепторов [85].

Эффекты AT-II реализуются активацией AT1-рецепторов. Стимуляция AT1-рецепторов вызывает вазоконстрикцию, усиление реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек, задержку жидкости, стимуляцию секреции альдостерона корой надпочечников, вазопрессина, эндотелина-1, высвобождения ренина, норадреналина, активацию симпатoadренальной системы, снижение почечного кровотока, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазию интимы, гипертрофию кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов, что приводит к ремоделированию сердца и сосудов, развитию фиброза миокарда, дисфункции эндотелия, оказывает прооксидантное действие. Влияя на AT1-рецепторы AT-II угнетает действие инсулина, способствует развитию инсулинорезистентности (ИР).

Активация AT2-рецепторов вызывает вазодилатацию, натрийурез и диурез, препятствует пролиферации фибробластов, пролиферации и миграции эндотелиальных, мезангеальных и гладкомышечных клеток, гипертрофии кардиомиоцитов, стимулирует их апоптоз (т.е. предупреждает развитие ремоделирования и гипертрофии сердца и стенки сосудов), вызывает активацию кининогена, что способствует образованию в сосудистой стенке брадикинина, высвобождению оксида азота, простациклина и эндотелиального фактора гиперполяризации [52]. По данным ряда исследований (Iwai M. et al., 2004; Horiuchi M. et al., 2008), активация AT2-рецепторов при инсульте оказывает нейропротекторное действие: способствует уменьшению зоны поражения мозга, а также улучшению восстановления когнитивной функции, что связывают с уменьшением окислительного стресса и повреждением ДНК, повышением дифференциации нейронов и улучшением кровотока. Как видно из вышеизложенного, ряд эффектов активации AT1- и AT2-рецепторов противоположен. Блокада одного из видов AT-рецепторов приводит к активации другого, что проявляется соответствующими эффектами.

В 1980-х годах началась активная разработка непептидных антагонистов AT-II рецепторов производных имидазола [8]. В клинической практике блокаторы рецепторов AT-II (БРА), точнее блокаторы AT1-рецепторов, начали использоваться с 90-х годов XX века. Препараты этой группы селективно подавляют активность AT1-рецепторов, что сопровождается усилением образования AT-II и, естественно, стимуляцией иных типов AT-рецепторов,

в частности AT2-рецепторов. Иными словами, эффекты препаратов этой группы обусловлены блокадой рецепторов AT-II 1-го типа и активацией рецепторов 2-го типа. БРА обладают высокой селективностью и афинностью (способностью связываться с рецептором) к AT-рецепторам, превышающей афинность ангиотензина-II в тысячи раз. Афинность БРА к AT1-рецепторам значительно превышает таковую к AT2-рецепторам. Так что под их влиянием не только уменьшается выраженность эффектов AT1-рецепторов, но и усиливается активность AT2-рецепторов, эффекты которых практически противоположны.

По характеру связывания с AT-рецепторами БРА делят на конкурентные антагонисты AT-рецепторов (эпросартан) и неконкурентные (лосартан, валсартан, кандесартан, телмисартан, ирбесартан). Наиболее выражена афинность к AT1-рецепторам у олмесартана. БРА вызывают вазодилатацию и снижение периферического сосудистого сопротивления благодаря уменьшению вазоконстрикции, гипертрофии стенок сосудов, высвобождению альдостерона, вазопрессина, реабсорбции натрия (что приводит к повышению натрийуреза), а также вследствие стимуляции синтеза вазодилаторных простагландинов, улучшения функции эндотелия сосудов, активизации образования эндотелием оксида азота, уменьшения активности симпатической стимуляции и т.д. БРА оказывают антипролиферативное влияние не только на стенку сосудов, но и на миокард, предотвращая развитие и способствуя регрессии его гипертрофии и ремоделирования вследствие угнетения синтеза коллагена фибробластами. Препараты этой группы не влияют на распад брадикинина и мало влияют на активность ренина плазмы. Имеются данные об уменьшении активности воспаления, нормализации функции эндотелия, регрессии ремоделирования сердца и сосудов, уменьшении частоты развития новых случаев сахарного диабета на фоне приема БРА [49].



Рис. 1. Негативные эффекты ангиотензина-II

Как показали экспериментальные исследования, некоторые БРА являются частичными агонистами гамма-рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR-γ) адипоцитов; это приводит к повышению экспрессии генов-мишеней PPARγ, прежде всего – гена адипонектина [14, 82]. Считают, что с этим связано положительное влияние БРА на углеводный обмен и их противовоспалительный эффект. Известно, что влияние на рецепторы PPAR-γ оказывают телмисартан и ирбесартан. Наиболее выражены данные свойства у телмисартана [40].

Рассмотрим особенности ирбесартана. По химическому строению ирбесартан является бифениловым производным тетразола. По характеру метаболизма – активным веществом. Последнее имеет большое значение при назначении препаратов пациентам с заболеваниями печени, так как не требует трансформации. Ирбесартан (как кандесартан и лосартан) метаболизируется в печени с участием цитохрома P450, однако это значимо не сказывается на его взаимодействии с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие эта система. Прием пищи хотя и может несколько замедлять нарастание концентрации БРА в крови, но значимо не влияет на их эффекты, что позволяет принимать препараты вне зависимости от приема пищи. Некоторые фармакологические характеристики БРА приведены в таблице. Как видно из таблицы, ирбесартан связывается с белками плазмы на 90–96%. Экскреция препарата, как и подавляющего большинства препаратов этой группы, осуществляется двумя путями, но превалирует печеночная экскреция. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1–2 часа после его приема, а период полувыведения составляет 11–20 часов, что значительно превышает полувыведение таких БРА, как лосартан, эпросартан, валсартан, кандесартан. Это позволяет обеспечить достаточно равномерную концентрацию препарата в крови в течение суток при однократном его приеме.

БРА обладают достаточно выраженным антигипертензивным эффектом, сохраняющемся и при гипоренинной форме артериальной гипертензии (АГ), поскольку БРА влияют не только на циркулирующую, но и на тканевую РААС, а повышение активности тканевой (локальной) РААС в миокарде и стенке сосудов наблюдается и при низкоренинной форме АГ [5]. Снижение АД под влиянием БРА наступает постепенно, не сопровождается учащением сердечного ритма. Однако в случае приема первой дозы БРА на фоне гиповолемии любого происхождения, в том числе

приема диуретиков, возможно развитие выраженной гипотензии. Поэтому первая доза любого БРА при наличии у пациента подозрения на гиповолемию должна быть уменьшена. При добавлении диуретика к терапии БРА в качестве второго или третьего препарата подобного не наблюдается. Антигипертензивный эффект БРА является дозозависимым, что подтверждено результатами многочисленных исследований, интенсивность его нарастает постепенно в течение 2–4 (иногда – до 8–10) недель [68, 77, 78]. Представители БРА различаются по выраженности антигипертензивного эффекта. Сравнительная эффективность некоторых БРА по данным суточного мониторинга АД (Opafil study) представлена на рисунке 2 [83].

Результаты мета-анализа Vague J. и соавторов (2007) обнаружили наиболее значительное снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) под влиянием телмисартана – на 15,5 и 11,3 мм рт.ст. соответственно; далее по эффективности снижения САД/ДАД изучаемые в данном мета-анализе БРА распределились следующим образом: кандесартан (14,2/11,0), ирбесартан (14,1/10,6), лосартан (12,7/10,0), валсартан (12,5/10,0) [12]. Графически данные этого исследования представлены на рисунке 3.

В обзоре Н.М.А. Abraham и соавторов, посвященном сравнению эффективности БРА при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, приведены данные о большей антигипертензивной эффективности ирбесартана (в суточной дозе 150 мг), чем валсартана (в дозе 80 мг в сутки); ирбесартан (300 мг в сутки) также превосходил по степени снижения АД лосартан (100 мг в сутки) [10].

БРА обладают не только антигипертензивным эффектом, но и уменьшают вариабельность АД [1, 7]. Продолжительный прием препаратов этой группы не вызывает привыкания, эффективность лечения сохраняется в течение нескольких лет, а внезапная отмена препарата не сопровождается существенным повышением АД. Поэтому при необходимости прием БРА может быть прекращен без постепенного уменьшения дозы.

Прогноз пациентов с АГ определяется не только уровнем АД, но и наличием/характером поражения органов-мишеней. Поэтому важной задачей лечения пациентов с АГ является органопротекция. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – основное проявление поражения сердца у пациентов с АГ – является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти как у пациентов с АГ, так и в общей популяции. Регрессия же ее существенно улучшает прогноз. БРА препятству-

Таблица. Некоторые фармакологические характеристики БРА

| Показатель | Валсартан | Эпросартан | Ирбесартан | Кандесартан | Лосартан | Олмесартан | Телмисартан |
|--------------------------------|------------------|-------------|-----------------|--------------|--------------|------------|-------------|
| T _{1/2} , час | 6–9 | 5–9 | 11–20 | 9–13 | 2 (4–6–7)* | 10–18 | 20–24 |
| Экскреция: почки/ печень, % | 30-13/ 70-83 | 7–10/ 90 | 20–25/ 80–75 | 33/ 67 | 35/ 58–65 | 40/ 60 | 1/ 99 |
| T _{max} , час | 2-4-6 | 1-6 | 1-2 | 3-5 | 1 (3-4)* | 1,4-2,8 | 1 |
| Связывание с белками, % | 94–97 | 98 | 90–96 | 99,5 | 98,7–99 | 99–99,7 | 98–99,5 |
| Взаимодействие с P450 | Нет | Нет | Есть | Есть | Есть | Нет | Нет |
| Дозировка, мг | 40, 80, 160, 320 | 400–600 | 75, 150, 300 | 4, 8, 16, 32 | 25, 50, 100 | 10, 20, 40 | 40, 80 |

Примечания: T_{1/2} – период полувыведения; T_{max} – время достижения максимальной концентрации препарата в крови после перорального приема;

* – в скобках указаны значения для активного метаболита лосартана.

ют развитию ремоделирования и гипертрофии миокарда, а также вызывают регрессию существующей ГЛЖ. В исследованиях на крысах было обнаружено, что применение кандесартана предотвращает развитие миокардиофиброза, гипертрофии кардиомиоцитов, структурных изменений аорты и интрамиокардиальных артерий [43, 63]. Предварительная экспозиция культуры миокардиальных фибробластов крыс с телмисартаном полностью блокировала AT-II-индуцированный синтез и секрецию коллагена [91]. В клинических исследованиях способность вызывать регрессию ГЛЖ доказана практически для всех препаратов этой группы [7, 20, 21, 23, 32, 47, 64]. Этот эффект у представителей группы БРА выражен в большей степени, чем у препаратов других групп. В частности, по влиянию на регрессию ГЛЖ ирбесартан превосходил атенолол в исследовании SILVHIA: к окончанию 12-месячного исследования при сравнимом снижении САД и ДАД регрессия ГЛЖ и процент пациентов, достигших нормализации массы миокарда, оказались большими в группе ирбесартана [59]. У пациентов с АГ в постинфарктный период валсартан предотвращал прогрессирование ремоделирования левого желудочка, способствовал уменьшению его массы миокарда за счет торможения дилатации полости [1].

Результаты многих исследований, в том числе многоцентровых, подтвердили способность БРА препятствовать ремоделированию не только сердца, но и сосудистой стенки, вследствие уменьшения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), уплотнения атеросклеротических бляшек, улучшения функции эндотелия, уменьшения системного воспаления, снижения тонуса сосудов и их чувствительности к вазоконстрикторным влияниям, тем самым улучшая кровоснабжение органов, в том числе сердца [48]. Уменьшение ремоделирования сосудов, замедление прогрессирования атеросклеротических бляшек было обнаружено при применении ирбесартана, кандесартана, валсартана, олмесартана, лосартана в ряде исследований – VIOS, OLIVUS и MORE, LIFE [36, 66, 69, 70, 71, 84]. Имеются данные об уменьшении развития рестенозов после стентирования под влиянием валсартана, в том числе по сравнению с рамиприлом [74]. Противовоспалительный эффект, способность улучшать функцию эндотелия, замедлять процессы ремоделирования сонных артерий подтверждены также в ряде исследований ирбесартана, кандесартана, валсартана [1, 7, 71, 90]. Имеются убедительные данные об ограничении зоны инфаркта миокарда под воздействием БРА. Так, применение ирбесартана и кандесартана при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс сопровождалось значимым ограничением зоны инфаркта и увеличением экспрессии AT рецепторов 2-го типа [44].

Известно, что независимыми предикторами возникновения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с АГ считают возраст, массу миокарда левого желудочка и размеры левого предсердия, активизацию системного воспаления. Последнее подтверждается наличием связи повышения С-реактивного белка – маркера активности воспалительного процесса – с развитием ФП в популяции и их рецидивами после кардиоверсии [11, 93]. Ряд эффектов БРА – влияние на процессы ремоделирования левого желудочка (противодействие развитию ГЛЖ и фиброза миокарда, регрессия ГЛЖ, уменьшение размеров левого предсердия),

задержка калия, снижение активности симпатoadрeналовой системы, противовоспалительный эффект, а также замедление проведения возбуждения в миокарде – потенциально может быть основой противоаритмического действия препаратов этой группы. Действительно, в ряде исследований обнаружен антиаритмический эффект БРА. По данным мета-анализа J.S. Healey и соавторов, применение БРА у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (4 исследования), АГ (3 исследования), перенесенным инфарктом миокарда (2 исследования) и после кардиоверсии (2 исследования) снижало относительный риск развития ФП на 29%. Причем в группах пациентов после кардиоверсии снижение относительного риска рецидива ФП достигло 48% [34]. По данным исследования Val-HeFT у больных с сердечной недостаточностью (СН) прием валсартана сопровождался 37% уменьшением частоты пароксизмов ФП [58]. В группе валсартана в исследовании VALUE (в которое были включены пациенты высокого риска развития сердечно-сосудистых событий) частота новых случаев ФП оказалась достоверно меньше, чем в группе амлодипина [81]. У пациентов с АГ без наличия в анамнезе пароксизмов ФП, ишемической болезни сердца (ИБС), СН,

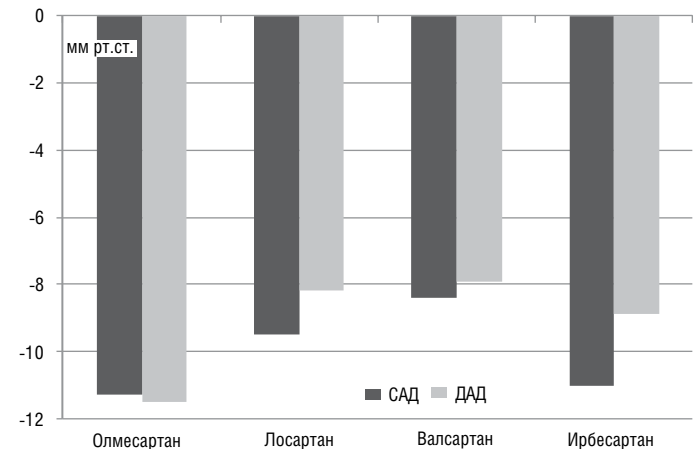


Рис. 2. Динамика систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления под влиянием 20 мг олмесартана, 50 мг лосартана, 80 мг валсартана и 150 мг ирбесартана (по данным Opamil study)

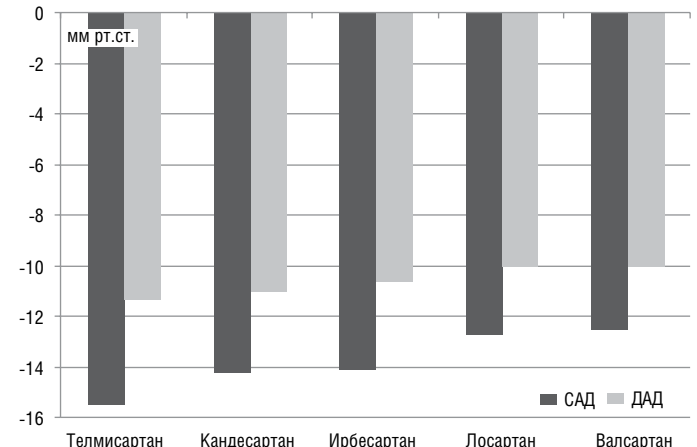


Рис. 3. Динамика (среднее снижение) систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления под влиянием разных препаратов группы БРА по данным мета-анализа J. Vague и соавторов (2007)

сахарного диабета (СД), патологии щитовидной железы провели сравнительный анализ влияния монотерапии блокаторами β -адренорецепторов (β -адреноблокаторами), антагонистами кальция, диуретиками, ингибиторами АПФ и БРА на частоту развития пароксизмов ФП. Обнаружили уменьшение вероятности возникновения ФП при лечении БРА по сравнению с лечением β -адреноблокаторами на 90%, диуретиками – на 57%, ингибиторами АПФ – на 32% [60]. Имеются данные о том, что использование комбинации амиодарона с БРА более эффективно для предотвращения рецидива ФП, чем монотерапия амиодароном [24, 34]. Такой эффект обнаружен у ирбесартана. У пациентов с персистирующей ФП добавление к амиодарону ирбесартана приводило к повышению эффективности терапии на 61% [3, 57]. Добавление ирбесартана к амиодарону пациенту после кардиоверсии по поводу ФП способствовало повышению эффективности сохранения синусового ритма, причем эффект оказался дозозависимым: синусовый ритм сохранялся у 52% пациентов контрольной группы, 65% и 77% – принимавших соответственно 150 мг и 300 мг ирбесартана [56].

БРА обладают также церебропротекторным эффектом. В экспериментальной модели церебральной ишемии введение ирбесартана обеспечивало улучшение неврологических исходов [22]. Подобные результаты получены и при изучении кандесартана – предварительное введение препарата крысам при окклюзии церебральных артерий обеспечивало уменьшение зоны поражения мозга [51]. Matsumoto S. и соавторы (2009) при сравнении влияния олмесартана и амлодипина на цереброваскулярный резерв пациентов с АГ и перенесенным ранее ишемическим инсультом обнаружили, что олмесартан увеличивает (на 55%) цереброваскулярный резерв только в пораженном полушарии, не влияя на таковой в интактном, в то время как амлодипин не оказывает влияния на цереброваскулярный резерв ни в одном из полушарий. Кроме того, олмесартан эффективнее амлодипина восстанавливал функцию пораженных конечностей после инсульта (кумулятивная эффективность лечения 50%) [61]. Уменьшение риска развития инсульта под влиянием БРА подтверждено и для ряда других препаратов этой группы: лосартана (исследование LIFE), кандесартана (исследование SCORE), эпросартана (исследование MOSES), валсартана (исследования JIKEI HEART, KYOTO HEART Study). Имеются данные об увеличении открытия коллатералей в центральной нервной системе и повышении резистентности нейронов к аноксии при стимуляции AT₂-рецепторов. Считается, что эффективность БРА в предотвращении нарушений мозгового кровообращения обусловлена одновременно блокадой AT₁-рецепторов и стимуляцией AT₂-рецепторов. В эксперименте было показано, что нейропротекторные свойства БРА не зависят от динамики АД и имеют место даже в культуре клеток [Lucius R. et al., 1998; Wilms H. et al., 2005].

БРА способствуют сохранению/улучшению когнитивной функции, замедлению возникновения и прогрессирования деменции. Li N., Lee A., Whitmer R. и соавторы (2010), сравнивая влияние приема БРА (ирбесартана, лосартана, кандесартана или валсартана) в течение 4 месяцев с приемом лизиноприла или препаратов других групп (не влияющих на РААС) на риск развития или прогрессирования сосудистой деменции или болезни

Альцгеймера у пациентов старше 65 лет, пришли к выводу о большей эффективности БРА. Согласно полученным данным частота возникновения деменции в группе БРА была ниже, чем в группе сравнения, на 24%, и на 19% – по сравнению с группой лизиноприла. Причем эффективность всех используемых в данном исследовании БРА при отдельном анализе их эффективности оказалась дозозависимой. БРА положительно влияют также на когнитивную функцию пациентов.

Наиболее ранним признаком поражения почек при АГ и СД является микроальбуминурия. Причем ее выраженность ассоциируется с гипертензивным поражением сердца и сердечно-сосудистым риском в целом. В развитии гипертензивной нефропатии важное место занимает чрезмерная активация РААС. Поэтому препараты, влияющие на ее активность, имеют определенные преимущества перед другими антигипертензивными средствами. Нефропротекторный эффект БРА обусловлен не только снижением АД, но и уменьшением негативного влияния AT-II на морфофункциональное состояние почек. БРА способствуют снижению тонуса эфферентных артериол и внутриклубочкового давления, увеличению почечного плазмотока и скорости клубочковой фильтрации (особенно в случае ее исходного снижения), уменьшению реабсорбции натрия, протеинурии, замедлению развития нефросклероза, а также снижению активности воспалительного процесса и выраженности оксидантного стресса, и в итоге – замедлению развития и прогрессирования почечной недостаточности. По данным исследования LIFE уменьшение протеинурии в течение года от начала терапии ассоциируется с достоверным уменьшением риска развития сердечно-сосудистых событий [39]. Препараты, влияющие на активность РААС, эффективны и при гипертензивной, и при диабетической нефропатии. Имеются данные о превалировании эффективности БРА над эффективностью ингибиторов АПФ по семилетней выживаемости без почечных событий пациентов с диабетической нефропатией [79]. У больных СД 12-недельный прием олмесартана (40 мг в сутки) приводил к снижению резистентности почечных сосудов, увеличению перфузии почек, уменьшению оксидативного стресса и маркеров воспаления [26]. У пациентов с недиабетической нефропатией годичный прием валсартана сопровождался достоверным уменьшением протеинурии при отсутствии увеличения содержания в крови креатинина, в то время как в группе плацебо уровень креатинина за этот период увеличился на 21% ($p < 0,001$) [41]. Нефропротекторные свойства многих БРА, не зависящие от снижения АД, подтверждены данными многочисленных исследований, в том числе достаточно представительных [92, 53]: для ирбесартана (IRMA-2, IDTN), телмисартана (AMADEO, DETAIL, VIVALDI, INNOVATION, TRENDY), олмесартана (ROADMAP), валсартана (VALUE, VIVALDI, MARVAL, DROP, SMART), лосартана (LIFE, RENAAL, AMADEO), кандесартана (Nakamura T. et al., 2000; Sato A. et al., 2004). Нефропротекторный эффект телмисартана в исследовании INNOVATION (включено 527 пациентов с СД и микроальбуминурией) оказался дозозависимым: прогрессирование диабетической нефропатии наблюдали у 49,9% пациентов из группы плацебо, 22,6% – группы 40 мг в сутки телмисартана и у 16,7% – 80 мг в сутки телмисартана. Так же дозозависимо влиял на протеинурию и валсартан в исследова-

нии DROP: с увеличением суточной дозы валсартана от 160 мг до 320 мг и 640 мг наблюдали существенное уменьшение протеинурии [37]. **Мощное нефропротекторное действие ирбесартана** доказано в международных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях – IRMA2 (590 пациентов с АГ, СД 2-го типа и начальным поражением почек) и IDNT (сравнивалась эффективность ирбесартана, амлодипина и плацебо у 1715 пациентов с СД 2-го типа, АГ и протеинурией >900 мг/дл), входящих в программу PRIME. В обоих исследованиях обнаружен выраженный нефропротекторный эффект ирбесартана, не зависящий от степени снижения АД. В исследовании IRMA2 через 2 года наблюдения нефропатия была выявлена у 14,9% пациентов группы плацебо; 9,7% пациентов, принимавших 150 мг ирбесартана в сутки, а также у 5,2% – принимавших ирбесартан в суточной дозе 300 мг. Снижение относительного риска протеинурии по сравнению с группой плацебо также зависело от дозы препарата – при увеличении дозы от 150 до 300 мг в сутки риск уменьшался почти вдвое – соответственно на 39% и 70%. Нормоальбуминурии достигли 24% больных, принимавших ирбесартан в 150 мг в сутки, и 34%, принимавших 300 мг препарата в сутки. Важно отметить, что спустя месяц после отмены ирбесартана снижение экскреции альбумина с мочой сохранялось на уровне 47% ($p < 0,05$). В группе ирбесартана было обнаружено снижение содержания в крови С-реактивного белка (на 5,4%), в то время как в группе плацебо этот показатель достоверно увеличился (на 10%, $p < 0,001$). Аналогичной оказалась и динамика показателей фибриногена и интерлейкина-6. Это указывает на снижение активности системного воспаления под влиянием ирбесартана. В исследовании IDNT относительный риск развития удвоения уровня креатинина в сыворотке крови уменьшался на 33% по сравнению с плацебо и на 37% – по сравнению с амлодипином; риск развития терминальной стадии поражения почек или смерти от любых причин в группе ирбесартана оказался меньше, чем в группах плацебо и амлодипина соответственно на 20% и 23%. Ирбесартан способствовал замедлению снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Причем это замедление не зависело от уровня АД, протеинурии и исходной стадии хронической болезни почек и увеличивалось (замедлялся темп снижения СКФ) при продолжении лечения. Даже у пациентов с V стадией хронического заболевания почек, АГ и анемией применение ингибиторов АПФ или БРА ассоциировалось с более низким риском необходимости проведения длительного гемодиализа (HR = 0,94; доверительный интервал (ДИ) 0,91-0,97) и комбинированного риска проведения длительного гемодиализа или смерти (HR = 0,94; ДИ 0,92-0,97) по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты, несмотря на то, что процент госпитализаций по поводу гиперкалиемии у них оказался достоверно выше [38].

Сегодня считается доказанным фактом способность БРА улучшать клинический статус, гемодинамические параметры и прогноз пациентов с сердечной недостаточностью (СН). В ряде исследований получены данные о сопоставимости влияния на прогноз пациентов с СН препаратов группы БРА и ингибиторов АПФ [50, 58, 75, 76]. В исследовании IDNT было проанализировано влияние ирбесартана на вторичные конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, несмертельный инфаркт миокарда, инсульт

или ампутация, госпитализация по поводу сердечной недостаточности). Частота достижения конечной точки в группе ирбесартана была несколько ниже, чем в группе плацебо, – соответственно 23,8% и 25,3%. А частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в основной группе оказалась на 38% ($p = 0,048$) меньше, чем в группе плацебо, и на 35% ($p = 0,004$) меньше, чем в группе амлодипина.

Известно, что гиперинсулинемия приводит к активации РААС и усилению продукции АТ-II, который, активизируя АТ1-рецепторы, помимо прочих влияний, ослабляет действие инсулина, приводит к нарушениям метаболизма глюкозы, липидов, белков, приводит к развитию инсулинорезистентности (ИР) [4]. Таким образом, ИР тесно связана с гиперреактивностью РААС. Высокие концентрации АТ-II конкурируют с инсулином на уровне рецепторов IRS-1 и IRS-2. А избыток инсулина (вследствие ИР и гиперинсулинемии) активизирует АТ1-рецепторы. Это подтверждает наличие патогенетической связи между АГ и СД. Частота встречаемости сахарного диабета в когорте лиц с АГ более чем в два раза превышает его распространенность в нормотензивной популяции [17]. АГ выявляется у 65–80% больных СД [9]. Следует отметить, что у большинства (50–70%) больных СД 2-го типа нарушение углеводного обмена развивается на фоне уже существующей АГ. Клиническим проявлениям СД, как правило, предшествует развитие ИР, сопровождающееся нарушением толерантности к углеводам. Как упоминалось выше, имеются данные о стимуляции БРА ядерных PPAR-γ-рецепторов клеток жировой, мышечной ткани и гепатоцитов, с чем связывают уменьшение ИР тканей. Причем этот эффект сопоставим с действием тиазолидиндионовых производных, применяемых для лечения СД. БРА либо существенно не влияют на углеводный обмен, либо улучшают его. Так, данные мета-анализа Elliot W.J. и соавторов свидетельствуют, что пациенты с АГ, принимавшие БРА или ингибиторы АПФ, имели достоверно меньший риск развития СД, чем лица, принимавшие диуретики, β-адреноблокаторы или антагонисты кальция [25]. В группе лосартана (исследование LIFE) частота развития СД оказалась на 25% меньше, чем в группе лиц, принимавших атенолол. По данным исследования SCORE, среди пациентов, принимавших кандесартан, новые случаи СД диагностировали на 20% реже, чем среди принимавших комбинацию β-адреноблокатора с гидрохлоротиазидом [55]. В исследовании VALUE наблюдали 23% уменьшение риска развития СД в группе пациентов, принимавших валсартан, по сравнению с пациентами, принимавшими метаболически нейтральный антагонист кальция амлодипин. Валсартан также уменьшал риск развития СД (на 14%) у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами их развития по сравнению с плацебо в исследовании NAVIGATOR [87]. Снижение содержания глюкозы в сыворотке крови и увеличение захвата ее клетками было обнаружено под влиянием телмисартана. Авторы связывают это не только с блокадой АТ1-рецепторов, но и с наличием у телмисартана свойств частичного агониста PPAR- [67]. С этими данными согласуются результаты исследования TRANSCEND, в котором телмисартан существенно уменьшал риск развития СД по сравнению с плацебо. Как указывалось выше, свойствами частичного агониста PPAR-γ обладает и ирбесартан.

Среди метаболических эффектов БРА отмечают и положительное влияние на липидный обмен – снижение содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, повышение липопротеинов высокой плотности. Данные эффекты препаратов этой группы также связывают со стимуляцией PPAR-γ-рецепторов [6].

Исследователи уже давно обратили внимание на то, что ассоциация АГ с повышением содержания в крови мочевой кислоты в 2–3 раза увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Гиперурикемия ассоциируется с развитием и прогрессированием АГ, ГЛЖ, развитием СД, увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [31, 62, 86, 94]. Мочевая кислота стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, развитие эндотелиальной дисфункции, повышение жесткости артериальных сосудов, воспаление [19, 42, 45, 72, 80]. Поэтому снижение гиперурикемии можно рассматривать как фактор, способный улучшить прогноз лиц с АГ. Известно, что лосартан способствует уменьшению реабсорбции уратов в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению их экскреции с мочой и уменьшению содержания в крови мочевой кислоты. Этот эффект сохраняется и при параллельном приеме диуретиков, что предупреждает вызываемое ими повышение содержания мочевой кислоты [6]. Как указывает автор, гипоурикемический эффект присущ и некоторым другим препаратам группы БРА, а именно: **ирбесартану**, валсартану и кандесартану.

Препараты группы БРА, в отличие от антигипертензивных препаратов других групп, не только не ухудшают, но и оказывают положительное влияние на сексуальную функцию пациентов с АГ. Причем этот их эффект наблюдали как у мужчин (при приеме лосартана и валсартана), так и у женщин в период менопаузы (при приеме валсартана) [27–29, 54, 18]. R. Fogari и соавторы высказали предположение относительно классовости этого эффекта. Действительно, существуют экспериментальные данные об участии АТ-II в регуляции эректильной функции [46]. Возможно, определенное значение при этом имеет высокая (в 200 раз превышающая концентрацию в плазме и в 10 раз – в брыжеечных сосудах) концентрация АТ-II в эндотелиальных клетках сосудов и гладкомышечной ткани кавернозного тела [2].

В целом ряде исследований обнаружено позитивное влияние БРА на прогноз пациентов. Так, в исследовании LIFE сравнение влияния лосартана и атенолола на уменьшение частоты развития инсульта, а также на суммарное количество случаев развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у больных АГ с ГЛЖ выявило более выраженную положительную динамику под влиянием лосартана [21]. В исследовании ONTARGET/TRANSCEND, в состав которого были включены пациенты высокого кардиоваскулярного риска, которые не переносили ингибиторы АПФ, снижение суммарной частоты сердечно-сосудистой смерти плюс инфаркт миокарда плюс инсульт в группе телмисартана по сравнению с плацебо было на грани достоверности (относительный риск = 0,87; 95 % ДИ = 0,76–1,00). Также риск развития инфаркта миокарда в группе телмисартана оказался на 21% меньше, чем у лиц, принимавших плацебо, что также было на грани достоверности ($p < 0,059$) [88, 89]. А у пациентов старше 50 лет с недавно перенесенным инсультом длитель-

ное (2,5 года) лечение телмисартаном (после исключения из анализа результатов первых 6 месяцев терапии) способствовало снижению риска развития повторного инсульта и больших сосудистых событий по сравнению с плацебо, в то время как анализ всего периода наблюдения не выявил положительного влияния препарата на прогноз пациентов. В исследовании JKEI Heart Study пациенты высокого риска ($n = 3081$) были рандомизированы в группу валсартана и группу других антигипертензивных препаратов (не БРА). В группе валсартана наблюдали снижение сердечно-сосудистой смертности относительно группы сравнения (ОР = 0,61; ДИ = 0,47–0,79) и четкую тенденцию к уменьшению частоты инсульта и транзиторных ишемических атак, стенокардии, СН [65].

БРА довольно хорошо переносятся. Реже других антигипертензивных препаратов вызывают выраженную гипотензию. Хотя начало лечения БРА на фоне гиповолемии и/или гипонатриемии (предшествующий прием диуретиков, значительное ограничение в диете поваренной соли, диарея и пр.) может привести к выраженной гипотензии, что необходимо учитывать в клинической практике. Кашель при их применении возникает значительно реже, чем при лечении ингибиторами АПФ, что обусловлено отсутствием увеличения содержания брадикинина. Реже возникает и «ускользание» эффекта. Имеются данные об уменьшении развития толерантности к нитратам под влиянием БРА (как и на фоне применения ингибиторов АПФ). Комбинированное применение БРА с диуретиками и антагонистами кальция сопровождается усилением антигипертензивного эффекта. У пациентов негроидной расы прием БРА менее эффективен, чем у европейцев и азиатов, но при их комбинации с диуретиками или антагонистами кальция эта особенность нивелируется.

Не было обнаружено существенного взаимодействия БРА с варфарином и дигоксидом, за исключением телмисартана. При одновременном приеме телмисартана и дигоксина отмечено увеличение концентрации в крови дигоксина примерно на 20%. В этой связи при использовании такой комбинации препаратов рекомендован контроль содержания в крови дигоксина с целью уменьшения риска развития его токсических эффектов.

Нестероидные противовоспалительные препараты могут ослаблять антигипертензивный эффект некоторых БРА, в частности ирбесартана, лосартана и олмесартана, что следует учитывать при их совместном назначении.

Осторожность требуется при одновременном приеме БРА с препаратами, задерживающими или содержащими калий, из-за риска развития гиперкалиемии со всеми вытекающими последствиями, в частности риска внезапной смерти. Это касается, прежде всего, совместного использования БРА и калийсберегающих диуретиков. В случае использования такой комбинации необходимо предварительно определить содержание калия в крови и проводить последующий его контроль.

Fralick M. и соавторы [30] обнаружили увеличение риска внезапной смерти более чем на треть среди пациентов пожилого возраста, которым на фоне приема БРА или ингибиторов АПФ назначали антибиотик ко-тримоксазол (сульфаметоксазол и триметоприм), по сравнению с пациентами, принимавшими амоксициллин (который не вызывает гиперкалиемии).

Скорректированное отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) внезапной смерти при применении разных антибактериальных препаратов в течение 7 дней их приема на фоне приема БРА или ингибиторов АПФ по сравнению с амоксициллином составили: для ко-тримоксазола 1,38 – (1,09–1,76), для норфлоксацина – 0,74 (0,53–1,02), для нитрофурантоина – 0,64 (0,46–0,88). Оценка скорректированных шансов внезапной смерти при 2-недельном приеме антибиотиков показала увеличение ОШ для ко-тримоксазола до 1,54 (1,29–1,84). Авторы также указали на повышение риска госпитализаций пациентов, принимавших данную комбинацию препаратов, в связи с гиперкалиемией. При этом риск развития гиперкалиемии выше у пациентов с сахарным диабетом и нарушениями функции почек.

БРА могут быть использованы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, так как уменьшают риск необходимости проведения длительного гемодиализа и комбинированный риск проведения длительного диализа или смерти. При этом необходим контроль содержания в крови калия из-за риска гиперкалиемии.

Не следует применять БРА в комбинации с ингибиторами АПФ в связи с тем, что такое комбинированное лечение может ухудшить функцию почек и прогноз пациентов, несмотря на то, что ренопротекторный эффект присущ обоим упомянутым группам препаратов.

Следует соблюдать осторожность при назначении БРА пациентам с желчнокаменной болезнью и печеночной недостаточностью, так как препараты этой группы экскретируются преимущественно печенью.

Особая осторожность требуется при назначении БРА (как и других вазодилататоров) пациентам с митральным и аортальным стенозом, гипертрофической кардиомиопатией с обструкцией выносящего тракта из-за риска значительного снижения насосной функции сердца.

Следует иметь в виду, что в течение первых дней/недель приема БРА у некоторых пациентов может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 10–30%. Через 1–2 месяца СКФ восстанавливается (исключение составляют пациенты с двусторонним стенозом почечных артерий и стенозом артерии единственной почки). При двустороннем стенозе почечных артерий и стенозе артерии единственной почки назначение БРА противопоказано из-за риска развития выраженной гипотензии, олигурии, азотемии, острой почечной недостаточности. Если на фоне приема БРА наблюдается снижение СКФ на 30% и более, отсутствует ее восстановление в течение двух месяцев, – прием препарата необходимо прекратить, а пациента обследовать в связи с риском наличия стеноза обеих почечных артерий или артерии единственной почки.

БРА противопоказаны при беременности (особенно во второй и третий триместр), так как могут оказать негативное влияние на развитие плода. При приеме БРА грудное вскармливание ребенка следует прекратить.

Заключение

Сегодня блокаторы рецепторов ангиотензина-II широко применяются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Это обусловлено не только их хорошей переносимостью и достаточно выраженным антигипертензивным эффектом, но и рядом важных протекторных влияний, оказываемых препаратами этой группы на

органы-мишени. БРА способствуют регрессии гипертрофии левого желудочка, препятствуют развитию фиброза миокарда, его ремоделированию не только у пациентов с АГ, но и у лиц в ранний постинфарктный период, улучшают функциональное состояние миокарда, обладают антиаритмическим эффектом, в частности, способствуют уменьшению частоты возникновения эпизодов фибрилляции предсердий. БРА положительно влияют не только на миокард, но и на сосудистую стенку, способствуя уменьшению толщины комплекса интима-медиа, уплотнению атеросклеротических бляшек, улучшению функции эндотелия, снижению тонуса сосудов и их чувствительности к вазоконстрикторным влияниям. У пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, на фоне лечения БРА отмечается улучшение цереброваскулярного резерва. Имеются данные об их положительном влиянии на когнитивную функцию. Препараты этой группы обладают выраженными нефропротекторными свойствами. Под их влиянием наблюдается увеличение почечного плазмотока и скорости клубочковой фильтрации, уменьшение реабсорбции натрия, микроальбуминурии и протеинурии, замедление развития нефросклероза, а также уменьшение активности системного воспаления и выраженности оксидантного стресса. БРА способны снижать инсулинорезистентность тканей, частоту развития сахарного диабета. Известно, что лосартан способствует уменьшению реабсорбции уратов, увеличению их экскреции с мочой и уменьшению содержания в крови мочевой кислоты. Имеются данные о наличии гипоурикемического эффекта и у ирбесартана. Доказано положительное влияние БРА на прогноз пациентов.

Типичным представителем группы БРА является ирбесартан, обладающий к тому же дополнительными свойствами, обусловленными влиянием на PPAR-γ. Убедительна доказательная база его эффективности. Особо эффективен ирбесартан в лечении пациентов с гипертензивной и диабетической нефропатией – как с начальными ее проявлениями, так и при декомпенсации функции почек. Сегодня в Украине имеется отечественный препарат ирбесартана – ирбетан Н. Преимуществом данного препарата является его полипильность – содержание в одной таблетке двух действующих веществ (ирбесартан и гидрохлоротиазид), что усиливает его антигипертензивную эффективность по сравнению с монопрепаратом. Кроме того, в состав наполнителей входят крахмал и стеариновая кислота, что ускоряет растворимость таблетки и ее всасывание, а значит и начало действия.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы

1. Батушкін В. В. Вплив валсартану на клінічний перебіг артеріальної гіпертензії, зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки та рівні прозапальних цитокінів у післяінфарктному періоді / В. В. Батушкін, А. І. Гема, Г. М. Купченко [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – № 6 (20). – С. 41–50.
2. Верткин А.Л., Вилковский Ф.А., Скотников А.С. с соавт. Блокаторы рецепторов 1-го типа ангиотензина II и эректильная функция // Артеріальна гіпертензія. – 2012. - №2 (22). – С. 52–58.
3. Жигунова А.К. Антиаритмические эффекты блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и их роль в лечении и профилактике фибрилляции предсердий // Укр. мед. журнал. – 2012. – №5 (91).
4. Коваленко В. Н. Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии.

- Часть 1 / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Украинский кардиологический журнал. – 2012. - №3. – С. 105-129.
5. Коваленко В. Н. Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Часть 2 / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Украинский кардиологический журнал. – 2012. - №4. – С. 109-129.
 6. Полосьянц О. Б. Сартаны в кардиологической практике / О. Б. Полосьянц // Новости медицины и фармации. – 2009. - №274. – С. 28-32.
 7. Свищенко Е. П. Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных гипертонической болезнью: возможности коррекции с помощью валсалтана / Е. П. Свищенко, Е. А. Матова, Л. А. Мищенко // Артериальная гипертензия. – 2012. - №2 (22). – С. 39-46.
 8. Скворцов А. А. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (механизмы действия, первые клинические результаты) / А. А. Скворцов, В. Ю. Мореев, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 1998. - №4. – С. 36-50.
 9. Чазова И. Е. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Журнал для практикующих врачей «Сердце». – 2003. - Т. 2. - № 3. – Вып. 9. – С. 13-16.
 10. Abraham H.M.A., White C.M., White W.B. Сравнение эффективности и безопасности блокатора рецепторов ангиотензина при лечении артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний (Часть 1). // Терапия. – 2015. – №7-8. – С. 14-22.
 11. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 3006.
 12. Baguet J., Legallacier B., Auquier P., Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clinical Drug Investigation*. – 2007. – Vol. 27. – P. 735-753.
 13. Barhoumi T., Kasal D. A., Li M. W., Shbat L., Laurant P., Neves M. F., Paradis P., Schiffrin E. L. T regulatory lymphocytes prevent Angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 469-476.
 14. Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C.I. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with PPAR-gamma-modulating activity // *Hypertension*. – 2004. – Vol.43. – P. 993-1002.
 15. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricaemia // *Lancet*. – 1966. – Vol. 1. – P. 15-18.
 16. Brunner H.R. Experimental and clinical evidence that Angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease // *American Journal of Cardiology*. – 2001. – Vol. 87. – P. 3C-9C.
 17. Burt V., Whelton P., Roccella E. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991 // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 25. – P. 305-313.
 18. Caro J., Vidal J., Vicente J. Sexual dysfunction in hypertensive patients with losartan // *J. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 321, №5. – P. 336-341.
 19. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K., Nyby M. D., Makino H., Tuck M. L. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system // *Journal of Hypertension*. – 2008. – Vol. 26. – P. 269-272.
 20. Cuspidi C., Muiesan M. L., Valagussa L., Salvetti M., Di Biagio C., Agabiti-Rosei E., Magnani B., Zanchetti A. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study // *Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 20. – P. 2293-2300.
 21. Dahlöf B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E., Julius S., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L. H., Nieminen M. S., Omvik P., Oparil S., Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
 22. Dai W.J., Funk A., Herdegen T et al. Blockade of central angiotensin AT(1) receptors improves neurological outcome and reduces expression of AP-1 transcription factors after local brain ischemia in rats // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P.2391-2399.
 23. Devereux R. B., Gerds E., Wachtell K., Boman K., Nieminen M. S., Papademetriou V., Rokkedal J., Harris K. E., Edelman J. M., Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 1456-1462.
 24. Ehrlich J. R., Hohnloser S. H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – P. 512-518.
 25. Elliot W. J., Meyer P. M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a new work meta-analysis. *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 201-207.
 26. Fliser D., Wagner K., Loss A., Tsikas D., Haller H. Chronic Angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2005. – Vol. 16. – P. 1135-1140.
 27. Fogari R., Preti P., Zoppi A., Corradi L., Pasotti C., Rinaldi A., Mugellini A. Эффект лосартана и атенолола на сексуальное поведение женщин с гипертензией в менопаузе // Артериальная гипертензия. – 2011. – №13 (17). – С. 37-42.
 28. Fogari R., Zoppi A.6 Poletti L., Marasi G., Mugellini A., Corradi L. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a cross-over study // *American Journal of Hypertension*. – 2001. – Vol. 14. – P. 27-31.
 29. Fogari R., Preti P., Derosa G., Marasi G., Zoppi A., Rinaldi A., Mugellini A. Effect of antihypertensive patients treated with losartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2002. – Vol. 58. – P. 177-180.
 30. Fralick M., Macdonald E. M., Gomes T., Antoniou T., Hollands S., Mamdani M. M., Juurlink D. N. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study // *British Medical Journal*. – 2014. – Vol. 349. – doi: 10.1136/bmj.g6196.
 31. Gagliardi A.C., Miname M.H., Santos R.D. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 202. – P. 11-17.
 32. Galzerano D., Tammaro P., del Viscovo L., Lama D., Galzerano A., Breglio R., Tuccillo B., Paolisso G., Capogrosso P. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass: a multicenter, randomized, longitudinal study // *American Journal of Hypertension*. – 2005. – Vol. 18. – P. 1563-1569.
 33. Gasparo M., Rogg H., Brink M., Wang L., Whitebread S., Bullock G., Erne P. Angiotensin II receptors subtypes and cardiac function // *European Heart Journal*. – 1994. – Vol. 15. – P. 98-103.
 34. Healey J. S., Baranchuk A., Crystal E., Morillo C. A., Garfinkle M., Yusuf S., Connolly S. J. Prevention of atrial fibrillation with Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin receptor blockers: a meta-analysis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 45. – P. 1832-1839.
 35. Hilgers K. F., Stumpf C. Angiotensin II, the endothelium and superoxide anions // *Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 20. – P. 1271-1273.
 36. Hirohata A., Yamamoto K., Miyoshi T., Hatanaka K., Hirohata S., Yamawaki H., Komatsubara I., Murakami M., Hirose E., Sato S., Ohkawa K., Ishizawa M., Yamaji H., Kawamura H., Kusachi S., Murakami T., Hina K., Ohe T. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of OLmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, N10. – P. 976-982.
 37. Hollenberg N. K., Parving H. H., Viberti G., Remuzzi G., Ritter S., Zelenkofske S., Kandra A., Daley W. L., Rocha R. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus // *Journal of Hypertension*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1921-1926.
 38. Hsu T. W., Liu J. S., Hung S. C., Kuo K. L., Chang Y. K., Chen Y. C., Hsu C. C., Tarnq D. C. Renoprotective Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Patients With Predialysis Advanced Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Anemia // *JAMA Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 174, №3. – P. 347-354.
 39. Ibsen H., Olsen M. H., Wachtell K., Borch-Johnsen K., Lindholm L. H., Mogensen C. E., Dahl B., Devereux R. B., de Faire U., Fyhrquist F., Julius S., Kjeldsen S. E., Lederballe-Pedersen O., Nieminen M. S., Omvik P., Oparil S., Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: a LIFE stud // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 198-202.
 40. Inoue T., Node K. Telmisartan as a metabolic sartan for targeting vascular failure // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol. 9, №8. – P. 1397-1406.
 41. Ishimitsu T., Kakeda T., Akashiba A., Takahashi T., Ando N., Ohta S., Yoshii M., Inada H., Tsukada K., Minami J., Ono H., Matsuoka H. Effects of valsartan on the progression of chronic renal insufficiency in patients with nondiabetic renal disease // *Hypertension Research*. – 2005. – Vol. 28. – P. 865-870.
 42. Ishizaka N., Ishizaka Y., Toda E., Hashimoto H., Nagai R., Yamakado M. Higher serum uric acid is associated with increased arterial stiffness in Japanese individuals // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 192. – P. 131-137.
 43. Jones E. S., Black M. J., Widdop R. E. Angiotensin AT2 receptor contributes to cardiovascular remodeling of aged rats during chronic AT1 receptor blockade // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2004. – Vol. 37. – P. 1023-1030.
 44. Jugdutt B., Menon V. Upregulation of angiotensin II type 2 receptor and limitation of myocardial stunning by angiotensin II type 1 receptor blockers during reperfused myocardial infarction in the rat // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol.8. – P. 217-226.
 45. Khosla U.M., Zharikov S., Finch J.L., Nakagawa T., Roncal C., Mu W., Krotova K., Block E.R., Prabhakar S., Johnson R.J. Hyperuricemia induced endothelial dysfunction // *Kidney International*. – 2005. – Vol. 67. – P. 1739-1742.
 46. Kifor I., Williams G. H., Vickers M.A. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile dysfunction. Angiotensin peptide content, secretion, and effects in the corpus cavernosum // *J. Urol.* – 1997. – Vol.157, №5. – P. 1920-1925.
 47. Kintscher U. ONTARGET, TRANSCEND, and ProFESS: new-onset diabetes, atrial fibrillation, and left ventricular hypertrophy // *Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol. 27. – P. 36-39.
 48. Klingbeil A. U., John S., Schneider M. P., Jacobi J., Handrock R., Schmieder R. E. Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension // *American Journal of Hypertension*. – 2003. – Vol. 16. – P. 123-128.
 49. Koh K.K., Ahn J.Y., Han S.H. et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 905-910.
 50. Konstam M. A., Neaton J. D., Poole-Wilson P. A., Pitt B., Segal R., Sharma D., Dasbach E. J., Carides G. W., Dickstein K., Riegger G., Camm A. J., Martinez F. A., Bradstreet D. C., Ikeda L. S., Santoro E. P., ELITE II Investigators. Comparison of

- losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the losartan heart failure survival study (ELITE II) // *American Heart Journal*. – 2005. – Vol. 150. – P. 123-131.
51. Krikov M., Thone-Reineke C., M Iler S., Villringer A., Unger T. Candesartan but not ramipril pretreatment improves outcome after stroke and stimulates neurotrophin BDNF/TrkB system in rats // *Journal of Hypertension*. – 2008. – Vol. 26. – P. 544-552.
52. Lemarie C. A., Schiffrin E. L. The Angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2010. – Vol. 11. – P. 19-31.
53. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 851-860.
54. Listerri J. L., Lozano Vidal J. V., Aznar Vicente J., Argaya Roca M., Pol Bravo C., Sanchez Zamorano M. A., Ferrario C. M. Sexual dysfunction in hypertension patients treated with losartan // *American Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 321. – P. 336-341.
55. Lithell H., Hansson L., Skoog I., Elmfeldt D., Hofman A., Olofsson B., Trenkwalder P., Zanchetti A., SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCORE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *Journal of Hypertension*. – 2003. – Vol. 21. – P. 875-886.
56. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M. et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with longlasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 331-336.
57. Madrid A.H., Peng J., Zamora J. et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2004. – Vol. 27. – P. 1405-1410.
58. Maggioni A. P., Latini R., Carson P. E., Singh S. N., Barlera S., Glazer R., Masson S., Cerè E., Tognoni G., Cohn J. N., Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *American Heart Journal*. – 2005. – Vol. 149. – P. 548-557.
59. Malmqvist K., Kahan T., Edner M., Held C., Hägg A., Lind L., Müller-Brunotte R., Nyström F., Ohman K. P., Osbakken M. D., Ostergren J. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan // *Journal of Hypertension*. – 2001. – Vol. 19. – P. 1167-1176.
60. Marott S. C., Nielsen S. F., Benn M., Nordestgaard B. G. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study // *European Heart Journal*. – 2014. – doi:10.1093/eurheartj/eth507.
61. Matsumoto S., Shimodono M., Miyata R., Kawahira K. Benefits of the Angiotensin II receptor antagonist olmesartan in controlling hypertension and cerebral hemodynamics after stroke // *Hypertens. Res.* – 2009. – Vol. 32, №11. – P. 1015-1021.
62. Meisinger C., Koenig W., Baumert J., Djiring A. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28. – P. 1186-1192.
63. Miao C. Y., Xie H. H., Wang J. J., Su D. F. Candesartan inhibits sinoaortic denervation-induced cardiovascular hypertrophy in rats // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2002. – Vol. 23. – P. 713-720.
64. Mitsunami K., Inoue S., Maeda K., Endoh S., Takahashi M., Okada M., Sugihara H., Kinoshita M. Three-month effects of candesartan cilexetil, an Angiotensin II type I (AT1) receptor antagonist, on left ventricular mass and hemodynamics in patient with essential hypertension // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 1998. – Vol. 12. – P. 469-474.
65. Mochizuki S., Dahlöf B., Shimizu M., Ikewaki K., Yoshikawa M., Taniguchi I., Ohta M., Yamada T., Ogawa K., Kanae K., Kawai M., Seki S., Okazaki F., Taniguchi M., Yoshida S., Tajima N., Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (likei Heart Study): a randomized open label blinded end-point morbidity-mortality study // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 1431-1439.
66. Mörtzell D., Malmqvist K., Held C., Kahan T. Irbesartan reduced common carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients when compared with atenolol: the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) study // *Journal of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 261. – P. 472-479.
67. Nagel G. M., Tietz A. B., Göke B., Parhofer K. G. The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic insulin-resistant subjects // *Metabolism*. – 2006. – Vol. 55, №9. – P. 1149-1154.
68. Nixon M. R., Muller E., Lowy A., Falvey H. Valsartan vs. other Angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach // *International Journal of Clinical Practice*. – 2009. – Vol. 63, №5. – P. 766-775.
69. Okura T., Watanabe S., Kurata M., Koresawa M., Irita J., Enomoto D., Jotoku M., Miyoshi K., Fukuoka T., Higaki J. Long-term effects of Angiotensin II receptor blockade with valsartan on carotid arterial stiffness and hemodynamic alterations in patients with essential hypertension // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2008. – Vol. 30. – P. 415-422.
70. Olsen M. H., Wachtell K., Neland K., Bella J. N., Rokkedal J., Dige-Petersen H., Ibsen H. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension // *A LIFE substudy. Blood Pressure*. – 2005. – Vol. 14. – P. 177-183.
71. Ono H., Minatiguchi S., Watanabe K., Yamada Y., Mizukusa T., Kawasaki H., Takahashi H., Uno T., Tsukamoto T., Hiei K., Fujiwara H. Candesartan decreases carotid intima-media thickness by enhancing nitric oxide and decreasing oxidative stress in patient with hypertension // *Hypertension Research*. – 2008. – Vol. 31, №2. – P. 271-279.
72. Perlstein T. S., Gumieniak O., Hopkins P. N., Murphey L. J., Brown N. J., Williams G. H., Hollenberg N. K., Fisher N. D. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans // *Kidney International*. – 2004. – Vol. 66. – P. 1465-1470.
73. Peters S., Gotting B., Trummel M., Rust H., Brattström A. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the VAL-PREST trial // *Journal of Invasive Cardiology*. – 2001. – Vol. 13. – P. 93-97.
74. Peters S., Trummel M., Meyners W., Koehler B., Westermann K. Valsartan versus ACE inhibition after metal stent implantation – result of the VALVACE trial // *International Journal of Cardiology*. – 2005. – Vol. 98. – P. 331-335.
75. Pfeffer M. A., McMurray J. J. V., Velazquez E. J., Rouleau J. L., Køber L., Maggioni A. P., Solomon S. D., Swedberg K., Van de Werf F., White H., Leimberger J. D., Henis M., Edwards S., Zelenkofske S., Sellers M. A., Califf R. M. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 349. – P. 1893-1906.
76. Pfeffer M. A., Swedberg K., Grander C. B., Held P., McMurray J. J., Michelson E. L., Olofsson B., Ostergren J., Yusuf S., Pocock S. Effect of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 759-766.
77. Puchler K., Laies P., Stumpe K. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of Angiotensin II antagonist // *Journal of Hypertension*. – 2001. – Vol. 9. – P. 41-48.
78. Punzi H. A. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil alone and in combination with hydrochlorothiazide // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2009. – Vol. 7. – P. 229-239.
79. Robles N., Romero B., Fernandez-Carbonero E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers for diabetic nephropathy: a retrospective comparison // *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2009. – Vol. 10. – P. 195.
80. Ruggiero C., Cherubini A., Ble A., Bos A. J., Maggio M., Dixit V. D., Lauretani F., Bandinelli S., Senin U., Ferrucci L. Uric acid and inflammatory markers // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – P. 1174-1181.
81. Schemieder R. E., Julius S. E., Julius S., McInnes G. T., Zanchetti A., Hua T. A. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the Value-trial // *Journal of Hypertension*. – 2008. – Vol. 26, №3. – P. 403-411.
82. Schupp M., Janke J., Clasen R., Unger N., Kinischer U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2054-2057.
83. Smith D. H., Dubiel R., Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2005. – Vol. 5. – P. 41-50.
84. Stumpe K. O., Agabiti-Rosei E., Zielinsky T., Schremmer D., Scholze J., Laeis P., Schwandt P., Ludwig M. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2007. – Vol. 1. – P. 97-106.
85. Suzuki J., Matsubara H., Urakami M., Inada M. Rat angiotensin-II (type IA) receptor messenger mRNA regulation and subtype expression in myocardial growth and hypertrophy // *Circulation Research*. – 1993. – Vol. 73. – P. 439-447.
86. Taylor W. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia // *Clinical Medicine*. – 2002. – Vol. 80, №2. – P. 77-78.
87. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362. – P. 1477-1490.
88. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events // *The New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358. – P. 1547-1559.
89. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effect of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular event in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 1174-1183.
90. Triantafyllidis H., Trivilou P., Ikonomidis I. Irbesartan and subclinical target organ damage after three years of treating never treated patients with essential hypertension // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – P. 691.

91. Verdecchia P. Pre-clinical and Clinical Experience of Telmisartan in Cardiac Remodelling // The Journal of International Medical Research. – 2005. – Vol. 33. – P. 12A-20A.
92. Volpe M. Microalbuminuria Screening in Patients With Hypertension: Recommendations for Clinical Practice // International Journal of Clinical Practice. – 2008. – Vol.63, №1. – P. 97-108.
93. Wazni O., Martin D.O., Marrouche N.F. et al. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 1303–1305.
94. Witk B.P., Larstorp A., Hiegggen A., Kjeldsen S. E., Olsen M. H., Ibsen H., Lindholm L., Dahlöf B., Devereux R. B., Okin P. M., Wachtell K. Serum Uric Acid Is Associated With New-Onset Diabetes in Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy: The LIFE Study // American Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 23. – P. 845-851.

Резюме

Блокатори рецепторів ангіотензину при серцево-судинних захворюваннях: увага до ірбесартану

В.Г. Лизогуб¹, Е.Г. Купчинська², А.А. Бугайцев³

¹Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ;

²ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»

НАМН України», Київ;

³ПАТ «Київський вітамінний завод»/

У статті наведено стислі дані про ренін-ангіотензинову систему, основні ефекти ангіотензину-II, зумовлені стимуляцією ангіотензинових рецепторів 1-го (AT1) і 2-го (AT2) підтипів. Наведена класифікація блокаторів AT1-рецепторів (БРА), дані про їх основні клінічні ефекти, антигіпертензивну ефективність, взаємодію з деякими лікарськими засобами, а також про вплив на прогноз пацієнтів. Інформація про ефекти ірбесартану як одного з представників класу БРА.

Ключові слова: ренін-ангіотензинова система, блокатори рецепторів ангіотензину, серцево-судинні захворювання

Summary

Angiotensin Receptor Blockers in cardiovascular diseases: attention to Irbesartan

V.G. Lizogub¹, E.G. Kupchinskaya², A.A. Bugaytsev³

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv;

²SI «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology,

NAMS of Ukraine», Kyiv;

³Public company «Kyiv Vitamin Factory»

The article provides brief data on the renin-angiotensin system, the main effects of angiotensin II caused by the stimulation of angiotensin receptors type 1 (AT1) and type 2 (AT2). Classification of AT1-receptor blockers (ARB), data on their main clinical effects, antihypertensive efficacy and interaction with some medications as well as the impact on the patients' prognosis are given. Information about the effects of Irbesartan as one of the representatives of the ARB class is provided.

Key words: renin-angiotensin system, angiotensin receptor blockers, cardiovascular diseases