ЗМІСТ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ «КОЗААР»

СХЕМА МЕХАНІЗМУ ДІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ «КОЗААР»

ДАНІ ПРО ФАРКАКОКІНЕТИКУ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ «КОЗААР»

ДАНІ ПРО ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ «КОЗААР» ТА ЧАСТОТУ ЇХ ВИНИКНЕННЯ

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ В ОКРЕМИХ КАТЕГОРІЯХ ПАЦІЄНТІВ

ВЗАЄМОДІЯ ПРЕПАРАТА «КОЗААР» З ПРЕПАРАТАМИ ІНШИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ГРУП

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ ПРЕПАРАТА «КОЗААР» З ЇЖЕЮ

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ «КОЗААР»

Гіпотензивний препарат, який є специфічним блокатором ангіотензин II рецепторів. Не подавляє кіназу II - фермент, який руйнує брадикардин. Знижує концентрацию у крові норєпінефріна і альдостерона, АТ, тиск у малому колі кровообігу; зменшує постнагрузку, оказує діуретичний ефект. Перешкоджає розвитку гіпертрофії міокарду, збільшує толерантність до фізичних вправ.

Таблиця 1

Інформація щодо походження досліджуємого ЛП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Фармакологічна група | Міжнародна непатентована назва | Назва бренду, фірма-виробник |
| Козаар | Ангіотензина Iiрецепторів антагоніст | Лозартан | Merck Sharp &Dohme B.V., Нідерланди |

Таблиця 2

Інформація щодо реєстрації в Україні аналогів досліджуємого ЛП

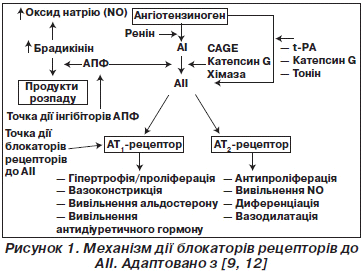
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Синонім | Фірма-виробник | Реєстрація в Україні (№ реєстраційного посвідчення) | Термін реєстрації |
| Ангізар | Micro Labs, Індія | UA/3163/01/01 від 01.09.2010 | 01.09.2015 |
| Гіперзар | Genom Biotech, Індія | UA/0275/01/01 від 17.12.2008 | 31.03.2013 |
| Клосарт | Кусум Фарм, Україна (Суми) | UA/8765/01/01 від 16.08.2013 | 16.08.2018 |
| Лозап | Zentiva, Словакія | UA/3906/01/04 від 11.10.2010 | 11.10.2015 |
| Лозартан | Sandoz, Словакія | UA/6750/01/01 від 19.07.2012 | 19.07.2017 |
| Лозартин | ООО“Здоров'є” Україна (Харків) | UA/9458/01/01 від 17.03.2009 | 17.03.2014 |
| Лозекс | Фармекс Груп, Україна (Бориспіль) | UA/11292/01/01 від 06.01.2011 | 31.03.2014 |
| Лоріста | KRKA, Словакія | UA/5516/01/02 від 25.01.2012 | 30.05.2017 |
| Лосакар | Cadilla, Індія | UA/5278/01/01 від 30.05.2012 | 30.05.2017 |
| Лотар | Alkaloid, Македонія | UA/11210/01/01 від 22.11.2010 | 22.11.2015 |
| Пресартан | IPCA, Індія | UA/8575/01/02 від 03.07.2014 | 03.07.2019 |
| Сентор | Gedeon Richter, Угорщина | UA/7042/01/02 від 23.08.2012 | 23.08.2017 |

# СХЕМА МЕХАНІЗМУ ДІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ «КОЗААР»

Блокатори рецепторів ангіотензину ІІ першого типу (БРА), введені в клінічну практику в 90-ті роки минулого століття, стали останнім класом антигіпертензивних засобів першого ряду. Тривалий час вони перебували в тіні своїх найближчих родичів - інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ): призначалися лише при непереносимості останніх або при наявності побічних ефектів при їх прийомі. Минали роки, і ефективність БРА при артеріальній гіпертензії (АГ) стала доведеним фактом, а самі препарати у світі стали популярними антигіпертензивними ліками. Паралельно з ефективністю БРА при АГ досліджували їх терапевтичний потенціал при інших серцево-судинних та суміжних захворюваннях: ішемічній хворобі серця (ІХС), інфаркті міокарда, серцевій недостатності, цукровому діабеті, ураженні нирок, метаболічному синдромі тощо.

За роки використання БРА в клінічній практиці завдяки численним контрольованим проспективним та ретроспективним дослідженням на сьогодні безсумнівно встановлено, що при порівнянні з іншими групами антигіпертензивних препаратів першого ряду вони справляють абсолютно еквівалентний антигіпертензивний ефект [6], мають позитивні метаболічні властивості [5], характеризуються дуже доброю, майже ідеальною, переносимістю [21], що сприяє високій прихильності пацієнтів до лікування БРА [7, 8] і, відповідно, їх високій ефективності в запобіганні розвитку серцево-судинних та ниркових ускладнень [10].

Перший міф про БРА: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та БРА мають однаковий механізм дії. Справедливим є те, що обидва класи препаратів є блокаторами активності ренін-ангіотензинової ситеми (РАС), але точки їх дії є різними, і наслідки такої блокади РАС на різному рівні мають принципові біохімічні, метаболічні та клінічні наслідки. На рис. 1 подано схему функціонування РАС та механізм дії ІАПФ і БРА.



Згідно з класичними уявленнями, циркулюючий ангіотензиноген утворюється в печінці й розщеплюються протеолітичним ферментом реніном, виробленим в юкстагломерулярних клітинах нирки, до утворення АI. АПФ відщеплює 2 амінокислоти від AI, утворюючи АII, що і є власне ефекторним гормоном. Він з’єднується з рецепторами до АІІ. У людей є такі типи рецепторів до АІІ - перший (АТ1) і другий (АТ2) [1]. Основні відомі судинні ефекти РАС реалізуються через вплив на АТ1-рецептори. Існує достатньо доказів, що крім реніну та АПФ інші ферменти можуть бути залучені до продукції АII [12]. Ці ферменти були виявлені в серці, нирках, судинах та інших органах і тканинах (тканинний активатор плазміногену, катепсин G, тонін, хімази, хімостатин-чутливий фермент продукції АІІ - CAGE та деякі інші) [2, 3]. Ці альтернативні шляхи можуть відігравати певну роль у явищі, відомому як «втеча AПФ», коли при тривалому прийомі інгібіторів АПФ не вдається повністю пригнітити вироблення АII [4]. Крім того, АПФ бере участь у розпаді брадикініну. Прийом інгібіторів АПФ призводить не тільки до пригнічення активності РАС, а й до зменшення розпаду брадикініну, що є другою гілкою в реалізації клінічних ефектів цих препаратів. Із нею пов’язаний вплив інгібіторів АПФ на функцію ендотелію, згортання крові та фібриноліз. На сьогодні неможливо сказати, яка із двох гілок більше впливає на кінцевий клінічний ефект. На відміну від інгібіторів АПФ БРА мають одну точку дії - вони блокують АТ1-рецептори. Тобто АІІ, утворений будь-яким шляхом, не може зв’язатися із заблокованим рецептором. У той же час АІІ може вільно взаємодіяти з АТ2-рецепторами. Більшість експертів вважають, що активація цих рецепторів має протилежний ефект щодо активації АТ1-рецепторів. Отже, БРА більш повно блокують РАС порівняно з інгібіторами АПФ, але не мають впливу на брадикінін і безпосередньо не впливають на процеси згортання крові та фібриноліз, а також впливають на ендотелій тільки через блокаду РАС. Указані відмінності в механізмах дії інгібіторів АПФ та БРА дозволяють говорити про те, що вся так звана подібність їх дії полягає у впливі на активність РАС. У той же час кінцеві точки дії обох класів препаратів значно різняться, що приводить до втручання в різні біохімічні процеси в організмі та, відповідно, дає різні клінічні результати.

# ДАНІ ПРО ФАРКАКОКІНЕТИКУ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ «КОЗААР»

АТІІ - це ключовий регулятор артеріального тиску та об’єму позаклітинної рідини. АТІІ-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 гідравлічний тиск в клубочкових капілярах. [12]. Взаємодія АТІІ 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 [13, 12].

В фізіологічних умовах АТІІ блокує продукцію реніну за принципом зворотного зв’язку. Також АТІІ має позитивний тропний вплив на міокард, що призводить до збільшення хвилинного об’єму серця. Кінцевим результатом такого складного впливу АТІІ є підвищення артеріального тиску. Напівперіод життя АТІІ становить 10-12 хв, після чого в тканинах та системному кровотоці він швидко гідролізується на АТІІІ та пептидні фрагменти [13, 12, 14].

Біологічна дія АТІІ реалізується шляхом його взаємодії зі специфічними рецепторами клітинних мембран [15, 14]. 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 [16].

Взаємодія АТ4 з АТІІ викликає розширення судин, зменшує транспорт натрію в ниркових канальцях, 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 АТІІ альтернативним шляхом [17].

Рецептори АТ1 розділяються на два підтипи: АТ1А та АТ1В. Усі відомі фізіологічні ефекти АТІІ зумовлені його дією на АТ1, який характеризується високою спорідненістю до АТІІ. Фізіологічна дія АТІІ полягає в: підвищенні артеріального тиску, вазоконстрикції, стимуляції ниркової реабсорбції іонів натрію, вивільненні альдостерону, вазопресину, катехоламінів і простагландинів; стимуляції відчуття спраги [18, 12, 17, 19]. Функціональні характеристики рецепторів залежать від їх анатомічної локалізації. Рецептори І типу розташовані в серцевій, легеневій, нирковій тканинах, гіпофізі, наднирниках; при цьому співвідношення підтипів різне [22].

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 матриксі. За участі цих рецепторів відбувається пряма іонотропна дія та збільшення симпатичної активності міокарда з подальшим розвитком аритмій [12, 20, 17].

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 [21, 16].

АТ2-рецептори вельми поширені в організмі: в центральній нервовій системі, в ендотелії судин, наднирниках, органах репродукції (яєчниках, матці). Взаємодія АТІІ 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: вазодилятація, пригнічення проліферації, натрійурез, апоптоз [24, 23].

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 АТІІ із АТІ та ангіотензинові рецептори [14]. Секреція реніну може бути пригнічена β-блокаторами, які діють на β-рецептори юкстагломерулярних клітин. Інгібітори реніну (аліскірени) порушують синтез АТІ із ангіотензиногену, конкурентно зв’язуючись з активними центрами реніну. Але аліскірени в теперішній час лише проходять випробовування щодо біодоступності та ступеню впливу на зворотній зв’язок між АТІІ та секрецією реніну [14].

Інгібітори АПФ перешкоджають формуванню АТІІ із АТІ за участі АПФ. Крім того, вони блокують розкладання сильного вазодилятатору 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, 14].

Враховуючи те, що генерація АТІІ відбувається й альтернативним шляхом, доцільним є використання блокаторів АТ1-рецепторів (БРА) - сартанів. Перевагою такого впливу є те, що підвищена продукція АТІІ в умовах блокади АТ1-рецепторів буде сприяти стимуляції АТ2-рецепторів, тобто викликати такі сприятливі ефекти, як вазодилятація, пригнічення проліферації шляхом підвищеного синтезу нітроген оксиду. Позитивною рисою застосування сартанів є відсутність впливу на метаболізм брадикініну [14, 19].

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

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

. Небіфенілові похідні тетразолу: телмісартан.

. Небіфенілові і нететразолові похідні: епросартан.

. Негетероциклічні сполуки: валсартан.

Для усіх сартанів характерна висока спорідненість (афінітет) до АТ1-рецепторів, яка перевищує таку у АТII в тисячі разів. Ступінь спорідненості БРА до АТ1-рецепторів в порівнянні із АТ2 виглядає таким чином: валсартан > олмесартан > кандесартан > ірбесартан > телмісартан > лозартан > епросартан [23].

За ступенем антагонізму до АТ1-рецепторів виділяють конкурентні та неконкурентні БРА. Конкурентні сартани оборотно зв’язуються з АТ1-рецепторами та можуть бути витіснені надлишком АТІІ. До цієї групи належать лозартан і епрозартан. 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, епрозартан) 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 Р450 (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 [14, 26].

За розчинністю серед БРА виділяють гідро- та ліпофільні препарати. Гідрофільними є лозартан, валсартан та ірбесартан, які погано проникають через гематоецефалічний 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 [27]. Ліпофільність БРА дає змогу їм проникати через гематоенцефалічний бар’єр та гальмувати активність пресинаптичних АТ1-рецепторів симпатичних нейронів, які регулюють вивільнення норадреналіну, і тим самим послаблювати пресорну дію АТІІ. Стимуляція АТ2-рецепторів ангіотензином ІІ, вміст якого в умовах блокади АТ1 підвищується, лежить в основі церебропротекторних ефектів БРА [28].

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% AUC валсартану. Отже, перераховані препарати краще не вживати під час їжі, а на біодоступність кандесартану, ірбесартану та олмесартану прийом їжі не впливає [23].

Від тривалості періоду напіввиведення препарату залежить його режим дозування. Препарати з тривалим періодом напіввиведення, зокрема олмесартан, ірбесартан, телмісартан та кандесартан, хворі повинні приймати один раз на добу, а препарати з коротким періодом (лозартан, епросартан, валсартан) потребують двократного прийому [23].

# ДАНІ ПРО ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ «КОЗААР» ТА ЧАСТОТУ ЇХ ВИНИКНЕННЯ

В цілому препарат Козаар добре переноситься пацієнтами з артеріальною гіпертензією, небажані явища носять легкий і тимчасовий характер і не вимагають відміни препарату. Сумарна частота побічних ефектів препарату Козаар порівнянна з даними показником при прийомі плацебо. У контрольованих клінічних дослідженнях препарату у пацієнтів з артеріальною гіпертензією єдиною небажаною реакцією, пов'язаної з лікуванням і спостережуваної частіше, ніж при прийомі плацебо, було запаморочення, реєстроване в групах лікування препаратом Козаар з частотою ≥1%. Крім цього, у ≤1% пацієнтів відзначалися ортостатические реакції, що залежать від дози препарату. Рідко (≥0,01% і <0,1% випадків) повідомлялося про виникнення шкірного висипу, але частота її виникнення була меншою, ніж при прийомі плацебо.

У ході цих досліджень у ≥1% пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігалися такі небажані явища на фоні прийому препарату Козаар (n = 2085) або плацебо (n = 535), незалежно від їх зв'язку з лікуванням.

Загальні: біль в області шлунка - 1,7% (плацебо - 1,7%); слабкість і підвищена стомлюваність - 3,8% (плацебо - 3,9%); біль у грудях - 1,1% (плацебо - 2,6%); периферичні набряки - 1,7% (плацебо - 1,9%).

З боку ССС: відчуття серцебиття - 1% (плацебо - 0,4%); тахікардія - 1% (плацебо - 1,7%).

З боку травного тракту: діарея - 1,9% (плацебо - 1,9%); диспепсія - 1,1% (плацебо - 1,5%); нудота - 1,8% (плацебо - 2,8%).

З боку опорно-рухового апарату: біль у спині - 1,6% (плацебо - 1,1%); м'язові спазми - 1% (плацебо - 1,1%).

З боку ЦНС: запаморочення - 4,1% (плацебо - 2,4%); головний біль - 14,1% (плацебо - 17,2%); безсоння - 1,1% (плацебо - 0,7%).

З боку органів дихання: кашель - 3,1% (плацебо - 2,6%); набряк слизової носа - 1,3% (плацебо - 1,1%); фарингіт - 1,5% (плацебо - 2,6%); синусит - 1% (плацебо - 1,3%); інфекції верхніх дихальних шляхів - 6,5% (плацебо - 5,6%).

Контрольовані клінічні дослідження показали, що препарат Козаар в основному добре переноситься пацієнтами з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка. Найбільш частими небажаними реакціями, пов'язаними з прийомом препарату, були системне і запаморочення, астенія / слабкість.

Контрольовані клінічні дослідження показали, що препарат Козаар в основному добре переноситься пацієнтами з цукровим діабетом типу 2 і протеїнурією. Найбільш частими небажаними реакціями, пов'язаними з прийомом препарату, були запаморочення, астенія / слабкість, виражене зниження артеріального тиску і гіперкаліємія.

Контрольовані клінічні дослідження показали, що препарат, Козаар в основному добре переноситься пацієнтами з ХСН. Небажані явища, що спостерігалися в ході клінічних досліджень, були характерними для даної групи пацієнтів. Найбільш частими небажаними реакціями, пов'язаними з прийомом препарату, були запаморочення і виражене зниження артеріального тиску.

У клінічному дослідженні HEAAL (див. «Фармакодинамика») такі клінічно значущі небажані реакції, пов'язані з прийомом препарату, спостерігалися більш часто в групі пацієнтів, що приймали препарат Козаар в дозі 150 мг, порівняно з групою пацієнтів, що приймали препарат Козаар в дозі 50 мг : гіперкаліємія, гостре порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, виражене зниження артеріального тиску і збільшення концентрації креатиніну, сечовини і вмісту калію в крові. Дані небажані реакції не приводили до значно більш частим скасувань терапії у пацієнтів, що приймали препарат Козаар в дозі 150 мг.

Наступні небажані реакції були відзначені в клінічній практиці в післяреєстраційний періоді.

Реакції підвищеної чутливості: у пацієнтів, що приймали лозартан, рідко спостерігали анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк із залученням гортані і глотки, що викликають обструкцію дихальних шляхів та / або набряк обличчя, губ, глотки та / або язика. У деяких з цих пацієнтів в анамнезі були вказівки на перенесений ангіоневротичний набряк при застосуванні інших лікарських препаратів, включаючи інгібітори АПФ. Рідко повідомлялося про виникнення васкуліту, включаючи пурпуру Шенлейна-Геноха.

З боку травного тракту: гепатит (рідко), порушення функції печінки, блювота.

Загальні розлади і порушення у місці введення: відчуття загального дискомфорту.

З боку системи крові: анемія, тромбоцитопенія (рідко).

З боку опорно-рухового апарату: міалгія, артралгія.

З боку ЦНС: мігрень, дисгевзія.

З боку статевих органів та молочної залози: еректильна дисфункція / імпотенція.

З боку дихальної системи: кашель.

З боку шкірних покривів: кропив'янка, свербіж шкіри, почервоніння шкіри, фотосенсибілізація.

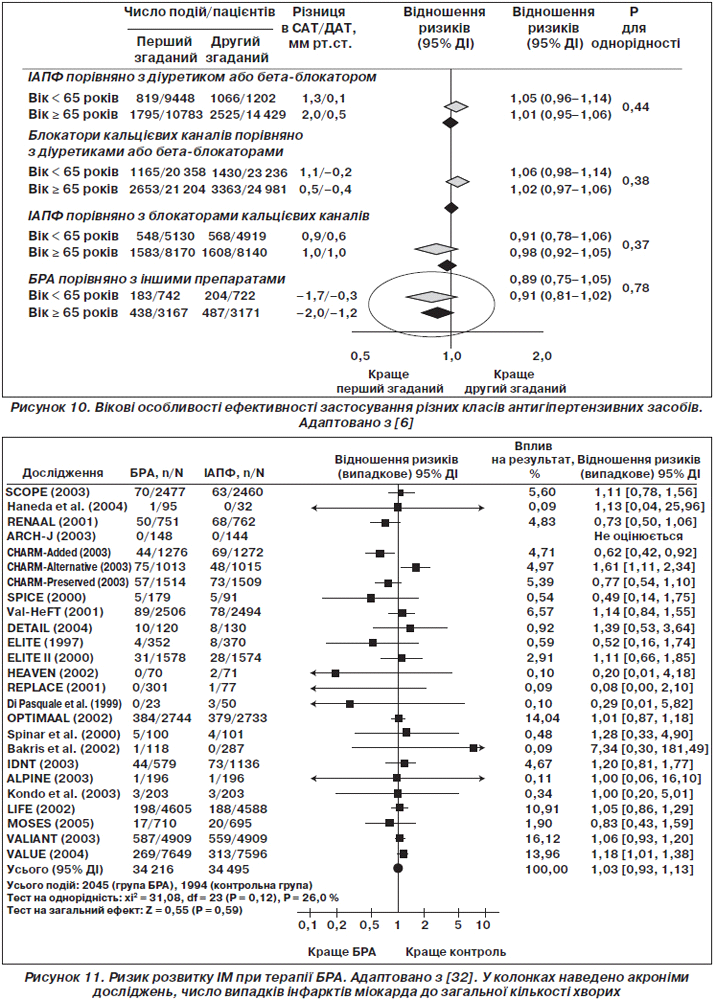
При проведенні контрольованих клінічних досліджень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією клінічно значущі зміни стандартних лабораторних показників рідко були пов'язані з прийомом козаар. У 1,5% хворих відзначалася гіперкаліємія (калій сироватки крові> 5,5 мекв / л).

У дослідженні у хворих на цукровий діабет типу 2 з протеїнурією гіперкаліємія розвинулася у 9,9% пацієнтів, які отримували Козаар, і у 3,4% пацієнтів, які отримували плацебо (див. «Особливі вказівки», Порушення електролітного балансу). Підвищений рівень АЛТ відзначався в рідкісних випадках і зазвичай повертався до норми після відміни терапії.

# ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ В ОКРЕМИХ КАТЕГОРІЯХ ПАЦІЄНТІВ

Застосування козаар при вагітності протипоказано.

Застосування в II і III триместрах вагітності препаратів, що діють на ренін-ангіотензинову систему, можуть викликати серйозні пошкодження або навіть загибель плода, що розвивається, тому при встановленні вагітності прийом козаар повинен бути відразу припинено. У плоду ниркова перфузія, яка залежить від розвитку системи ренін-ангіотензин, з'являється в II триместрі; ризик для плоду зростає, якщо Козаар призначають в II або III триместрі вагітності.

 <http://hypertension.mif-ua.com/frmtext/AG/2012/4(24)2012/071/071.jpg>

козаар лікарський блокатор побічний

Не рекомендується приймати Козаар в період лактації. Досвіду застосування лозартану в період грудного вигодовування немає, і невідомо, чи виділяється лозартан з грудним молоком. Тому багато лікарські засоби виділяються з грудним молоком і можуть шкідливо діяти на грудних дітей, з урахуванням необхідності прийому препарату для матері слід прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або про відміну препарату.

На нашу думку, достатньо навести дані цього вичерпного метааналізу, із яких видно, що БРА так само ефективні, як і препарати інших класів першого ряду у хворих віком як до 65 років, так і понад 65 років (рис. 10) [11]. Тобто це абсолютно неправдиве твердження. На нашу думку, міф виник під впливом положень Британських рекомендацій, де зазначено, що БРА як стартова терапія повинні призначатися у хворих віком до 55 років. Можливо, через це всі думають, якщо хворому більше ніж 55 років, то не слід призначати БРА. Як свідчать наведені дані, ніякої різниці в ефективності БРА до та після 65 років немає.

Безпека та ефективність препарату у дітей до 18 років не встановлені.

# ВЗАЄМОДІЯ ПРЕПАРАТА «КОЗААР» З ПРЕПАРАТАМИ ІНШИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ГРУП

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 [14].

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 (Cmax) 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 [14]. 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 AUC лозартану на 35%, а EXP-3174 - на 40%, рифампіцин вкорочує період напівіснування активного метаболіту і практично не впливає на Cmax [14].

В цілому, індуктори та інгібітори активності цитохромів не призводять до змін антигіпертензивної ефективності препарату. Для лозартану не характерна клінічно значима взаємодія з кардіотропними препарами [14].

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 [14].

Телмісартан підвищує максимальну та плазмову концентрації дігоксину до 49% та 20% відповідно, що перевищує терапевтичний діапазон і сприяє посиленню токсичності дігоксину. Отже, при одночасному призначенні зазначених препаратів необхідний моніторинг сироваткової концентрації дігоксину [14].

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% [14].

Гіпотензивна дія сартанів є наслідком їх фармакологічної інгібіції РААС, тому АГ - це основний напрямок для застосування 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 [16, 19, 29].

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Таблиця. Порівняльні параметри фармакокінетики блокаторів рецепторів ангіотензину ІІ (АТІІ) | | | | | | | |
| Досліджувані показники | Препарати БРА | | | | | | |
|  | Олмесартан | Лозартан | Валсартан | Ірбесартан | Кандесартан | Телмісартан | Епросартан |
| Афінітет до АТ1-рецепторів | 12 | 19/3,7 | 2,4 | 1,2-4,1 | 0,7-2,7 | 1,2 | 1,5 |
| Зв’язок з АТ1-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 |
| Тмах, год | 1-3 | 1 (метаболіт, 3-4) | 2-4 | 1,5-2 | 3-4 | 1-5 | 1-2 |
| Т1/2 (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 | CYP 2С9 та 3А4 | Невідомо | CYP 2С9 | О-деметилювання | Кон’югація | Глюкуронід-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 | Рифампіцин, флюконазол | Немає | Ніфедипін? | Немає | Дігоксин | Немає |
| Підтримувальна доза, мг | 5-80 | 50-100 | 80-160 | 150-300 | 8-16 | 40-80 | 400-800 |

# ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ ПРЕПАРАТА «КОЗААР» З ЇЖЕЮ

Препарат «козаар» (інструкція із застосування це підтверджує) добре всмоктується, метаболізується, при цьому утворюється активне похідне, розподіляється він практично рівномірно.

Максимально можливий гіпотензивний ефект досягається зазвичай тільки після трьох, в крайньому випадку , шести тижнів лікування. Як і будь-яке інше засіб, препарат «козаар» інструкція рекомендує приймати відповідно деякими правилами дозування. Робити це потрібно одноразово, причому, незалежно від прийому їжі. Ліки приймається всередину, як правило, по 50 міліграмів за одну добу. Але якщо існує така необхідність, допускається збільшення дози до 100 міліграмів. Якщо у пацієнта спостерігається дегідратація, то препарат «козаар» інструкція із застосування рекомендує приймати по 25 міліграмів на добу. А для людей, які мають серцеву недостатність, доза і того менше - всього 12,5 міліграмів. Пацієнтам, які страждають порушеннями функцій печінки, потрібно мінімальна кількість засобу. Корекція початкової дози потрібно і людям похилого віку.

Багато висловлюють свої думки з приводу препарату «козаар», відгуки такі, що його зручно приймати, адже робити це можна незалежно від прийому будь-якої їжі. Крім того, його призначають паралельно з іншими антигіпертензивними препаратами.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. De Gasparo M., Siragy H.M. The AT2 receptor: fact, fancy and fantasy // Regul. Pept. - 1999 May 31. - 81(1-3). - 11-24.

. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y. et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials // Lancet Oncol. - 2010 Jul. - 11(7). - 627-36. Epub 2010 Jun 11.

. Urata H., Healy B., Stewart R.W. et al. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts // Circ. Res. - 1990 Apr. - 66(4). - 883-90.

. Van den Meiracker A.H., Man in’t Veld A.J., Admiraal P.J. et al. Partial escape of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition during prolonged ACE inhibitor treatment: does it exist and does it affect the antihypertensive response? // J. Hypertens. - 1992 Aug. - 10(8). - 803-12.

. Barra S., Vitagliano A., Cuomo V. et al. Vascular and metabolic effects of angiotensin II receptor blockers // Expert Opin. Pharmacother. - 2009 Feb. - 10(2). - 173-89.

. Heran B.S., Wong M.M.Y., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension // The Cochrane Library. - 2009. - 4. - P. 1-152.

. Friedman O., McAlister F.A., Yun L. et al. Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Taskforce. Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in Ontario // Am. J. Med. - 2010 Feb. - 123(2). - 173-81.

. Mancia G., Seravalle G., Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists // Am. J. Hypertens. - 2003 Dec. - 16(12). - 1066-73.

. De Gasparo M., Bottari S., Levens N.R. Characteristics of angiotensin II receptors and their role in cell and organ physiology // Hypertension. Pathophysiology, Diagnosis, and Management / Laragh J.H., Brenner B.M., eds. - 2nd ed. - New York, NY: Raven Press, 1995. - Р. 1695-1720.

. Tocci G., Sciarretta S., Facciolo C. et al. Antihypertensive strategy based on angiotensin II receptor blockers: a new gateway to reduce risk in hypertension // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. - 2007 Jul. - 5(4). - 767-76.

. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J. et al.). Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial // Lancet. - 2006 Sep 23. - 368(9541). - 1096-105.

. Лебедев А.А. Система ренин-ангиотензин // Соросовский образовательный журнал. - 1998. - №3. - С. 35-40.

. Кобалава Ж.Д. Эпросартан мезилат (Теветен) - новый блокатор рецепторов ангиотензина II. Клинические достижения и перспективы // Медицинская панорама. - 2003. - № 8. - С. 24-29.

. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M.W. Renin-angiotenin system and cardiovascular risk // The Lancet. - 2007. - Vol. 369. - Iss. 9568. - P. 1208-1219.

. Kurtz Т. 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.

. Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б. Рациональная фармакотерапия артериальных гипертензий // Русский медицинский журнал. - 2001. - Т.9. - № 15. - С. 615-622.

. Kashina E., Unger T., Angiotenzin AT1/AT2 receptors: regulation, signaling and function // Blood press. - 2003. - Vol. 12. - P.70-88.

. Визир В.А. Патогенетическое значение плазменных и депонированных катехоламинов в формировании артериальной гипертензии // Український медичний часопис. - 2001. - № 1(21). - С. 14-21.

. Trimmermans P. et al. Angiotenzin II receptor and angiotenzin II receptor antagonists // Pharmacol. Rev. - 1993. - Vol. 45. - P. 205-251.

. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. - Бишкек: КРСУ, 2008. - 373 c.

. Беловол А.Н. Симпато-адреналовые механизмы ранних стадий артериальной гипертензии // Ліки України.- 1999. - №1. - С. 69-70.

. 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.

. Golberg A.J., Dunlay M.C., Sweet C.S. Safety and tolerability of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorthiazide, athenolol, felodipine ER and angiotezin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension // Am. J. Cardiol. - 1995.- Vol. 75.- P. 793-795.

. Беловол А.Н. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой и калликреин-кининовой систем у больных артериальной гипертензией // Ліки України.- 1999. - №1. - С. 64-66.

. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обоснование нового направления терапии в современной кардиологии // Русский медицинский журнал. - 2000. - Т.8. - №5. - С. 214-218.

. Unger T. Differences between angiotenzin II types 1 receptor blokers: characterization of candesartan cilexetil // Blood press. - 2000. - Vol. 9. - P. 14-18.

. Полосьянц О.Б. Cартаны в кардиологической практике // Русский медицинский журнал. - 2008. - Т.16. - № 11. - С. 1593-1599.

. Cидоренко Б.А., Преображенский А.В., А.В. Сопаевенко, Иванова Н.А., Стеценко Т.М. Кандесартан - новый блокатор AT1-ангиотензиновых рецепторов: особенности фармакологии и опыт использования при артериальной гипертензии // Кардиология. - 2004. - №1. - С. 13-17.