

VALSARTAN (DIOVAN) - UN NOU MEDICAMENT ÎN TERAPIA ANTIHIPERTENSIVĂ

E. Manolescu*, Smaranda Petrescu*, L. Stoleru**

REZUMAT

Valsartan (Diovan) este un nou antagonist al receptorilor AT₁, ai angiotensinei II, capabil de un control adecvat al valorilor presiunii arteriale la pacienții hipertensivi.

Eficacitatea antihipertensivă, buna sa tolerabilitate precum și incidența scăzută a efectelor secundare, recomandă Diovan în tratamentul de primă linie al hipertensiunii arteriale.

Cuvinte cheie: hipertensiunea arterială, tratament antihipertensiv, antagoniști de receptori ai angiotensinei.

ABSTRACT

Valsartan (Diovan) - a new drug used in hypertension

Valsartan (Diovan) is a new AT₁ angiotensin II receptor blocker which appropriately controls blood pressure levels in hypertensive patients.

Its efficacy, good safety as well as the low incidence of secondary effects, recommends Nalsartan as first line treatment in hypertension.

Key words: hypertension, treatment in hypertension, angiotensin II receptor blocker.

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC) reprezintă o clasă terapeutică ce și-a demonstrat eficacitatea în tratamentul insuficienței cardiace și al hipertensiunii arteriale.

Cu toate acestea ei prezintă o serie de efecte secundare care le pot restrânge utilizarea: tuse, angioedem, etc. și care s-ar datorat creșterii bradikininei ce este degradată de aceeași enzimă de conversie (kininaza II).

Specificitatea acțiunilor inhibitorilor enzimei de conversie poate fi ameliorată și efectele secundare reduse prin utilizarea blocanților receptorilor tip AT₁, ai angiotensinei II (care mediază vasoconstricția, efectele de creștere celulară și efectul inotrop pozitiv). Din această nouă clasă de medicamente face parte și Valsartanul (Diovan - Novartis), a cărui eficacitate antihipertensivă este documentată în mai multe studii clinice.

Renina eliberată de celulele juxtaglomerulare transformă

angiotensinogenul circulant în angiotensina I. Această este transformată de enzima de conversie în angiotensina II, agent presor mult mai activ. Pe lângă efectul vasoconstrictor, angiotensina II favorizează retenția de sodiu și crește secreția de aldosteron.

Angiotensina II acționează pe două tipuri de receptori specifici AT₁ și AT₂. Acțiunea presoare este urmarea activării receptorilor AT₁.

IEC determină o reducere a producției de angiotensină II, respectiv o scădere a efectului presor și în final acțiune antihipertensivă. Valsartan (Diovan) acționează prin antagonizarea specifică a receptorilor AT₁ fără a influența și receptorii AT₂. Această acțiune specifică are avantajul că determină efecte antihipertensive lăsând liberi receptorii AT₂ a căror stimulare se pare că ar contribui la scăderea hipertrofiei, determină vasodilatație și inhibă proliferarea celulară (fig. 1).

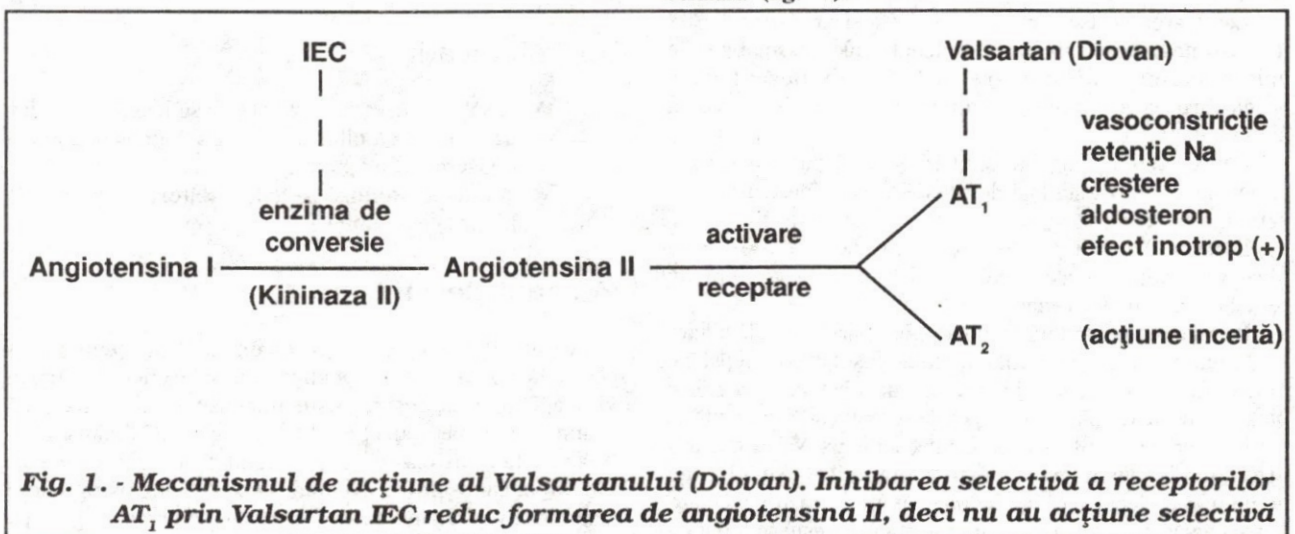


Fig. 1. - Mecanismul de acțiune al Valsartanului (Diovan). Inhibarea selectivă a receptorilor AT₁ prin Valsartan IEC reduc formarea de angiotensină II, deci nu au acțiune selectivă

*Prof. Dr. Emanoil Manolescu, Dr. Smaranda Petrescu - Catedra de Farmacologie UMF, „Carol Davila” București

** Dr. Liviu Stoleru - asistent Catedra de Fiziologie - UMF „Carol Davila” București

Ca urmare a acestui mecanism Valsartanul determină o creștere compensatoare a secreției de renină și a nivelului angiotensinei II. Cu toate acestea, acțiunea antihipertensivă și scăderea nivelului plasmatic al aldosteronului se mențin datorită inhibării receptorilor AT₁.

Spre deosebire de IEC, Valsartanul nu provoacă de obicei tuse și nu potențează acțiunea bradikininei sau a substanței P.

Valsartanul nu se leagă de nici un alt receptor hormonal și nu blochează nici un canal ionic care ar putea influența reglarea cardiovasculară. Acțiunea sa antihipertensivă interesează atât valorile sistolice cât și pe cele diastolice și nu este obligatoriu urmată de modificări ale frecvenței cardiace. Efectele se instalează în majoritatea cazurilor la 2 ore după o doză orală, sunt maxime la 4 - 6 ore și persistă 24 ore.

În tratamentul de durată nu se observă o diminuare a efectului. Întreruperea administrării nu este urmată de efecte de rebound sau alte manifestări nedorite. Acțiunea terapeutică a Valsartan este sinergică cu a salureticelor, prin asociere obținându-se un efect antihipertensiv mai mare.

Farmacocinetică

Sub aspect farmacocinetic, Valsartan se caracterizează printr-o absorbție digestivă rapidă, dar există variații cantitative importante. Biodisponibilitatea absolută medie este apreciată la 23%. T_{1/2} este de 1 - 9. Dozele repetate nu modifică cinetica Valsartanului iar acumularea este practic neglijabilă în cazul unei monodoze orale zilnice.

Legarea de albuminele plasmatică este importantă (94 - 97%). Cu toate că procentul de legare este mare, nu apar interacțiuni semnificative cu alte substanțe (furosemid, warfarină, digoxina, atenololul, amlodipină, indometacină, glibenclamidă). Cimetidina poate să întârzie absorbția valsartanului.

Volumul de distribuție la echilibru este aproximativ 17l. Metabolizarea este foarte redusă, practic neglijabilă. O mică parte din substanța administrată este metabolizată, rezultând un metabolit cu afinitate de 200 de ori mai mică față de receptorii AT₁.

Eliminarea se face prin scaun - 70% și prin urină - 30% în majoritate nemetabolizat. Concentrațiile plasmatică ale valsartanului sunt similare la 8 ore indiferent dacă administrarea s-a făcut pe stomacul gol sau în prezența alimentelor.

Concentrațiile sangvine sunt în general puțin mai mari la persoanele în vârstă față de tineri. Aceste diferențe nu au semnificație clinică.

Datorită epurării renale puțin importante (30%) nu se observă modificări ale nivelului plasmatic în condiții de reducere a funcției renale.

Valsartanul nefiind metabolizat, eliminarea pe cale biliară (70%) nu este în general influențată de insuficiența hepatică. Totuși, în caz de ciroză biliară sau de obstrucție a căilor biliare, nivelurile plasmatică pot fi semnificativ crescute.

În concluzie, sub aspect farmacocinetic, Valsartan are următoarele avantaje: nu este metabolizat, se elimină nemodificat (deci nu există inconveniente în caz de afectare hepatică sau renală), absorbția digestivă nu este influențată de alimente, interacțiunile farmacocinetice cu alte medicamente sunt ne semnificative.

Reacții adverse

Valsartan prezintă o toleranță clinică foarte bună comparativ cu alte antihipertensive, incluzând și IEC. În studii comparative cu placebo s-a demonstrat că reacțiile adverse sunt similare între Valsartan și placebo.

Reacțiile adverse sunt minore, rare (sub 0,5%) și nu impun de obicei întreruperea tratamentului. Astfel, au fost semnalate: cefalee, vertij, hipotensiune ortostatică, posibil creșterea ureei și creatininei în special la bolnavii cu suferințe renale sau la cei tratați cu saluretice (reversibile la întreruperea tratamentului), hiperkaliemie.

Alte efecte nedorite au o frecvență sub 1%: edeme, astenie, insomnie, erupții cutanate, scăderea libidoului, a hematocritului sau a hemoglobinei.

Tusea uscată, efect nedorit frecvent întâlnit în cazul bolnavilor tratați cu IEC, este neglijabilă în cazul celor tratați cu Valsartan. Sub acest aspect, unele studii au arătat că nu există diferențe față de placebo.

În caz de supradozare, riscurile sunt minime. Principalele manifestări sunt: hipotensiunea și tahicardia. În unele cazuri poate apărea bradicardie ca urmare a stimulării parasimpatice. Hipotensiunea se va corecta mai ales prin corectarea hipovolemiei. Valsartan nu pare a fi epurat prin hemodializă.

Studii experimentale au arătat că Valsartan nu are efecte teratogene. De asemenea, este puțin probabil ca Valsartan să prezinte efecte teratogene la om în cazul administrării în primul trimestru de sarcină. Cu toate acestea, utilizarea Valsartanului în primul trimestru de sarcină este de evitat. Administrarea sa în cursul trimestrului 2 și 3, mai ales dacă tratamentul se continuă până înainte de naștere, ar putea determina: reducerea funcției renale a fătului, eventual oligohidramnios, insuficiență renală neonatală cu hipotensiune, hiperkaliemie, rareori anurie. În consecință, Valsartan este contraindicat în cursul trimestrelor 2 și 3 de sarcină.

Administrarea în cursul alăptării este de evitat. Nu există date suficiente asupra acestui aspect. Experimental, pe șobolan, s-a arătat că există o excreție relativ importantă prin lapte.

Contraindicații

- Absolute: hipersensibilitate, insuficiență hepatică severă, ciroză biliară, colestază, trimestrele 2 și 3 de sarcină, alăptare.
- Relative: stenoză renală bilaterală, diuretice hiperkaliemiante.

Precauții de utilizare

Risc de depleție sodică la începutul tratamentului, în special la bolnavii sub tratament cu saluretice. Pentru a evita aceste manifestări este necesar să se întrerupă tratamentul cu saluretice, cu 3 zile înainte de administrarea de Valsartan. În caz de hipotensiune severă se așează bolnavul în clinostatism; eventual se poate administra soluție fiziologică i.v. Tratamentul cu Valsartan se poate relua după echilibrarea bolnavului.

Risc de hipotensiune brutală în cazul administrării de Valsartan la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă asociată sau nu cu insuficiență renală.

Prudență în cursul utilizării Valsartan, la bolnavii cu insuficiență coronariană sau circulatorie cerebrală unde o scădere importantă a tensiunii arteriale poate favoriza apariția unui infarct sau a unui accident cerebral.

Interacțiuni

În general nu există interacțiuni semnificative cu alte medicamente. Totuși, este necesar să se evite următoarele situații:

- risc de hiperkaliemie în caz de asociere cu spironolactonă și alte diuretice hiperkaliemiante;
- risc de hipotensiune severă în asociere cu diuretice saluretice sau în condiții de depleție hidro-salină;
- reducerea eliminării litiului cu risc de hiperlitemie;
- creșterea efectului hipoglicemiant în cazul utilizării antidiabeticilor (insulina, sulfamide hipoglicemiante); controlul glicemiei;
- reducerea efectului antihipertensiv prin AINS;
- antidepressive triciclice și neuroleptice: risc de hipotensiune marcată;
- scăderea efectului antihipertensiv prin corticoizi.

Eficiența terapeutică. Avantaje comparativ cu alte antihipertensive

Efectul antihipertensiv al Valsartan (Diovan) precum și calitățile acestuia au fost testate în cadrul unui program de studii clinice extinse.

Aceste studii au demonstrat, pe lângă efectul antihipertensiv și efectul benefic al Valsartanului (Diovan) în cazul asocierii altor afecțiuni - insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență renală, un efect foarte important fiind capacitatea acestuia de a preveni progresia hipertrofiei ventriculare stângi la pacienți hipertensivi.

Într-un studiu multicentric, dublu orb, placebo-controlat, de 8 săptămâni, Diovan (Valsartan) a determinat o scădere semnificativă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice, la pacienți cu hipertensiune arterială esențială mică și medie.

Pacienții au primit Diovan în doze de 20, 80, 160 sau 320 mg sau placebo, o dată pe zi.

În urma acestui studiu s-au constatat următoarele:

- reducerea semnificativă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice la toate dozele de Diovan comparativ cu placebo;
- efectul maxim s-a obținut la o doză de 80 mg o dată pe zi, cu mici reduceri adiționale ale tensiunii arteriale la creșteri ale dozei;
- la majoritatea pacienților, efectul benefic și stabil al tratamentului s-a obținut sub 4 săptămâni de la debut;
- nu s-a constatat efect de rebound al tensiunii arteriale în cazul întreruperii bruște sau administrării discontinuu a tratamentului cu Diovan.

Alt studiu multicentric, efectuat în aceleași condiții, la pacienți cu hipertensiune ușoară și medie, a urmărit valorile tensiunii arteriale după administrarea de Diovan în doză de 80 mg/zi 4 săptămâni urmată de o creștere a dozei la 160 mg/zi în doză unică pentru următoarele 4 săptămâni.

Rezultatele au fost comparate cu cele ale unui studiu asemănător în care s-a administrat Losartan în doză de 50

și respectiv 100 mg/zi.

Concluziile au fost că 46% din pacienți au răspuns la o doză de 80 mg Diovan/zi, rata de răspuns ajungând la 62% în cazul utilizării unei doze de 160 mg/zi.

Rata coresponzătoare de răspuns a fost de 44% și 55% pentru Lorastan și respectiv 25% și 24% pentru placebo.

Eficiența antihipertensivă a Diovan este comparabilă cu a Amlodipinei, dar este mai bine tolerat și se asociază mult mai rar cu apariția edemelor.

De asemenea, Diovan are o eficiență comparabilă cu inhibitorii enzimei de conversie în tratamentul hipertensiunii arteriale dar este cu mult mai bine tolerat, mai ales în ceea ce privește absența tusei uscate în cursul tratamentului cu Diovan.

Posologie, mod de administrare

Diovan este condiționat în capsule ce conțin 80 mg sau 160 mg Valsartan.

Doza recomandată este de 80 mg pe zi - priză unică. Efectul antihipertensiv este semnificativ după 2 săptămâni de la începerea tratamentului și atinge un maxim de 4 săptămâni.

La pacienții la care tensiunea arterială nu poate fi controlată astfel, doza se poate crește la 160 mg/zi sau se poate asocia un diuretic.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică de origine non-biliară sau fără colestază.

Concluzii

Diovan (Valsartan) este un non antagonist al angiotensinei II, antihipertensiv de prima linie pentru tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare și medii.

Efectul hipertensiv se datorează blocării selective a receptorilor angiotensinei II.

Tolerabilitatea sa bună, comparabilă cu placebo, dozarea ușoară asociată cu interacțiuni foarte reduse cu alte medicamente, fac din tratamentul cu Diovan o terapie extrem de simplă, determinând o complianță crescută din partea pacienților și a medicilor pentru acest nou tip de terapie antihipertensivă.

BIBLIOGRAFIE

1. Criscione L., de Gasparo M., Buhlmayer P., Whitebread S., Ramjone H.P.P., Wood J.: Pharmacological profile of Valsartan: a potent, orally active, nonpeptide antagonist of the angiotensin II-receptor subtype, *Br. J. Pharmacol.*, 1993; 110: 761 - 71

2. Garrison J.C., Peach M.J.: Renin and angiotensin in: *Gilman G.A., Rall T.W., Ries S.A., Taylor P., editors: The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990: 749 - 63*

3. de Gasparo M., Bottari S., Levens N.R.: Characteristics of angiotensin II receptors and their role in cell and organ physiology. In: *Laragh J.H., Brenner B.M., editors: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, New York: Raven Press, 1995: 1695 - 720*

4. Kaufman M.P., Coleridge H.M., Coleridge J.C.B., Baker D.G.: Bradykinin stimulates afferent vagal C. fibers

in intrapulmonary airways of dogs. *The American Physiological Society*, 1980; 511 - 7

5. **Levens N.R., de Gasparo M., Wood J.M., Bottari S.P.:** Could the pharmacological differences observed between angiotensin II antagonists and inhibitors of angiotensin converting enzyme be clinically beneficial. *Pharmacology and Toxicology* 1992; 71: 241 - 9

6. **Müller P., Cohen T., de Gasparo M., Sioufi A., Racine-Poon A., Howald H.:** Angiotensin II receptor blockade with single doses of valsartan in healthy, normotensive subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 47: 231 - 45

7. **Timmermans PB MWM, Benfield P., Chin AT, Herblin CW, Wong PC, Smith R.D.:** Angiotensin II receptor and functional correlates. *Am. J. Hypertens* 1992; 5: 221 - 35

8. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial comparing valsartan 20 mg, 80 mg, 160 mg and 320 mg to placebo in patients with essential hypertension followed by an open-label extension of 52 weeks duration,

Clinical Trials Summary and Clinical Trial Report Protocol 31. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA 11 aug. 1995

9. Multicentre, randomised, double-blind, placebo and active-controlled, between patient trial comparing the efficacy and tolerability of valsartan 160 mg, valsartan 80 mg, valsartan 40 mg to placebo and lisinopril 10 mg all given once daily in elderly patients with essential arterial hypertension. *Clinical Trial Summary and Report Protocol 23, Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland, 10 iul. 1995*

10. CGP 48 933 Valsartan. A double-blind, randomised, active controlled parallel design trial comparing the efficacy of the combination of hydrochlorothiazide 12,5 mg or 25 mg plus valsartan 80 mg once daily to valsartan 160 mg once daily in hypertensive patients inadequately controlled with valsartan 80 mg once daily. *Clinical Trial Report Protocol 19. Ciba-Geigy Corp. Summit, USA 14 Jul. 1995*

11. Effect of renal function on the pharmacokinetics of valsartan (CGP 48 933). *Pharmacokinetic Trial Summary and Report (Protocol 12). Ciba-Geigy Corp. Summit, USA, 26 Jul. 1995.*