

# Антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1-го типа при сердечно-сосудистых заболеваниях: место валсартана

Ю.В. Свирияев, Н.Э. Звартау

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»  
Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Свирияев Ю.В. — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, кандидат медицинских наук; Звартау Н.Э. — научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, кандидат медицинских наук.

**Контактная информация:** ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702-37-56. E-mail: ahleague@mail.ru (Свирияев Юрий Владимирович).

## Резюме

Статья посвящена особенностям и механизмам антигипертензивного и органопротективного действия антагониста рецепторов к ангиотензину II 1-го типа валсартана, а также его клиническому применению при сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Ключевые слова:** антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1-го типа, валсартан, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность.

## Antagonists of type 1 angiotensin II receptors: The niche for valsartan

Y.V. Sviryaev, N.E. Zvartau

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone/Fax: 8 (812) 702-37-56. E-mail: ahleague@mail.ru (Yurii V. Sviryaev, MD, PhD, Senior Researcher at the Hypertension Research Department).

## Abstract

The article focuses on antihypertensive effect, organoprotection properties and clinical use of angiotensin II receptor antagonist valsartan in patients with cardiovascular diseases.

**Key words:** angiotensin II receptor antagonists, valsartan, hypertension, myocardial infarction, chronic heart failure.

*Статья поступила в редакцию: 11.09.11. и принята к печати: 19.09.11.*

О существовании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) известно уже более века. Еще в 1898 году R. Tigerstedt и P. Bergman впервые показали, что внутривенное введение экстракта из коры почек кролика (который впоследствии получил название ренин) приводит к повышению артериального давления (АД) [1]. Однако потребовалось еще 40 лет, чтобы определить, что ренин воздействует на белковый субстрат с образованием белка (названные ангиотензиноген [2, 3] и ангиотензин [4] соответственно), посредством которого и осуществляется вазопрессорный эффект ренина [5, 6]. Наконец, L. Skeggs и соавторы доказали наличие ангиотензина I и ангиотензина II [7], а гипотеза о взаимосвязи ангиотензина II и альдостерона была предложена F. Gross [8] и впоследствии подтверждена [9].

РААС — это сложная система, которая играет важную роль в поддержании стабильной гемодинамики посредством регуляции АД, водного и электролитного

балансов [10]. Однако патологическая активация РААС приводит к избыточной вазоконстрикции, гипертрофии миокарда и сосудов, фиброзу [11]. Можно выделить несколько основных патогенетических механизмов. Прямое вазоконстрикторное влияние осуществляется посредством связи между ангиотензином II и сигнальными последовательностями адреналина, эндотелина и вазопрессина, что способствует оксидативному стрессу и уменьшению активности оксида азота [12]. Эндотелиальная дисфункция опосредована активирующим влиянием ангиотензина II на важные транскрипционные факторы, особенно нуклеарный фактор  $\kappa\beta$ , способствует возникновению провоспалительного состояния, которое характеризуется активацией НАДФ- и НАДФН-оксидазы с образованием реактивных форм кислорода, активацией моноцитов и макрофагов, высвобождением цитокинов, протеаз и факторов роста, стимуляцией молекул адгезии лейкоцитов, которые способствуют развитию воспаления

в стенке сосуда. Ангиотензин II также напрямую воздействует на миграцию гладкомышечных клеток, гипертрофию сосудов и синтез и высвобождение внеклеточных матричных композитов, что способствует сосудистому ремоделированию. Стимулирующее влияние ангиотензина II на синтез ингибитора активатора плазминогена I-го типа с одновременным подавлением синтеза тканевого активатора плазминогена приводит к активации агрегации и адгезии тромбоцитов [11]. Наконец, повышенная экспрессия рецептора ангиотензина II в жировой ткани приводит к подавлению активности гамма рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом [(PPAR)- $\gamma$ ], что способствует развитию инсулинорезистентности. Еще одним возможным механизмом инсулинорезистентности является опосредованное ангиотензином II фосфорилирование сигнального каскада инсулина или повреждение бета-клеток [13–15].

Таким образом, нарушение регуляции РААС играет важную роль в патофизиологии различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ), инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, инсульт, а также в развитии поражения почек и сахарного диабета (СД). Поэтому не вызывает сомнений патогенетическая обоснованность применения блокаторов РААС, к которым относятся и антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АРА II), доказавшие свою превосходную антигипертензивную эффективность, органопротективное действие и антиатеросклеротический эффект, способствующие снижению сердечно-сосудистого риска [16].

Валсартан — это АРА II, который был признан самым назначаемым лекарственным средством в мире в 2008, 2009 и 2010 годах, и это единственный АРА II с официально зарегистрированными показаниями не только «Артериальная гипертензия» и «Хроническая сердечная недостаточность», но и «Снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики». Данный обзор посвящен особенностям антигипертензивного эффекта и органопротективного действия АРА II валсартана, его применению при сердечно-сосудистых заболеваниях.

#### **Краткая фармакологическая характеристика и механизмы органопротективного действия**

Валсартан — лекарственный препарат, молекула которого является активным веществом, он полностью лишен стимулирующей ангиотензиновые рецепторы активности. Сродство валсартана к  $AT_1$ -рецепторам примерно в 20 000 раз выше, чем к  $AT_2$ -рецепторам. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, пик концентрации в плазме достигается приблизительно через 2–4 часа после приема препарата внутрь. В крови валсартан на 94–97 % связан с белками плазмы, главным образом с альбуминами. Фармакокинетика валсартана не изменяется при длительном регулярном применении. Лишь небольшая часть валсартана в организме подвер-

гается метаболизму. Экскретируется валсартан преимущественно в неизменном виде. Более 70 % препарата с желчью поступают в кишечник, с мочой выводится около 30 %, при снижении функции печени или почек средней степени тяжести коррекции дозы валсартана не требуется.

Блокада АРА  $AT_1$ -рецепторов предотвращает неблагоприятное влияние ангиотензина II на сосудистый тонус и сопровождается снижением повышенного АД. Однако очень важно отметить, что наряду с олесартаном и кандесартаном, валсартан способен стабилизировать рецептор 1-го типа в неактивном состоянии (так называемый «обратный агонизм») при отсутствии ангиотензина II, тем самым оказывая положительное влияние независимо от снижения АД [17–19]. В условиях повышенного содержания ангиотензина II на фоне блокады  $AT_1$ -рецепторов проявляются защитные свойства этого белка, реализующиеся через стимуляцию  $AT_2$ -рецепторов. Это приводит к вазодилатации, ослаблению пролиферативных эффектов ангиотензина II в отношении гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных клеток, фибробластов, уменьшению гипертрофии кардиомиоцитов. Кроме того, на фоне повышенного уровня ангиотензинов I и II происходит образование ангиотензина-(1–7). Ангиотензин-(1–7) образуется из ангиотензина I под действием нейтральной эндопептидазы и из ангиотензина II под действием пролиловой эндопептидазы и оказывает вазодилатирующее и натрийуретическое действия. Эффекты ангиотензина-(1–7) опосредованы через так называемые, не идентифицированные пока,  $AT_x$ -рецепторы [20].

РААС, особенно локальная, принимает активное участие в развитии эндотелиальной дисфункции и ускорении процессов атеросклероза в сосудистой стенке, а атеросклероз — это прогрессирующее хроническое воспалительное заболевание стенок артерий [21], который, как предсказывают, будет первичной причиной смертности во всем мире к 2020 году [22]. Данные процессы прежде всего связаны с противовоспалительным и протромботическим действиями ангиотензина II, который в дальнейшем принимает участие в процессах дестабилизации и разрыва атеросклеротических бляшек, наряду с системным патологическим сосудистым ремоделированием [23].

В нескольких исследованиях с валсартаном было показано снижение активности РААС с последующим уменьшением выраженности провоспалительного состояния. У здоровых людей прием валсартана приводил к значительному подавлению образования реактивных форм кислорода в полиморфонуклеарных и мононуклеарных клетках. Валсартан подавлял связывающую активность нуклеарного фактора  $\kappa B$ , который отвечает за регуляцию транскрипции генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, хемокинов и субъединиц ферментов, приводящих к образованию реактивных форм кислорода. Валсартан значительно увеличивал экспрессию ингибитора  $\kappa B$ , который связывается с нуклеарным фактором  $\kappa B$  и предотвращает его транслокацию в ядро, а, следовательно, и транскрипцию провоспалительных генов. Также было показано, что валсартан

значительно уменьшал уровень С-реактивного белка в плазме [24]. Прием валсартана приводил к значительному уменьшению уровней фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) у больных АГ [25]. Валсартан, кандесартан и телмисартан способны уменьшать оксидативное повреждение, что было продемонстрировано при повреждении перекисью водорода эндотелиальных клеток пупочной вены человека, а также приводят к уменьшению концентраций 8-эпипростагландина- $F_2$  и 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина в моче больных диабетической нефропатией [26, 27]. АРА II могут изменять функциональное состояние тромбоцитов путем взаимодействия с тромбоксаном  $A_2$ , тем самым уменьшая тромбоксан  $A_2$ -зависимую активацию тромбоцитов. Было показано, что валсартан, лозартан, ирбесартан и телмисартан подавляют агрегацию тромбоцитов у здоровых добровольцев [28]. Так как повышенная активация РААС играет ключевую роль в патогенезе нефропатии при АГ и СД, а гипергликемия ассоциирована с повышением продукции ангиотензина II [29], понятно, что АРА II обладают нефропротективным действием, в том числе за счет снижения перфузионного давления, противовоспалительных и антиоксидантных свойств.

В клинических исследованиях была продемонстрирована по меньшей мере сходная эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и АРА II (в том числе валсартана) в уменьшении размеров левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью или после инфаркта миокарда [30–34], а на сегодня известно, что регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) приводит к двукратному снижению риска смертности. Отдаленные результаты исследования LIFE показали снижение риска внезапной смерти среди тех лиц, кто на фоне терапии АРА II лозартаном достиг уменьшения ГЛЖ [35], а метаанализ 2003 года еще раз поставил этот класс препаратов на первое место по эффективности в лечении ГЛЖ [36].

Таким образом, положительное влияние АРА, в том числе и валсартана, выходит далеко за пределы антигипертензивного эффекта за счет органопротектив-

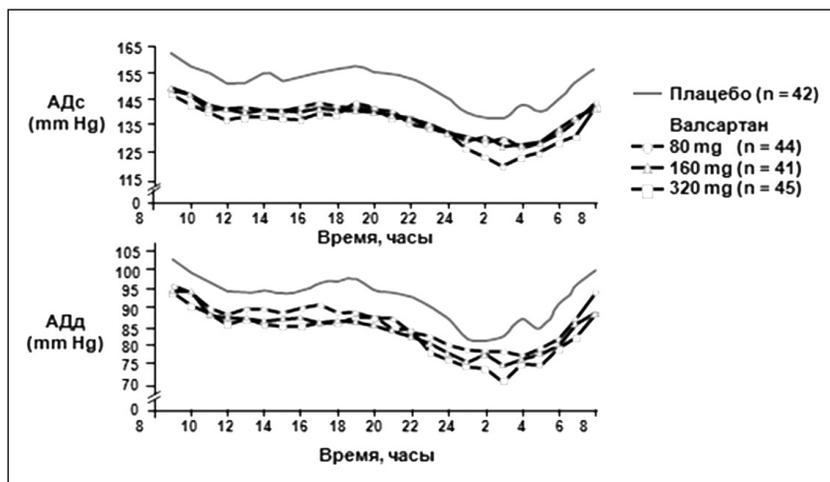
ного и антиатеросклеротического действия, а также восстановления эндотелиальной функции.

### Клиническое применение валсартана

#### Артериальная гипертензия

Антигипертензивный эффект валсартана поддерживается в течение 24 часов после однократного приема, что позволяет назначать его один раз в сутки. Стабильность эффекта обусловлена прочностью связи валсартана с рецепторами  $AT_1$ , а также длительным периодом полувыведения (около 9 часов) [20]. Очень важно, что отмена препарата не вызывает развития рикошетной гипертензии, а также отсутствует гипотония первой дозы. Антигипертензивный эффект при длительном применении стабилен, так как в его основе также лежит и регрессия патологического ремоделирования сосудистой стенки. В одном из исследований было показано, что терапия валсартаном в дозе 80 мг и выше приводила к длительному снижению АД как в течение дня, так и ночи. При этом на фоне терапии сохранялся циркадный ритм АД, но только в области нормальных значений уровня АД (рис. 1) [37]. Внимания заслуживает исследование R.C. Hermida и соавторов (2003), в котором 90 больных с мягкой и умеренной гипертензией, ранее не получавших терапию, рандомизировались в группы терапии валсартаном в дозе 160 мг, который принимался либо сразу после пробуждения, либо перед сном. Исходно и через 3 месяца проводилось 48-часовое мониторирование АД. Результаты показали, что валсартан в дозе 160 мг эффективно снижает АД в течение 24 часов вне зависимости от времени приема — после пробуждения или перед сном [38]. Прием препарата при обоих вариантах времени дозирования эффективно снижал уровень АД через 3 месяца терапии с высоким процентом (примерно 70%) ответчиков и с достижением целевого уровня АД у 56% больных группы утреннего приема и 66% больных группы вечернего приема с сохранением циркадного ритма АД. Однако прием валсартана перед сном особенно эффективно снижал ночное АД с увеличением суточного индекса. Известно, что отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы ассоциировано с повышением пора-

Рисунок 1. Влияние валсартана на артериальное давление в течение суток



Примечание: АДс/АДд — систолическое/диастолическое артериальное давление.

жения органов-мишеней и частоты сердечно-сосудистых событий [39–41]. Поэтому у больных с отсутствием адекватного снижения АД в ночные часы можно выбрать вечерний прием валсартана для повышения эффективности и снижения сердечно-сосудистого риска, хотя данная гипотеза еще требует дальнейшего подтверждения.

Хорошая переносимость и безопасность валсартана при длительном применении полностью подтверждены. Частота побочных эффектов при использовании валсартана сопоставима с частотой побочных эффектов при использовании плацебо [42]. В исследовании PREVAII была показана лучшая переносимость валсартана в сравнении с лизиноприлом — кашель в группе валсартана отмечался в 2 раза реже [43].

В клинической практике большинство больных АГ — это больные с умеренным, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, с СД, сопутствующими заболеваниями. В таких ситуациях особую важность приобретают и другие эффекты АРА, не зависящие от снижения АД. В исследовании MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) было включено 332 больных СД 2 типа с микроальбуминурией с нормальным или повышенным АД [44]. В исследовании проводилось сравнение независимого от снижения АД эффекта валсартана и амлодипина на экскрецию альбумина с мочой — показателя микроальбуминурии. На

фоне терапии валсартаном отмечалось значительно большее уменьшение средней экскреции альбумина с мочой и у значительно большего количества пациентов в группе валсартана отмечалось возвращение к нормальным уровням альбумина в моче через 24 недели терапии по сравнению с группой амлодипина. В исследовании VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) проводилось сравнение независимого от снижения АД кардиопротективного эффекта валсартана и амлодипина. В исследование было включено 15245 пациентов с мягкой АГ с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, которые наблюдались в среднем 4,2 года. Через месяц терапии в группе амлодипина наблюдалось значительно более выраженное снижение АД, а через 72 месяца анализ композитной первичной конечной точки по времени до первого сердечно-сосудистого события не выявил различий между группами валсартана и амлодипина. Однако частота новых случаев СД и число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности были значимо ниже на фоне терапии валсартаном [45].

Таким образом, с учетом высокой антигипертензивной эффективности валсартан может быть рекомендован всем больным АГ, а профиль безопасности позволяет комбинировать валсартан с другими антигипертензивными препаратами для достижения целевого уровня АД. Дополнительные и независимые от снижения АД



СОВЕРШЕННЫЙ КОНТРОЛЬ – БЕЗУПРЕЧНОЕ  
ИСПОЛНЕНИЕ!

Вальсакор®  
валсартан

Вальсакор® Н 80  
валсартан/гидрохлоротиазид

Вальсакор® Н 160  
валсартан/гидрохлоротиазид

Вальсакор® НД 160  
валсартан/гидрохлоротиазид

**Показания:** Вальсакор — артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность в составе комплексной терапии и у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ. Снижение сердечно-сосудистой смертности у стабильных пациентов, у которых развилась недостаточность/дисфункция левого желудочка в следствие перенесенного инфаркта миокарда. Вальсакор Н 80, Вальсакор Н 160, Вальсакор НД 160 — артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Форма выпуска:** Вальсакор — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг и 160 мг. Вальсакор Н 80, Вальсакор Н 160, Вальсакор НД 160 — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг. По 28 таблеток в упаковке. **Способ применения и дозы:** Внутрь, вне зависимости от приема пищи, кратность приема — 1 раз в сутки. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Регистрационные удостоверения:** Вальсакор — ЛСР-004921/08 от 25.06.2008. Вальсакор Н 80 — ЛСР-001731/10-050310, Вальсакор Н 160 — ЛСР-001730/10-050310, Вальсакор НД 160 — ЛСР-001419/10-260210.

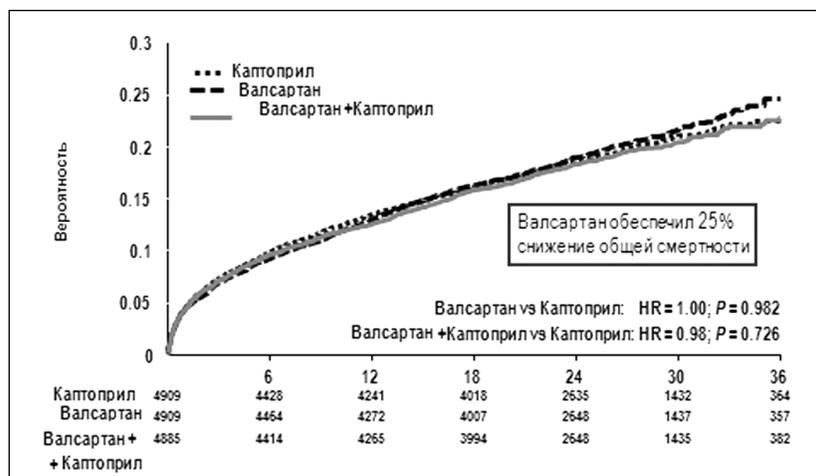
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»  
123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж.  
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

 KRKA

Наши инновации и опыт —  
залог эффективных  
и безопасных препаратов  
высочайшего качества.

Рисунок 2. Влияние валсартана на конечные точки в исследовании VALIANT



свойства позволяют рекомендовать валсартан пациентам с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

#### Применение после инфаркта миокарда

Обоснованность применения АРА после инфаркта миокарда не вызывает сомнений, так как активация РААС отмечается уже на его ранних этапах. Данная активация носит компенсаторный характер и необходима для поддержания АД и системного кровообращения. Однако было показано, что продолжительная и стойкая активация РААС ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [46–48]. Ангиотензин II оказывает положительный инотропный эффект, приводя к увеличению потребности миокарда в кислороде, но при этом вызывает вазоконстрикцию сосудов коронарного русла. Это усугубляет ишемию миокарда после инфаркта и может привести к необратимому повреждению миокарда [49]. Ангиотензин II оказывает прямой токсический эффект на кардиомиоциты, стимулируя их гипертрофию [50], в свою очередь потеря миоцитов приводит к патологическому отложению фибриллярного коллагена в сердце [51]. В совокупности данные факторы приводят к прогрессирующей желудочковой недостаточности после инфаркта миокарда.

В исследовании VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) проводилась оценка того, будет ли монотерапия валсартаном или комбинированная терапия валсартаном и каптоприлом приводить к лучшей выживаемости (смертность по любой причине) больных острым инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, по сравнению с монотерапией каптоприлом. Всего было включено 14703 пациента. Рандомизация проводилась в сроки от 12 часов до 10 дней после острого инфаркта миокарда в группы, в которых в дополнение к традиционному лечению было начато лечение либо валсартаном (4909 пациентов), либо комбинацией валсартана и каптоприла (4885 больных), либо каптоприлом (4909 больных). Медиана продолжительности наблюдения составила 24,7 месяца. Показатели смертности по любой причине и

смертности от определенных причин были схожими во всех трех лечебных группах. Группы валсартана и каптоприла не различались по конечной точке «смертность от сердечно-сосудистых причин» и по комбинированной конечной точке, включавшей сердечно-сосудистую смертность, серьезные нефатальные сердечно-сосудистые события (повторный инфаркт миокарда, госпитализация в связи с сердечной недостаточностью, реанимация после остановки кровообращения и инсульт). В группе комбинированной терапии не было выявлено дополнительного улучшения исходов сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с группой монотерапии каптоприлом, несмотря на более значимое снижение АД, при этом наблюдалась наибольшая частота нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что валсартан является первым АРА, который показал равную с ингибитором АПФ (каптоприлом) эффективность в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности. Дополнительный анализ, проведенный с использованием метода плацебо-допущения, показал, что валсартан снижает риск летальных исходов на 25% (рис. 2) [52].

Среди пациентов с инфарктом миокарда достаточно большой процент пожилых людей, у которых отмечаются высокие показатели частоты осложнений и смертности. В исследовании VALIANT возраст был независимым предиктором смертности и сердечной недостаточности, при этом при каждом увеличении возраста на 10 лет отношение рисков для смертности составляло 1,49 и отношение шансов для госпитализаций по поводу сердечной недостаточности составляло 1,38 [53]. При терапии валсартаном гипотензия, нарушение функции почек и гиперкалиемия наиболее часто встречались именно у пожилых пациентов. И хотя комплаинс у пожилых пациентов был хорошим, потребовалось уменьшение доз каптоприла и валсартана в группах монотерапии и комбинированной терапии. Однако даже при применении меньших доз в группах монотерапии каптоприлом и валсартаном уменьшение заболеваемости и смертности у пожилых пациентов не различалось.

*Хроническая сердечная недостаточность*

Нейрогуморальные механизмы играют центральную роль в прогрессировании систолической сердечной недостаточности, когда активация симпатической нервной системы и РААС оказывает прямое неблагоприятное влияние на сердце, не зависящее от гемодинамических нарушений [54]. Было показано, что степень нейрогуморальной активации ассоциирована с выраженностью дисфункции левого желудочка [55]. Современная концепция лечения сердечной недостаточности в первую очередь включает нормализацию функционирования систем гомеостаза, предотвращение прогрессирования болезни и защиту органов-мишеней. Существующие рекомендации по лечению сердечной недостаточности, наряду с сердечными гликозидами, диуретиками, бета-адреноблокаторами, включают и средства, влияющие на РААС, — ингибиторы АПФ и АРА II.

В двойном-слепом, рандомизированном клиническом исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) проводилось сравнение валсартана с плацебо у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получавших стандартное лечение (ингибиторы АПФ, блокаторы бета-адренергических рецепторов, диуретики и дигоксин). Результаты исследования показали, терапия валсартаном приводила к значимому снижению комбинированного показателя общей смертности и заболеваемости у больных ХСН, а также к уменьшению госпитализации по причине ХСН. Препарат вызывал замедление прогрессирования заболевания, что подтверждается значимым улучшением ( $p < 0,001$ ) функционального класса ХСН по Нью-Йоркской классификации. Отмечено достоверное улучшение качества жизни больных [56]. У пациентов в группе валсартана отмечалось меньшее увеличение уровня норадреналина в сыворотке крови по сравнению с группой плацебо [57]. Пациенты, не получавшие ингибиторы АПФ ( $n = 366$ ), случайным образом распределялись в группы валсартана или плацебо. Результаты примерно через 2 года показали, что терапия валсартаном приводила к значимому снижению смертности по любой причине и комбинированной конечной точки по смертности и заболеваемости [58].

Уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при добавлении валсартана к стандартной терапии было показано еще в одном исследовании 5000 больных с ХСН II-IV функционального класса по NYHA [56].

Одним из наиболее грозных осложнений сердечной недостаточности являются аритмии. Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, которое приводит к госпитализации и инвалидности, является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности, системных тромбоэмболий. Применение АРА ассоциируется с уменьшением частоты новых случаев или рецидивов ФП. *Post hoc* анализ исследований LIFE, VALUE, CHARM и Val-HeFT показал уменьшение относительного риска появления ФП на 20–35 % [35, 59–63].

Однако исследование GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation) не показало значительного уменьшения времени до первого рецидива ФП на фоне терапии валсартаном части пациентов с более чем одним эпизодом ФП в течение года среди больных высокого риска с сердечно-сосудистыми заболеваниями, СД или увеличением левого предсердия. Данные результаты указывают на необходимость дальнейших исследований роли АРА в лечении ФП [64].

С учетом полученных на сегодняшний день результатов исследований валсартан при сердечной недостаточности приводит к уменьшению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, числа госпитализаций по поводу ХСН, замедлению прогрессирования сердечной недостаточности, улучшению функционального класса по NYHA и улучшению качества жизни пациентов.

Таким образом, валсартан — это не просто высокоэффективный антигипертензивный препарат, его действие выходит далеко за пределы снижения уровня АД. Прекрасная переносимость и профиль безопасности, удобный режим дозирования 1 раз в сутки делают его уникальным и удобным для применения. В связи с этим не вызывают удивления результаты о лучшей приверженности пациентов к лечению валсартаном по сравнению с ингибиторами АПФ и антагонистами кальциевых каналов [65].

Поэтому очень приятно, что на российском рынке появился доступный по цене дженерик валсартана — Вальсакор, который является результатом собственной разработки фармацевтической компании KRKA (Словения), и для которого показана сопоставимая с оригинальным препаратом стабильность и доказана биоэквивалентность. Кроме того, препарат «Вальсакор» выпускается в пяти формах: двух моноформ (80 и 160 мг) и трех фиксированных комбинаций с гидрохлортиазидом («Вальсакор Н» 80 мг, «Вальсакор Н» 160 мг и «Вальсакор НД» 160 мг). Следовательно, титрования дозы препарата не требуется, что повышает приверженность пациентов к терапии данным лекарственным средством. Полный спектр показаний Вальсакора, в том числе снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов после инфаркта миокарда, позволит подобрать терапию для пациентов с разными нозологиями.

**Литература**

1. Tigerstedt R., Bergman P. Niere und Kreislauf // Skand. Arch. Physiol. — 1898. — Vol. 8. — P. 223–271.
2. Skeggs L.T. Jr, Lentz K.E., Kahn J.R., Shumway N.P., Woods K.R. The amino acid sequence of hypertensin // II J. Exp. Med. — 1956. — Vol. 104. — P. 193–197.
3. Kageyama R., Ohkubo H., Nakanishi S. Primary structure of human preangiotensinogen deduced from the cloned cDNA sequence // Biochemistry. — 1984. — Vol. 23, № 16. — P. 3603–3609.
4. Braun-Menendez E., Page I.H. Suggested revision of nomenclature — angiotensin // Science. — 1958. — Vol. 127. — P. 242.
5. Braun-Menendez E., Fasciolo J.C., Leloir L.F., Muñoz J.M. The substance causing renal hypertension // J. Physiol. — 1940. — Vol. 98, № 3. — P. 283–298.

6. Page I.H., Helmer O.M. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator // *J. Exp. Med.* — 1940. — Vol. 71, № 1. — P. 29–42.
7. Skeggs L.T. Jr, Marsh W.H., Kahn J.R., Shumway N.P. The existence of two forms of hypertension // *J. Exp. Med.* — 1957A. — Vol. 99, № 3. — P. 275–282.
8. Gross F. Renin und hypertensin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe? // *Klin. Wochenschr.* — 1958. — Vol. 36. — P. 693–706.
9. Davis J.O. Mechanisms regulating the secretion and metabolism of aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism // *Recent Prog. Horm. Res.* — 1959. — Vol. 17. — P. 293–352.
10. Skeggs L.T., Dorer F.E., Kahn J.R., Lentz K.E., Levine M. The biochemistry of the renin-angiotensin system and its role in hypertension // *Am. J. Med.* — 1976. — Vol. 60, № 6. — P. 737–748.
11. Dzau V.J. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37, № 4. — P. 1047–1052.
12. Lemarie C.A., Paradis P., Schiffrin E.L. New insights on signaling cascades induced by cross-talk between angiotensin II and aldosterone // *J. Mol. Med.* — 2008. — Vol. 86, № 6. — P. 673–678.
13. Furuhashi M., Ura N., Takizawa H. et al. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22, № 10. — P. 1977–1982.
14. Jandeleit-Dahm K.A., Tikellis C., Reid C.M. et al. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23, № 3. — P. 463–473.
15. Kingston R. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22, № 10. — P. 1867–1868.
16. Kurtz T.W., Klein U. Next generation multifunctional angiotensin-receptor blockers // *Hypertens. Res.* — 2009. — Vol. 32, № 10. — P. 826–834.
17. Miura S., Fujino M., Hanzawa H. et al. Molecular mechanism underlying inverse agonist of angiotensin II type 1 receptor // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 281, № 28. — P. 19288–19295.
18. Miura S., Kiya Y., Kanazawa T. et al. Differential bonding interactions of inverse agonists of angiotensin II type 1 receptor in stabilizing the inactive state // *Mol. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 22, № 1. — P. 139–146.
19. Zou Y., Akazawa H., Qin Y. et al. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II // *Nat. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 6, № 6. — P. 499–506.
20. Inada Y., Ojima M., Kanagawa R. et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil — possible mechanisms of long-term antihypertensive action // *J. Hum. Hypertens.* — 1999. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. 75–80.
21. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis // *Annu Rev. Immunol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 165–197.
22. Scott J. The pathogenesis of atherosclerosis and new opportunities for treatment and prevention // *J. Neural Transm. Suppl.* — 2002. — № 63. — P. 1–17.
23. Li J.J., Chen J.L. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis // *Med. Hypotheses.* — 2005. — Vol. 64, № 5. — P. 925–929.
24. Dandona P., Kumar V., Aljada A. et al. Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor-kappa B, in mononuclear cells of normal subjects: evidence of an antiinflammatory action // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 9. — P. 4496–4501.
25. Manabe S., Okura T., Watanabe S., Fukuoka T., Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 46, № 6. — P. 735–739.
26. Ogawa S., Mori T., Nako K. et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 47. — P. 699–705.
27. Cianchetti S., Del Fiorentino A., Colognato R. et al. Anti-inflammatory and antioxidant properties of telmisartan in cultured human umbilical vein endothelial cells // *Atherosclerosis.* — 2008. — Vol. 198, № 1. — P. 22–28.
28. Guerra-Cuesta J.I., Montón M., Rodríguez-Feo J.A. et al. Effect of losartan on human platelet activation // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17, № 3. — P. 447–452.
29. Singh R., Singh A.K., Alavi N., Leehey D.J. Mechanism of increased angiotensin II levels in glomerular mesangial cells cultured in high glucose // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14, № 4. — P. 873–880.
30. Konstam M.A., Patten R.D., Thomas I. et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure. Results of the ELITE ventricular function substudy // *Am. Heart J.* — 2000. — Vol. 139, № 6. — P. 1081–1087.
31. McDonald K.M., Garr M., Carlyle P.F. et al. Relative effects of a 1-adrenergic blockade, converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90, № 6. — P. 3034–3046.
32. Pourdjabbar A., Parker T.G., Nguyen Q.T. et al. Effects of pre-, peri-, and postmyocardial infarction treatment with losartan in rats: Effect of dose on survival, ventricular arrhythmias, function and remodeling // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, № 4. — P. H1997–H2005.
33. Sawicki G., Menon V., Jugdutt B.I. Improved balance between TIMP-3 and MMP-9 after regional myocardial ischemia-reperfusion during AT1 receptor blockade // *J. Cardiac Fail.* — 2004. — Vol. 10, № 5. — P. 442–449.
34. Solomon S.D., Skali H., Anavekar N.S. et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 25. — P. 3411–3419.
35. Wachtell K., Okin P.M., Olsen M.H. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116, № 7. — P. 700–705.
36. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P., Messerli F.H., Schmieder R.E. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 115, № 1. — P. 41–46.
37. Neutel J., Weber M., Pool J. et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist: antihypertensive effects over 24 hours // *Clin. Ther.* — 1997. — Vol. 19, № 3. — P. 447–458; discussion 367–368.
38. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, № 3. — P. 283–290.
39. Berdecchia P., Porcellati C., Schillaci G. et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension // *Hypertension.* — 1994. — Vol. 24, № 6. — P. 793–801.
40. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. et al., for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension // *J. Am. Med. Assoc.* — 1999. — Vol. 282, № 6. — P. 539–546.
41. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 20, № 11. — P. 2183–2189.
42. McInnes G.T. Angiotensin II antagonism in clinical practice: experience with valsartan // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 33, Suppl. 1. — P. 29–32.
43. Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study // *Clin. Ther.* — 2004. — Vol. 26, № 6. — P. 855–865.
44. Viberti G., Wheeldon N.M., for the (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106, № 6. — P. 672–678.
45. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363, № 9426. — P. 2022–2031.
46. Vaney C., Waeber B., Turini G., Margalith D., Brunner H.R., Perret C. Renin and the complications of acute myocardial infarction // *Chest.* — 1984. — Vol. 86, № 1. — P. 40–43.
47. Remes J. Neuroendocrine activation after myocardial infarction // *Br. Heart J.* — 1994. — Vol. 72, № 3, Suppl. — P. S65–S69.
48. Isnard R., Pousset F., Trochu J. et al. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 86, № 4. — P. 417–421.

49. Perondi R., Saino A., Tio R.A. et al. ACE inhibition attenuates sympathetic coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease // *Circulation*. — 1992. — Vol. 85, № 6. — P. 2004–2013.
50. Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection // *Circulation*. — 1994. — Vol. 90, № 4. — P. 2056–2069.
51. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system // *Circulation*. — 1991. — Vol. 83, № 6. — P. 1849–1865.
52. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, № 20. — P. 1893–1906.
53. White H.D., Aylward P.E., Huang Z. et al.; VALIANT Investigators. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112, № 22. — P. 3391–3399.
54. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1992. — Vol. 20, № 1. — P. 248–254.
55. Benedict C.R., Johnstone D.E., Weiner D.H. et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — Vol. 23, № 6. — P. 1410–1420.
56. Cohn J.N., Tognoni G., Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 23. — P. 1667–1675.
57. Latini R., Tognoni G., Maggioni A.P. et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35, № 7. — P. 1801–1807.
58. Maggioni A.P., Latini R. The angiotensin-receptor blockers: from antihypertensives to cardiovascular all-round medications in 10 years? // *Blood Press*. — 2002. — Vol. 11, № 6. — P. 328–338.
59. Cuspidi C., Negri F., Zanchetti A. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular protection: Focus on left ventricular hypertrophy regression and atrial fibrillation prevention // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2008. — Vol. 4, № 1. — P. 67–73.
60. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82, № 8A. — P. 2N–9N.
61. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 151, № 5. — P. 985–991.
62. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149, № 3. — P. 548–557.
63. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: The VALUE trial // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 3. — P. 403–411.
64. GISSI-AF Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation) Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 16. — P. 1606–1617.
65. Wogen J., Kreilick C.A., Livornese R.C., Yokoyama K., Frech F. Patient adherence with amlodipine, lisinopril, or valsartan therapy in a usual-care setting // *J. Manag. Care Pharm.* — 2003. — Vol. 9, № 5. — P. 424–429.