

Блокатор AT_1 -рецепторов ангиотензина II валсартан (Валсафорс) в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением

☞ М.Л. Максимов¹, О.В. Дралова¹, Е.А. Дербенцева²

¹ Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

² Кафедра фармакологии Астраханской государственной медицинской академии

В статье представлены результаты исследования, которые свидетельствуют о гипотензивной и нефропротективной эффективности, безопасности и переносимости комбинированной терапии, включающей валсартан в разных дозах и эналаприл, у пациентов с артериальной гипертонией I–II степени и абдоминально-висцеральным ожирением I–II степени. Показана дозозависимость нефропротективного и антигипертензивного эффектов валсартана, а также отмечен высокий профиль безопасности препарата в начальной и средней терапевтических дозах. Пациенты положительно оценивали переносимость терапии, включающей валсартан (Валсафорс), а также отмечали улучшение качества жизни и сексуальной функции.

Ключевые слова: валсартан, блокатор рецепторов ангиотензина II, артериальная гипертония, ожирение, метаболический синдром.

Комбинированная гипотензивная терапия в настоящее время становится одним из основных направлений при лечении пациентов с **артериальной гипертонией (АГ)**. Рациональная комбинированная терапия позволяет достичь хорошего антигипертензивного эффекта, который сочетается с отличной переносимостью и безопасностью лечения. Артериальная гипертония является важнейшим фактором риска основных **сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)** и относится к числу наиболее частых патологических состояний сердечно-сосудистой системы. Повышение **артериального давления (АД)** в индустриально развитых странах наблюдается примерно у 25% взрослого на-

селения, в нашей стране — у 40% взрослого населения. Артериальная гипертония относится к числу полиэтиологических заболеваний. Ее развитию способствует ряд факторов, среди которых наибольшее значение имеют избыточное потребление поваренной соли, психоэмоциональный стресс, уменьшение числа функционально активных нефронов, генетические дефекты и ожирение [1–3, 7].

Ведущая роль в патогенезе АГ отводится основным прессорным системам организма — симпатoadреналовой и **ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС)**. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система активируется в ответ на уменьшение объема циркулирующей крови, снижение АД и повышение активности симпатической нерв-

Контактная информация: Максимов Максим Леонидович, maksim_maksimov@mail.ru

ной системы. При длительной гиперактивности этой системы развиваются такие тяжелые заболевания, как АГ, **хроническая сердечная недостаточность** (ХСН), нарушения функции почек [29, 36, 39]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система представляет собой систему ферментов и гормонов, пусковым фактором которой является выработка ренина в ответ на снижение перфузии юкстагломерулярного аппарата почек [32].

В начале 1990-х годов началась эпоха сартанов: был синтезирован первый непептидный селективный антагонист AT_1 -рецепторов — лозартан, получивший практическое применение в качестве антигипертензивного и нефропротективного средства. В настоящее время в мировой лечебной практике применяются или проходят клинические испытания несколько синтетических непептидных селективных блокаторов AT_1 -рецепторов: валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан, золарсартан, тазосартан, олмесартан (последние три препарата не зарегистрированы в России).

Сартаны высокоселективны к AT_1 -рецепторам и по характеру взаимодействия с ними могут быть конкурентными или неконкурентными антагонистами ангиотензина II [11]. Некоторые антагонисты рецепторов ангиотензина II являются **фармакологически активными (валсартан, телмисартан, ирбесартан, эпросартан)**; другие — представляют собой пролекарства (лозартан, кандесартан).

Валсартан — антагонист рецепторов ангиотензина II непептидной природы, который неконкурентно, высокоспецифично и избирательно воздействует на AT_1 -рецепторы. Молекула валсартана является активным веществом и полностью лишена способности стимулировать ангиотензиновые рецепторы. Валсартан не блокирует AT_2 -рецепторы, которые продолжают вы-

полнять свою функцию. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что продолжительное внутрибрюшинное введение валсартана не влияет на аффинность и плотность рецепторов ангиотензина II. Даже в высоких концентрациях валсартан не связывается со многими другими типами рецепторов [41–43].

Валсартан является одним из самых изученных блокаторов рецепторов ангиотензина II: проведено более 150 клинических исследований с изучением более 45 точек оценки эффективности. Общее число пациентов, включенных в клинические исследования, достигает 100 тыс., 40 тыс. из которых входили в исследования с изучением заболеваемости и смертности. Влияние валсартана на общую выживаемость пациентов и выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений изучалось в ряде крупных рандомизированных многоцентровых исследований: VALUE, Val-HeFT, VALIANT, JIKEI Heart, NAVIGATOR.

Валсартан — препарат, сочетающий высокую эффективность с хорошей переносимостью, отсутствием риска значимых лекарственных взаимодействий и простотой использования. Действие валсартана приводит к стабильной блокаде AT_1 -рецепторов. С течением времени увеличения количества заблокированных рецепторов или снижения их чувствительности не наблюдается. Валсартан не влияет на частоту и ритм сердечных сокращений, ортостатическую адаптацию после изменений положения туловища, а также на частоту гемодинамических реакций вследствие симпатической стимуляции после нагрузки. Для реализации терапевтического эффекта препарата не требуется метаболических превращений. Он эффективен независимо от пола и возраста пациентов как при кратковременном, так и при длительном применении. У большинства пациентов начало антигипертензивного действия препарата отмечается в пределах 2 ч, максимум — 4–6 ч; про-

должительность действия — более 24 ч, что позволяет принимать его 1 раз в сутки [5, 13, 30, 31, 34].

В 2008 г. в России был зарегистрирован один из первых генерических препаратов валсартана — **Валсаторс** производства ООО “Промо-Мед”.

Применение валсартана при АГ

Антигипертензивный эффект валсартана и других антагонистов ангиотензина II обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления вследствие устранения прессорного влияния ангиотензина II, уменьшением реабсорбции натрия в почечных канальцах, снижением активности РААС и медиаторных процессов в симпатической нервной системе. Антигипертензивный эффект при длительном применении препарата стабилен, так как обусловлен регрессией патологического ремоделирования сосудистой стенки. Эффективность валсартана при АГ, его хорошая переносимость и безопасность при длительном применении подтверждены в ряде клинических исследований. Избирательная блокада AT_1 -рецепторов позволяет снизить патологически возросший тонус сосудистой стенки, способствует регрессии гипертрофии миокарда и улучшает диастолическую функцию, снижая ригидность миокарда у пациентов с АГ [4, 6, 8–10, 12, 15, 16, 19, 20, 25–28].

Существует строгая зависимость между уровнем АД и вероятностью развития инсульта или коронарных событий. Хотя активность РААС можно более или менее успешно контролировать с помощью **ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)**, блокада действия ангиотензина II на уровне рецепторов по сравнению с эффектами ИАПФ имеет ряд преимуществ: это блокада активности ангиотензина II независимо от его происхождения, отсутствие “ускользания эффекта”, а также отсутствие

влияния на деградацию брадикинина и простагландинов [21–24, 37].

При АГ валсартан (Валсаторс) назначают однократно в дозе 80–320 мг/сут; гипотензивный эффект является дозозависимым. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта; пик концентрации в плазме достигается приблизительно через 2–4 ч после перорального приема препарата. У большинства пациентов антигипертензивный эффект после разового приема препарата проявляется в течение 2 ч. Максимальное снижение АД отмечается через 4–6 ч, а гипотензивный эффект сохраняется более 24 ч. В ходе длительной терапии максимальное снижение АД вне зависимости от принятой дозы обычно достигается в течение 2–4 нед и поддерживается на достигнутом уровне. Стабильность эффекта обусловлена прочностью связи валсартана с AT_1 -рецепторами, а также длительным периодом полувыведения (около 9 ч); при этом поддерживается нормальный суточный ритм АД. Согласно результатам нескольких исследований, эффективность валсартана при лечении АГ, по крайней мере, сопоставима с эффективностью эналаприла, лизиноприла, лозартана и телмисартана. По данным рандомизированных исследований, гипотензивный эффект валсартана (Валсаторс) сохраняется и при длительном использовании (в течение 1 года и более) [4, 6, 8, 12, 15, 16, 19, 25–28].

Применение валсартана при метаболическом синдроме

В целой серии работ были подтверждены позитивные метаболические свойства валсартана. В исследовании MARVAL показаны преимущества валсартана по сравнению с амлодипином в отношении уменьшения выраженности **микроальбуминурии (МАУ)** у пациентов с **сахарным диабетом 2-го типа (СД2)**. Осенью 2009 г. завершилось одно из наиболее крупных исследова-

ний – NAVIGATOR, посвященное профилактике СД. Согласно результатам этого исследования, у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, ССЗ или факторами риска терапия валсартаном приводит к относительному и абсолютному снижению частоты новых случаев СД на 14,0 и 3,8% соответственно (медиана периода наблюдения 5 лет), но не снижает количество сердечных исходов (медиана наблюдения 6,5 года). Таким образом, применение валсартана по 160 мг/сут в дополнение к изменению образа жизни приводит к снижению риска развития СД, но не влияет на риск развития осложнений ССЗ у больных с нарушением толерантности к глюкозе. В ходе выполнения исследования отмечена высокая безопасность терапии [38, 40].

В исследовании VALUE дополнительно проанализировали данные 9995 пациентов, исходно не страдавших СД2. За время наблюдения количество заболевших СД2 в группе, получавшей валсартан (11,5%), было достоверно меньше, чем в группе, получавшей амлодипин (14,5%). Частота развития новых случаев СД2 на фоне монотерапии валсартаном оказалась на 23% ниже, чем на фоне приема амлодипина. Аналогичные данные были получены при диагностике СД2 различными методами: по регистрации осложнений (уменьшение риска на 28%), по частоте назначения новых препаратов (реже на 27%), по уровню глюкозы натощак (ниже на 29%) [26–28].

Применение валсартана у пациентов с эректильной дисфункцией

В нескольких исследованиях показано положительное влияние валсартана на качество жизни у мужчин и женщин с АГ. Согласно результатам исследования Val-HeFT, валсартан в сравнении с плацебо сохраняет качество жизни (эмоциональный и физический компоненты) у пациентов с ХСН [33]. Применение валсартана (Валсафорс) способствует улучшению показателей сек-

суальной функции (увеличение числа сексуальных контактов, повышение эректильной функции и общего удовлетворения) у мужчин с АГ, а также улучшению некоторых аспектов сексуальной функции (сексуальное желание, поведение, фантазии) у женщин с АГ [14, 17–19].

В открытом проспективном исследовании, направленном на изучение влияния валсартана на сексуальную функцию мужчин с АГ, приняли участие 3502 пациента. В течение 6 мес они получали валсартан в дозе 80–160 мг/сут в виде монотерапии и в составе комбинированной гипотензивной терапии. Изучение сексуальной функции проводилось с помощью опросника International Index of Erectile Function. Через 6 мес наблюдались следующие изменения показателей сексуальной функции: эрекция +40%, оргазм +40%, сексуальное влечение +21%, удовлетворение от полового акта +40%, общее удовлетворение +46% [14]. В исследовании R. Fogari et al. у пациентов, получавших валсартан в течение 16 нед, наблюдалось улучшение сексуальной функции (показатель число сексуальных встреч/нед) на 19%, тогда как у пациентов, получавших карведилол, этот показатель снизился на 50% [19]. В другом исследовании R. Fogari et al. в течение 16 нед наблюдали 120 женщин менопаузального возраста (51–55 лет) с АГ. В группе, получавшей валсартан 80–160 мг, такие показатели, как сексуальное влечение, поведение и фантазии, увеличились на 38, 45 и 51% соответственно, тогда как в группе, получавшей атенолол 50 мг/сут, эти показатели снизились на 18–23% [18]. Улучшение сексуальной функции на фоне применения валсартана может быть обусловлено следующими факторами: вазодилатирующим эффектом, улучшением эндотелиальной функции, некоторым увеличением содержания тестостерона, общим повышением качества жизни, снижением ремоделирования микроциркуляторных сосудов, уменьшением количества соединительной ткани

в кавернозных телах, влиянием метаболитов ангиотензина II (ангиотензин IV) на дофаминергическую систему, участвующую в регуляции полового поведения [14, 17–19].

На базе кафедры клинической фармакологии и пропаганды внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (ГКБ № 23 им. Медсантруд) и Медико-санитарной части Газпрома г. Астрахани, которая является клинической базой Астраханской государственной медицинской академии, проведено открытое нерандомизированное клиническое исследование, направленное на изучение терапевтической эффективности и безопасности применения препарата валсартан (Валсартан, ООО “Промо-Мед”, Россия). В ходе исследования оценивали гипотензивную и нефропротективную эффективность, переносимость и безопасность комбинированной терапии, включавшей валсартан в разных дозах и эналаприл, у пациентов с АГ I–II степени и **абдоминально-висцеральным ожирением** (АВО) I–II степени.

В исследование был включен 61 пациент (38 женщин и 23 мужчины) в возрасте от 45 до 70 лет с АГ I–II степени и АВО I–II степени. Пациенты получали валсартан (Валсартан, ООО “Промо-Мед”, Россия) в дозе 80 мг однократно в сутки в комбинации с пролонгированной формой индапамида 1,5 мг или эналаприл (Энап, KRKA, Словения) 10 мг однократно в сутки в комбинации с пролонгированной формой индапамида 1,5 мг. Через 4 нед пациенты были рандомизированы в группы, получавшие: валсартан 160 мг и индапамид 1,5 мг; валсартан 80 мг и индапамид 1,5 мг; эналаприл 20 мг и индапамид 1,5 мг. Время наблюдения составило суммарно 16 нед. Критерии включения: АГ I–II степени, АВО I–II степени, отсутствие в проводимой ранее терапии ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Статистически значимых

различий по тяжести и длительности АГ и АВО между группами не было.

Оценка гипотензивной эффективности и безопасности лечения проводилась по клиническим показателям и данным **суточного мониторингирования АД** (СМАД), выполненного с использованием системы MEDIALOG PRIMA-OSCAR 2 (Англия). До начала терапии и через 16 нед после ее начала у пациентов определяли уровень МАУ. Количественное определение МАУ в ночной порции мочи выполняли на биохимическом анализаторе Nycocard Reader II (Норвегия) методом твердофазного иммунометрического анализа сэндвичевого типа. Границы измерения для данного метода составляют 5–200 мг/л альбумина. Метод стандартизирован Европейской референс-лабораторией (ERL). Альдостерон является одним из основных эффекторных звеньев РААС, и повышение уровня альдостерона служит независимым предиктором прогрессирования АГ, ХСН и сердечно-сосудистых событий. Для определения содержания альдостерона в плазме крови использовали метод радиоиммунологического анализа с помощью наборов реактивов “Риа-альдостерон” фирмы Immunotech (Франция).

По результатам исследования, в группе, получавшей валсартан (Валсартан) 80 мг и индапамид 1,5 мг (14 человек), через 16 нед по данным СМАД среднее 24-часовое **систолическое АД** (САД) снизилось на $16,5 \pm 1,4$ мм рт. ст.; в группе, получавшей валсартан (Валсартан) 160 мг и индапамид 1,5 мг (25 человек), — на $20,8 \pm 1,8$ мм рт. ст.; в группе, получавшей эналаприл 20 мг и индапамид 1,5 мг (22 человека), — на $19,1 \pm 1,5$ мм рт. ст. В группе, получавшей валсартан (Валсартан) 80 мг и индапамид 1,5 мг, через 16 нед среднее **диастолическое АД** (ДАД) снизилось на $10,9 \pm 0,8$ мм рт. ст.; в группе, получавшей валсартан (Валсартан) 160 мг и индапамид 1,5 мг, — на $13,2 \pm 1,1$ мм рт. ст.; в группе, получавшей эналаприл 20 мг и индапамид 1,5 мг, — на

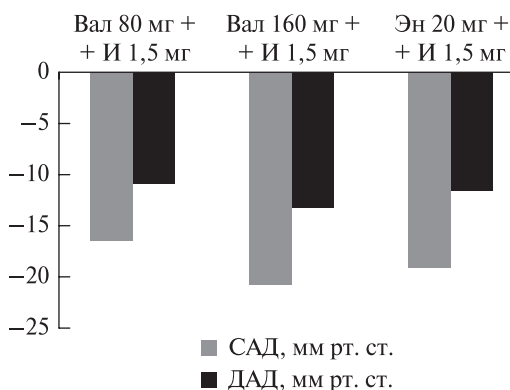


Рис. 1. Гипотензивная эффективность разных доз валсартана (Валсаторс) и эналаприла. Снижение среднесуточного САД и ДАД на фоне 16-недельной комбинированной терапии ($p < 0,05$). Здесь и на рис. 2, 3: Вал – валсартан, Эн – эналаприл, И – индапамид,

$11,6 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (рис. 1). При анализе данных было выявлено, что через 16 нед целевые значения АД в группе пациентов, получавших валсартан (Валсаторс) 80 мг и индапамид 1,5 мг, были достигнуты у 8 человек (57%); в группе, получавшей валсартан (Валсаторс) 160 мг и индапамид 1,5 мг, – у 18 (72%); в группе, получавшей эналаприл 20 мг и индапамид 1,5 мг, – у 14 (64%). Таким образом, у больных с АГ I–II степени и АВО I–II степени для достижения оптимального гипотензивного эффекта следует применять валсартан

(Валсаторс) 160 мг в сочетании с индапамидом 1,5 мг.

Сравнение нефропротективной эффективности комбинированной терапии, содержащей разные дозы валсартана (Валсаторс) или эналаприл, проводили по результатам количественного определения МАУ в ночной порции мочи. Через 16 нед от начала терапии в группе, получавшей в составе комбинированной терапии валсартан (Валсаторс) 80 мг, МАУ достоверно снизилась на 20,1%; в группе, получавшей в составе комбинированной терапии валсартан (Валсаторс) 160 мг, – на 31,4%; в группе, получавшей в составе комбинированной терапии эналаприл 20 мг, – на 23,9% ($p < 0,05$) (рис. 2).

В группе, получавшей валсартан (Валсаторс) 80 мг и индапамид 1,5 мг, исходный уровень альдостерона составил $110,0 \pm 16,7$ пг/мл; через 16 нед он снизился на 14%; в группе, получавшей валсартан (Валсаторс) 160 мг и индапамид 1,5 мг, – $121,0 \pm 15,1$ пг/мл, снижение на 17%; в группе, получавшей эналаприл 20 мг и индапамид 1,5 мг, – $97,0 \pm 11,6$ пг/мл, снижение на 15% ($p < 0,05$) (рис. 3).

Все пациенты положительно оценивали переносимость терапии, включавшей валсартан (Валсаторс); тяжелых побочных эффектов не выявлено. В группе, получавшей эналаприл 20 мг, у 1 пациента отмечен не-

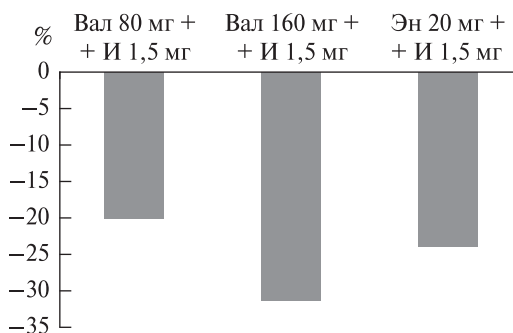


Рис. 2. Нефропротективная эффективность разных доз валсартана (Валсаторс) и эналаприла. Снижение МАУ на фоне 16-недельной комбинированной терапии ($p < 0,05$).

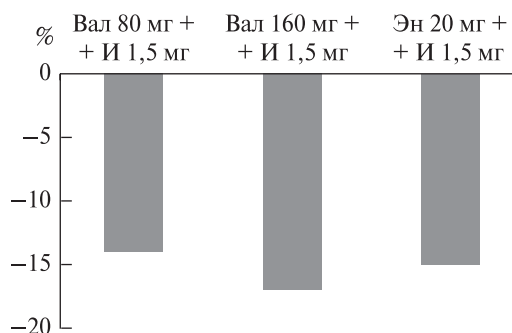


Рис. 3. Снижение уровня альдостерона при назначении разных доз валсартана (Валсаторс) и эналаприла на фоне 16-недельной комбинированной терапии ($p < 0,05$).

продуктивный кашель на 3-й день терапии, не проходящий в течение недели, что послужило поводом для отмены эналаприла и назначения валсартана (Валсафорс) 80 мг.

В ходе амбулаторного лечения 16 мужчинам, получавшим в составе гипотензивной терапии валсартан (Валсафорс) 160 мг, предложили заполнить опросник по оценке сексуальной функции International Index of Erectile Function. Согласно результатам анкетирования, у 8 пациентов наблюдалась средняя степень эректильной дисфункции, у 5 пациентов — легкая степень и у 2 пациентов эректильная дисфункция отсутствовала. Спустя 4 мес от начала лечения пациентам вновь предложили заполнить опросник. Улучшение сексуальной функции наблюдалось у 5 из 16 пациентов. В целом большинство пациентов отметили положительный эффект терапии, улучшение настроения и удовлетворенность сексуальной жизнью, что может быть связано с достаточно широкими интервалами интерпретации данных.

Заключение

Валсартан, высокоизбирательный блокатор АТ₁-рецепторов ангиотензина II, позволяет клиницистам наиболее современно с точки зрения патофизиологических механизмов и в то же время просто и надежно с точки зрения ежедневного практического применения лечить АГ, метаболический синдром, ХСН, ишемическую болезнь сердца, нефропатию и, в особенности, сочетания этих заболеваний.

Эффективность валсартана (Валсафорс) обусловлена наличием гемодинамических, нейрогуморальных и метаболических эффектов, обеспечивающих положительный прогноз и достоверную нефропротекцию. Соединяя в себе хорошую переносимость, простоту использования, отсутствие выраженных побочных эффектов и положительное влияние на сексуальную функцию у мужчин, валсартан (Валсафорс) по праву

может считаться препаратом первого выбора для лечения АГ у сексуально активных мужчин.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2008. № 7(6). Прилож. 2.
2. Клиническая фармакология : учеб. для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд., перераб., доп. М.: Гэотар-Медиа, 2008. 1056 с.
3. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2002. № 1. С. 4–15.
4. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А. Место валсартана в лечении артериальной гипертензии // Атмосфера. Новости кардиологии. 2004. Спец. вып. (декабрь). С. 6–12.
5. Моисеев С.В. Валсартан: от реалий клинической практики к новым возможностям // Клин. фармакол. и фармакотер. 2009. № 3. С. 32–43.
6. Струтынский А.В., Чудновская Е.А. Применение блокаторов АТ₁-рецепторов ангиотензина в патогенетической терапии артериальной гипертензии // Рус. мед. журн. 2004. Т. 1. № 12. С. 727–731.
7. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Рос. кардиол. журн. 2006. № 4. С. 45–50.
8. Abts M., Claus V., Lataster M. Blood pressure control with valsartan and hydrochlorothiazide in clinical practice: the MACHT Observational Study // Blood Press. 2006. V. 15. Suppl. 1. P. 27–32.
9. Batenburg W.W., Krop M., Garrelds I.M. et al. Prorenin is the endogenous agonist of the (pro)renin receptor. Binding kinetics of rennin and prorenin in rat vascular smooth muscle cells overexpressing the human (pro)renin receptor // J. Hypertens. 2007. V. 25. P. 2441–2453.

10. *Brugts J.J., den Uil C.A., Danser A.H.J., Boersma E.* The renin-angiotensin-aldosterone system: approaches to guide angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease // *Cardiology*. 2009. V. 112. P. 303–312.
11. *Burnier M., Maillard M.* The comparative pharmacology of angiotensin II receptor antagonists // *Blood Press*. 2001. V. 10. Suppl. 1. P. 6–11.
12. *Calvo C., Hermida R.C., Ayala D.E., Ruilope L.M.* Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension // *J. Hypertens*. 2004. V. 22. P. 837–846.
13. *Destro M., Scabrosetti R., Vanasia A., Mugellini A.* Comparative efficacy of valsartan and olmesartan in mild-to-moderate hypertension: results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // *Adv. Ther.* 2005. V. 22. P. 32–43.
14. *Dusing R.* Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men // *Blood Press*. Suppl. 2003. V. 2. P. 29–34.
15. *Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al.* A double-blind, crossover study of the antihypertensive efficacy of angiotensin II-receptor antagonists and their activation of the renin-angiotensin system // *Curr. Ther. Res.* 2000. V. 61. P. 669–679.
16. *Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al.* Efficacy of losartan, valsartan, and telmisartan in patients with mild to moderate hypertension: a double-blind, placebo-controlled, crossover study using ambulatory blood pressure monitoring // *Curr. Ther. Res.* 2002. V. 63. P. 1–14.
17. *Fogari R., Preti P., Derosa G. et al.* Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002. V. 58. P. 177–180.
18. *Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al.* Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women // *Am. J. Hypertens*. 2004. V. 17. P. 77–81.
19. *Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. et al.* Comparative efficacy of losartan and valsartan in mild-to-moderate hypertension: results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // *Curr. Ther. Res.* 1999. V. 60. P. 195–206.
20. *Fogari R., Zoppi A., Poletti L. et al.* Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study // *Am. J. Hypertens*. 2001. V. 14. P. 27–31.
21. *Foote E.F., Halstenson C.E.* New therapeutic agents in the management of hypertension: angiotensin II-receptor antagonists and renin inhibitors // *Ann. Pharmacother.* 1993. V. 27. P. 1495–1503.
22. *Gasparo M., Catt K.J., Inagami T. et al.* International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors // *Pharmacol. Rev.* 2000. V. 52. P. 415–472.
23. *Goodfriend T.L.* Angiotensins: actions and receptors // *Hypertension* / Ed by S. Oparil, M. Weber. Philadelphia: WB Saunders, 2000. P. 11–13.
24. *Goodfriend T.L., Elliott M.E., Catt K.J.* Angiotensin receptors and their antagonists // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 334. P. 1649–1654.
25. *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. V. 42. P. 283–290.
26. *Julius S., Bach D., Kjeldsen S. et al.* Predictors of one year blood pressure control and treatment resistance in the VALUE trial // *Am. J. Hypertens*. 2002. V. 15. P. 111A.
27. *Julius S., Kjeldsen S., Brunner H. et al.* VALUE trial: long term blood pressure trends in 13449 patients with hypertension and high cardiovascular risk // *Am. J. Hypertens*. 2003. V. 16. P. 544–548.
28. *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. V. 363. P. 2022–2031.
29. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI).* K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. V. 43. № 5. Suppl. 1. P. S1–290.
30. *Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A.* The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease // *Pharmacol. Rev.* 2007. V. 59. P. 251–287.
31. *Lacourcière Y., Poirier L., Hebert D. et al.* Antihypertensive efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations of valsartan and hydrochlorothiazide compared with valsartan monotherapy in patients with stage 2 or 3 systolic hypertension: an 8-week, double-blind,

- parallel-group trial // Clin. Ther. 2005. V. 27. P. 1013–1021.
32. *Mailloux L.U.* Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology and outcomes // Semin. Nephrol. 2001. V. 21. P. 146–156.
 33. *Majani G., Giardini A., Opasich C. et al.* Effect of valsartan on quality of life when added to usual therapy for heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial // J. Card. Fail. 2005. V. 11. P. 253–259.
 34. *Malacco E., Vari N., Capuano V. et al.* A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: the Val-Syst study // Clin. Ther. 2003. V. 25. P. 2765–2780.
 35. *Paul M., Mehr A.P., Kreutz R.* Physiology of local renin-angiotensin systems // Physiol. Rev. 2006. V. 86. P. 747–803.
 36. *Perazella M.A., Setaro J.F.* Renin-angiotensin-aldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders // J. Nucl. Cardiol. 2003. V. 10. P. 184–194.
 37. *Stokes J., Kannel W.B., Wolf P.A. et al.* Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study — 30 years of follow-up // Hypertension. 1989. V. 13. Suppl. 5. P. 133–135.
 38. *The NAVIGATOR Study Group; McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M. et al.* Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. 2010. V. 362. P. 1477–1490.
 39. *Unger T.* Blood pressure lowering and renin-angiotensin system blockade // J. Hypertens. 2003. V. 21. Suppl. 6. P. S3–S7.
 40. *Viberti G., Wheeldon N.M.* Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // Circulation. 2002. V. 106. P. 672–678.
 41. *Waldmeier F., Flesch G., Muller P. et al.* Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of [14C]-radiolabelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose // Xenobiotica. 1997. V. 27. P. 59–71.
 42. *Weber M.A.* Angiotensin II receptor blockers // Hypertension / Ed by S. Oparil, M. Weber. Philadelphia: WB Saunders, 2000. P. 377–378.
 43. *Weir M.R.* Opportunities for cardiovascular risk reduction with angiotensin II receptor blockers // Curr. Hypertens. Rep. 2002. V. 4. P. 333–335.

Angiotensin II AT₁-Receptor Blocker Valsartan (Valsaforce) as a Part of Combination Therapy in Patients with Arterial Hypertension and Obesity

M.L. Maksimov, O.V. Dralova, and E.A. Derbentseva

The article deals with the study that showed hypotensive and nephroprotective efficacy, safety and tolerability of combination therapy in patients with stage I–II arterial hypertension and stage I–II abdominal visceral obesity. Combination therapy included enalapril and different doses of valsartan. Hypotensive and nephroprotective effects of valsartan were dose-dependent. Valsartan in initial and moderate therapeutic doses had high safety profile. The patients assessed combination therapy as well-tolerated and the therapy improved quality of life and sexual function.

Key words: valsartan, angiotensin II receptor blocker, arterial hypertension, obesity, metabolic syndrome.