

Селективные ингибиторы рецепторов ангиотензина II (Валсартан) в практике лечения ССЗ

А.М.Шилов, И.В.Еремина

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М.Сеченова

В статье приводятся сведения об эффективности применения валсартана при сердечно-сосудистых заболеваниях. Назначение валсартана, благодаря его уникальному профилю плеiotропности и переносимости, с выраженным органопротективным эффектом, с патогенетически обоснованным антигипертензивным действием, является успешным при лечении АГ и ХСН у больных любого возраста и с различными сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, валсартан.

Selective inhibitors of angiotensin II receptors (valsartan) in the treatment of cardiovascular diseases

A.M.Shilov, I.V.Eremina

First Moscow Medical State University named by I.M.Sechenov, Moscow

Article presents the review of efficacy of valsartan in cardiovascular diseases. Due to unique pleiotropic profile and tolerance it is beneficial in treatment of arterial hypertension and chronic heart failure in patients of any age and with different concomitant diseases.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, valsartan.

Во всех индустриально развитых странах основными причинами смерти населения являются хронические инфекционные заболевания, среди которых лидирующее место занимают болезни системы кровообращения. Артериальная гипертензия – одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний экономически-развитых стран Америки, Европы и Азиатских регионов, которая является основным фактором риска развития ХСН [1, 2, 7–9]. В России около 20% взрослого населения имеет диастолическое АД более 95 мм рт.ст. и почти каждый третий – более 90 мм рт.ст. Данные Фрамингемского исследования и других крупных эпидемио-

логических исследований убедительно показали, что риск развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности прямо пропорционален уровню АД [8].

За последние 5–10 лет во взглядах ведущих специалистов в области кардиологии на патофизиологию, диагностику и лечение АГ и ХСН произошли весьма существенные изменения, которые были отражены в Европейских Рекомендациях по диагностике и лечению АГ и ХСН (2010). Окончательно признана полигенность эссенциальной АГ, что означает необходимость ее рассмотрения не только как болезни хронически повышенного АД, но и как сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений [2, 8].

В Европейских Рекомендациях по диагностике и лечению АГ внесен ряд существенных дополнений:

1. Выделена «абдоминальная» (андроидная) форма ожирения, как маркера «метаболического синдрома», одним из компонентов которого является АГ.
2. Выделение сахарного диабета (СД), как одного из ведущих факторов риска, увеличивающего частоту формирования высоких уровней АД практически вдвое.
3. К числу маркеров риска поражения эндотелия (основного звена в патогенезе АГ) добавлен С-реактивный белок. Показано, что его уровень является не менее значимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, чем уровень холестерина липопротеидов низкой плотности.
4. Наличие микроальбуминурии – признак поражения «органов мишеней» при АГ (в частности почек), в то время как протеинурия – признак ассоциированной патологии почек.
5. Повышение уровня креатинина в пределах 107–133 ммоль/л – признак поражения «органов-мишеней», тогда как концентрация креатинина в сыворотке, превышающая 133 ммоль/л, свидетельствует о полиморбидном состоянии [8].

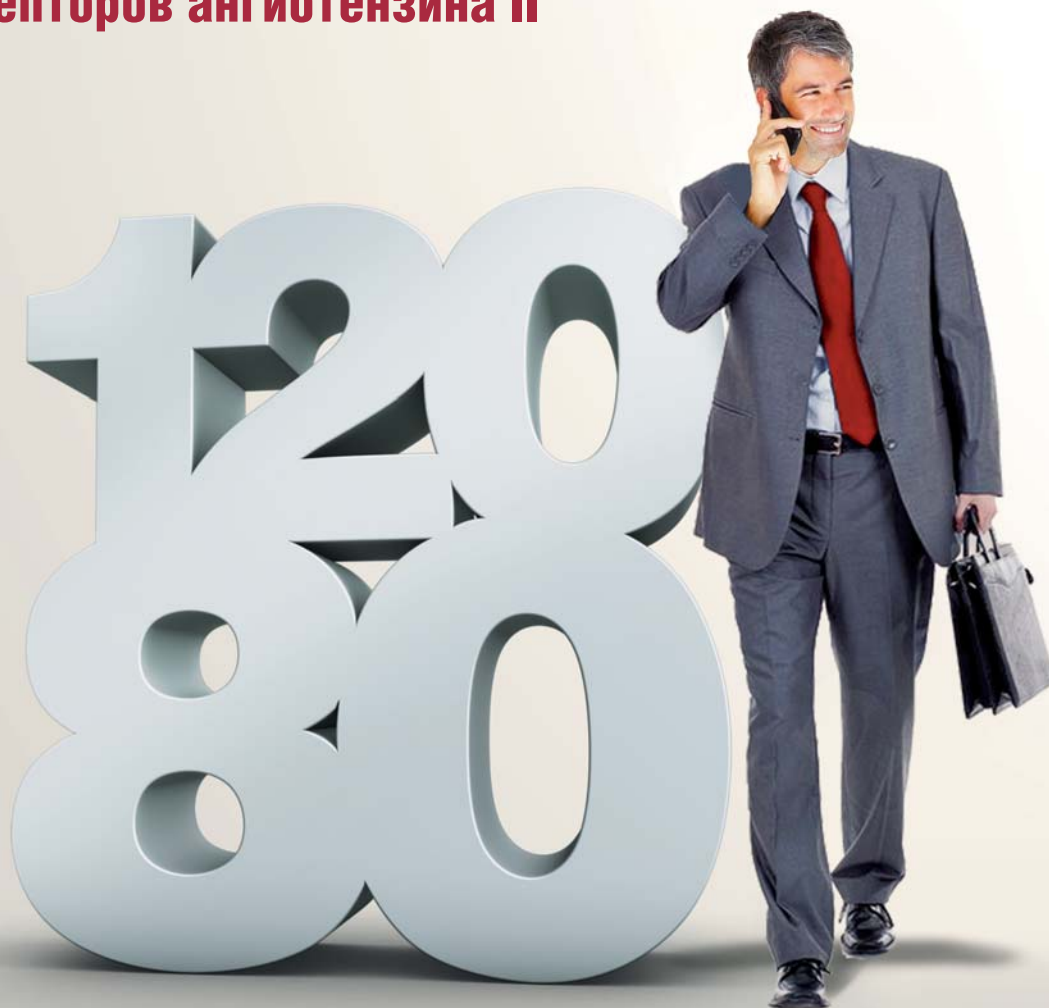
Современные достижения в области кардиологии на клеточно-молекулярном уровне позволили критически переосмыслить ранее считавшиеся неизменяемыми позиции в вопросах патофизиологии и лечения ССЗ, в частности АГ и ХСН: взамен концепции о приоритетности гемодинамической разгрузки (снижение АД) постулировано главное направление лечебных мероприятий – необходимость коррекции эндотелиальной дисфункции, так как, по мнению многих ведущих специалистов АГ, и ее последствия (ХСН) – «болезни эндотелия».

На сегодняшний день доказательства о способности улучшать функцию эндотелия получены по 4 группам среди всех классов гипотензивных препаратов: антиоксиданты, антагонисты кальция, статины, иАПФ, блокаторы рецепторов АТ₁ (БРАТ₁). При их распределении в порядке возрастания фармакологической эффективности воздействия на эндотелий вдоль условной линии прослеживается следующая последовательность: антиоксиданты (Убихинон – коэнзим Q₁₀) (↑) + L-Аргинин (↑↑) = антагонисты кальция (↑↑) + ингибиторы HMG-CoA редуктазы (статины) (↑↑↑) = иАПФ БРАТ₁ (↑↑↑).

В настоящее время к наиболее эффективной группе препаратов при терапии ССЗ, прежде всего АГ и ХСН, относятся БРАТ₁ нового поколения – непе-

ВАЛСАФОРС (валсартан)

Новый отечественный антагонист
рецепторов ангиотензина II



для лечения

- Артериальной гипертензии
- Хронической сердечной недостаточности

Форма выпуска: 80 и 160 мг, в упаковке 28 таблеток



PROMOMED

ООО "Промо-Мед"
129090. Москва. Проспект Мира, д. 13 стр. 1
Тел./факс: +7(495) 640 25 28 / 27
www.promo-med.ru

Рег. уд. № ЛС - 000991

тидные, селективные, неконкурентные антагонисты рецепторов AT_1 (Валсартан).

Дисфункция эндотелия – снижение способности эндотелиальных клеток секретировать эндотелий-зависимый фактор релаксации (ЭЗФР) – NO, с относительным или абсолютным увеличением синтеза сосудосуживающих, агрегационных и профилиративных цитокинов, которые реализуются через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

РААС – определяющее звено контроля функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), играет важную роль в регуляции АД, электролитного и водного баланса, гиперактивность которой играет ведущую роль в патогенезе АГ и ХСН. Основным эффекторами РААС являются ангиотензины (angio – сосудистый и tensio – напряжение), действие которых реализуется через специфические ангиотензиновые рецепторы (РАТ). Ангиотензины – пептиды, которые образуются в организме из ангиотензиногена. Ангиотензиноген – α_2 -глобулин плазмы крови, синтезируемый в печени, не обладает прессорной активностью. Фермент – ренин, синтезируемый в юктагломерулярном аппарате почек, гидролизует ангиотензиноген с образованием биологически неактивного декапептида – ангиотензина I (АТI). Под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), образующегося в легких, АТI превращается в высокоактивный эндогенный октапептид, обладающий прессорной активностью – ангиотензин II (АТII) (рис. 1).

Ангиотензин II – основной пептид, через который РААС осуществляет свое влияние на уровень АД. Он оказывает сильное сосудосуживающее действие, повышает ОПСС, вызывает быстрое повышение АД. Ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, а в больших концентрациях – увеличивает секрецию антидиуретического гормона и, как следствие способствует повышению реабсорбции натрия и воды, вызывая увеличение ОЦК – гиперволемию. Кроме того, он активирует симпатическую систему, что суммарно способствует развитию гипертензии (рис. 2).

Период полураспада ангиотензина II 12 мин, метаболизируется при участии аминопептидазы А с образованием ангиотензина III, затем под влиянием аминопептидазы N до ангиотензина IV, которые также обладают биологической активностью.

Согласно метаболизму ангиотензина, в настоящее время выявлено 4 подтипа ангиотензиновых рецепторов: AT_1 , AT_2 , AT_3 и AT_4 . У человека идентифицированы и наиболее полно изучены два подтипа мембраносвязанных, сопряженных с G-белком рецепторов ангиотензина II – подтипы AT_1 и AT_2 , через стимуляцию которых реализуются большинство как физиологических, так и патофизиологических эффектов АТII (рис. 3).

AT_1 -рецепторы локализируются преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, коре надпочечников, почках, легких, в некоторых областях мозга [7].

AT_2 -рецепторы широко представлены в мозге, почках и других тканях плода, их количество в постнатальном периоде уменьшается. Тем не менее, AT_2 -рецепторы играют контррегуляторную роль в отношении AT_1 -рецепторов, и их количество может компенсаторно увеличиваться при повреждении тканей (сосудов), инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, в репродуктивных органах – в матке, атрезированных фолликулах яичников [7].

Функции AT_3 -рецепторов – активация синтеза альдостерона надпочечниками, а стимуляция AT_4 -рецепторов ангиотензином модулирует синтез ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1).

AT_4 -рецепторы обнаружены на эндотелиальных клетках. Взаимодействуя с этими рецепторами, ангиотензин IV стимулирует высвобождение из эндотелия ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. AT_4 -рецепторы обнаружены также на мембранах нейронов, в гипоталамусе, предположительно в мозге они опосредуют познавательные функции. Тропностью к AT_4 -рецепторам обладает, кроме ангиотензина IV, также ангиотензин III [8].

Кроме РААС системного кровотока (в организме человека 10%), активация, которой приводит к крат-

Информация о препарате

ВАЛСАФОРС (Промо-Мед, Россия)
Валсартан
Таблетки п.о. 80 мг, 160 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Активным гормоном РААС является ангиотензин II, который образуется из ангиотензина I при участии АПФ. Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах в различных тканях. Он имеет широкий спектр физиологических эффектов, включающих в первую очередь как непосредственное, так и опосредованное участие в регуляции артериального давления (АД). Являясь мощным сосудосуживающим веществом, ангиотензин II вызывает прямой прессорный ответ. Кроме того, он способствует задержке натрия и стимулирует секрецию альдостерона. Валсартан – специфический антагонист рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он оказывает антагонистическое действие избирательно на рецепторы подтипа AT_1 , которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Следствием блокады AT_1 рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные AT_2 -рецепторы. Не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1 -рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2 . При лечении валсартаном больных с артериальной гипертензией отмечается снижение АД, не сопровождающееся изменением частоты пульса. После назначения внутрь разовой

дозы препарата у большинства больных начало антигипертензивного действия отмечается в пределах 2 ч, а максимум снижения АД достигается в пределах 4–6 ч. После приема препарата антигипертензивное действие сохраняется более 24 ч. При повторных назначениях препарата максимальное снижение артериального давления, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается в пределах 2–4 нед и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Внезапное прекращение приема валсартана не сопровождается резким повышением АД или другими нежелательными клиническими последствиями.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия.
Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) у больных, получающих стандартную терапию, в том числе диуретиками, препаратами наперстянки, а также ингибиторами АПФ или β -адреноблокаторами (не одновременно).

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, С осторожностью, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по применению.

косрочным эффектам, имеются тканевые РААС (90%) в различных органах и тканях, в том числе в сердце, почках, мозге, кровеносных сосудах. Повышенная активность тканевых РААС определяет долговременные эффекты ангиотензина II. Эти долговременные эффекты проявляются структурно-функциональными изменениями в органах-мишенях и приводят к развитию таких патологических процессов, как гипертрофия миокарда, миофиброз, атеросклеротическое поражение сосудов мозга, поражение почек и др.

Кроме АПФ-зависимого пути преобразования ангиотензина I в ангиотензин II, существуют альтернативные пути – с участием химазы, катепсина G, тинина и сериновых протеаз. Химазы или химотрипсиноподобные протеазы – это гликопротеины с молекулярной массой около 30 000 дальтон. Они высокоспецифичны по отношению к ангиотензину I. В разных органах и тканях преобладает либо АПФ-зависимый, либо альтернативные пути образования ангиотензина II. В тканях миокарда человека обнаружена кардиальная серинпротеаза, ее ДНК и мРНК. Наибольшее количество этого фермента содержится в миокарде левого желудочка, где на долю химазного пути ангиотензина II приходится более 80%. Химазозависимое образование ангиотензина II превалирует в миокардиальном интерстиции, адвентиции и меди сосудов, тогда как АПФ-зависимое – в плазме крови. Полагают, что активация альтернативных путей образования ангиотензина II играет большую роль в процессах сердечно-сосудистой ремоделирования [7].

Большинство физиологических эффектов ангиотензина II опосредуется AT_1 -рецепторами: системная артериальная вазоконстрикция, вазоконстрикция артериол почечных клубочков (особенно выносящих), повышение гидравлического давления в почечных клубочках; усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах; секреция альдостерона корой надпочечников; секреция вазопрессина, эндотелина-1; высвобождение ренина; активация симпатико-адреналовой системы; пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазия интимы, гипертрофия кардиомиоцитов, стимуляция процессов ремоделирования сосудов и сердца [7].

Стимуляция AT_2 -рецепторов сопровождается вазодилатацией, ингибированием клеточного роста, подавлением пролиферации клеток (эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов), торможением гипертрофии кардиомиоцитов.

Согласно «Рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению АГ», разработанными экспертами ВОЗ (2009) и принятыми ВНОК (2009), целевыми уровнями АД для всех категорий пациентов с АГ являются значения, не превышающие 140/90 мм рт. ст., для больных с метаболическим синдромом или сахарным диабетом – не выше 130/80 мм рт. ст., а при нарушенной функции почек (в первую очередь, протеинурии) целевой уровень АД – не выше 120/80 мм рт. ст. Несомненным преимуществом обладают препараты длительного действия, обеспечивающие более интенсивную защиту органов-мишеней и приверженность больного к лечению с минимизацией нежелательных проявлений [3, 5].

Как указывалось выше, в настоящее время в арсенале врачей для лечения АГ, согласно рекомендациям экспертов ВНОК, имеются мочегонные препараты, β -блокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов, антагонисты кальция, иАПФ и антагонисты рецепторов AT_1 [2, 3, 8].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II, или блокаторы AT_1 -рецепторов (БРАТ₁) – одна из новых групп антигипертензивных средств. К этой группе относятся лекарственные средства, которые, взаимодействуя с ангиотензиновыми рецепторами, влияют на функционирование РААС.

Первым блокатором рецепторов ангиотензина II, внедренным в терапевтическую практику в 1971 г., был саралазин – пептидное соединение, близкое по структуре к ангиотензину II. Саралазин конкурентно блокировал прессорное действие ангиотензина II и понижал тонус периферических сосудов, уменьшал содержание альдостерона в плазме, понижал АД. Однако к середине 70-х годов опыт применения саралазина показал, что он обладает свойствами частичного агониста и в ряде случаев дает плохо прогнозируемый эффект (в виде чрезмерной гипотензии или гипертензии) [9, 10].

В начале 90-х годов был синтезирован первый непептидный селективный антагонист AT_1 -рецепторов – лозартан, эффективный при приеме внутрь и до сих пор применяющийся в клинической практике при лечении АГ.

К настоящему времени список синтетических непептидных селективных блокаторов рецепторов AT_1 (БРАТ₁) расширился, в мировой лечебной практике применяются или проходят клинические испытания – валсартан, золарсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, олмесартан, тазосартан, телмисартан, эпросартан.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II классифицируют по химической структуре, фармакокинетическим особенностям, механизму связывания с рецепторами.

По наличию фармакологической активности блокаторы AT_1 -рецепторов делят на активные лекарственные формы и пролекарства. Прямой фармакологической активностью обладают – валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан. К пролекарствам относится кандесартана цилексетил, который активируется в ходе метаболических превращений в печени.

По химической структуре непептидные БРАТ₁ подразделяются на:

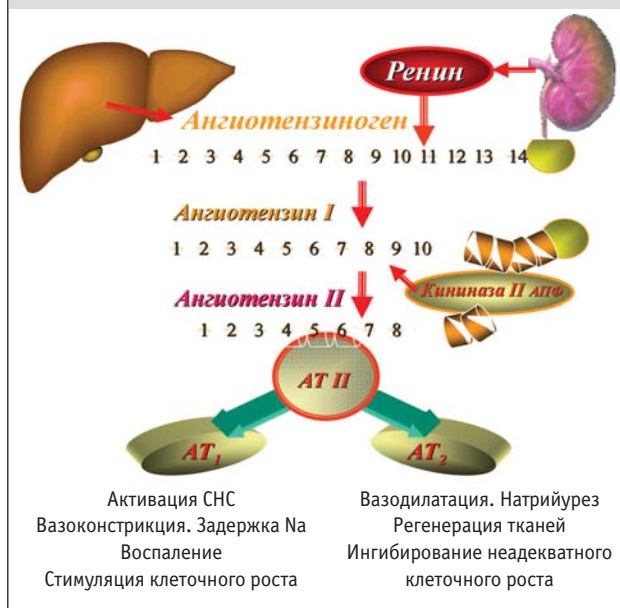
- бифениловые производные тетразола: валсартан, лозартан, ирбесартан, кандесартан, тазосартан;
- бифениловые нететразоловые соединения – телмисартан;
- небифениловые нететразоловые соединения – эпросартан.

По механизму связывания с рецепторами БРАТ₁ (а также их активные метаболиты) делят на конкурентные и неконкурентные антагонисты ангиотензина II. Так, лозартан и эпросартан обратимо связываются с AT_1 -рецепторами и являются конкурентными антагонистами (т.е. при определенных условиях, например, при повышении уровня ангиотензина II в ответ на уменьшение ОЦК, могут вытесняться из мест связывания), тогда как валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан действуют как неконкурентные антагонисты и связываются с рецепторами необратимо [4, 5, 8, 10].

Селективность БРАТ₁ определяется их аффинностью к AT_1 -рецепторам, превышающая к AT_2 -рецепторам (AT_1/AT_2): для лозартана и эпросартана $AT_1/AT_2 \geq 1$ тыс, телмисартана – $AT_1/AT_2 \geq 3$ тыс, ирбесартана – $AT_1/AT_2 = 8,5$ тыс, кандесартана – $AT_1/AT_2 = 10$ тыс, олмесартана – $AT_1/AT_2 = 12,5$ тыс, валсартана – $AT_1/AT_2 \geq 20$ тыс [7, 10].

БРАТ₁ действуют постепенно, антигипертензивный эффект развивается плавно, в течение нескольких часов после приема однократной дозы и про-

Рис. 1. Схема образования Ангиотензина II



должается до 24 ч. При регулярном применении выраженный терапевтический эффект обычно достигается через 2–4 нед (до 6 нед) лечения [8, 9, 10].

Валсартан (Диован, Валсафорс, Нортиван) – БРАТ₁, молекула которого является активным веществом, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, пик концентрации в плазме достигается приблизительно через 6 ч после приема препарата внутрь. Эффективность валсартана существенно не изменяется при приеме препарата с пищей. В крови валсартан на 94–97% связан с белками плазмы, главным образом с альбуминами [1, 3, 9, 10].

Фармакокинетика валсартана не изменяется при длительном регулярном применении. В организме метаболизируется незначительная часть валсартана, преимущественно препарат экскретируется в неизменном виде: 30% выводится почками с мочой, а 70% – через кишечник с желчью.

Антигипертензивный эффект валсартана поддерживается в течение 24 ч после однократного приема (период полувыведения около 9 ч), что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Максимальный эффект развивается через 6 ч после приема, поэтому после первого приема гипотония первой дозы обычно не развивается. Отмена препарата не сопровождается развитием рикошетной гипертензии.

Антигипертензивный эффект валсартана, как и других БРАТ₁, обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления вследствие устранения прессорного влияния ангиотензина-II, уменьшением реабсорбции натрия в почечных канальцах, ингибированием ренин-ангиотензиновой системы в центральной нервной системе. Антигипертензивный эффект при длительном применении стабилен, так как он обусловлен также регрессией патологического ремоделирования сосудистой стенки [3].

По данным исследований, при регулярном однократном приеме препарата в терапевтической дозе контроль уровня АД достигается более чем у 70% больных. Гипотензивный эффект валсартана поддерживается на протяжении 24 ч с остаточным эффектом на уровне не менее 70% от максимального гипотензивного эффекта, развивающегося через 6 ч после приема. Частота отмены Диована (валсартан) в связи с развитием нежелательных явлений составляла 2,3%, а плацебо – 2,0%. При этом частота про-

явления сухого кашля в группах, получивших Диован (валсартан) и плацебо, была практически одинакова (0,8 и 0,7% соответственно). При применении ингибиторов АПФ (особенно содержащих сульфгидрильную группу) сухой упорный кашель становится причиной их отмены, в среднем в 10% случаев. Также следует отметить, что при использовании препарата в дозе 80 и 160 мг частота нежелательных явлений практически одинакова, что позволяет увеличивать дозу, если не удастся достичь адекватного снижения артериального давления [3–5].

Около 2/3 пациентов, страдающих АГ, для достижения целевого уровня АГ нуждаются в комбинированной терапии. Согласно последним Европейским рекомендациям по лечению АГ, всем пациентам высокого и очень высокого риска комбинация двух антигипертензивных агентов должна быть назначена в качестве стартовой терапии. Обоснованными признаками комбинации сартанов с диуретиками или антагонистами кальция. Показано, что при применении максимальных доз сартанов отмечается умеренный прирост антигипертензивного эффекта, в то время как комбинация БРАТ₁ с низкими дозами диуретиков значительно потенцирует снижение АД [1, 2].

Валсартан рекомендуют назначать в комбинации с гидрохлоротиазидом (Ко-Диован) или другим мочегонным препаратом, лишенным калийсберегающего эффекта. Эффективность такой комбинации была документирована в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании. При использовании Диована (валсартан + гипотиазид 12,5 мг) для коррекции АГ, рефрактерной к монотерапии валсартаном, целевого снижения АД удалось добиться у 51% больных [3, 9, 10].

Сравнение антигипертензивной мощности валсартана и амлодипина в исследовании VALUE, проведенном на 15 314 пациентах, показало, что валсартан (80 мг/сут) оптимизирует кардиодинамику у больных АГ, ИБС и ХСН. При этом достоверных различий по влиянию на общую смертность в этом исследовании получено не было [2].

В 1997 г. на Международном симпозиуме по АГ были представлены результаты оценки влияния валсартана в дозах 160 мг/сут на гипертрофию миокарда левого желудочка у ранее нелеченных больных АГ. За 8 мес лечения в двойном слепом исследовании были получены данные, свидетельствующие о достоверности регрессии гипертрофии с уменьшением индекса массы миокарда левого желудочка и толщины межжелудочковой перегородки [3, 8, 9].

БРАТ₁ вошли в Европейские и отечественные рекомендации по лечению ХСН. Крупное исследование Val-HeFT (5010 пациентов ХСН) было посвящено изучению влияния валсартана (против плацебо) на смертность и качество жизни у больных ХСН. По результатам, общая смертность была сходной в группе валсартана и плацебо, однако другая конечная точка продемонстрировала достоверное преимущество в группе валсартана (снижение на 13,2% риска смертности и заболеваемости). Частота госпитализаций по причине усиления симптомов ХСН снизилась в группе валсартана на 27,5%. Кроме того, в группе валсартана достоверно улучшилось качество жизни, увеличилась фракция выброса и уменьшились размеры левого желудочка, уменьшилась выраженность симптомов ХСН, изменилось содержание нейроморфонов (снизилось содержание в плазме крови норадреналина, предсердного натрийуретического пептида и альдостерона). Хорошая переносимость валсартана документирована в клинических исследованиях у больных с сопутствующей застой-

Рис. 2. Схема участия РААС в регуляции АД

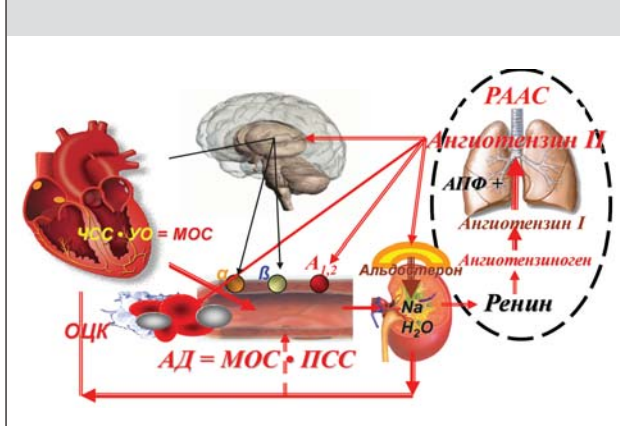
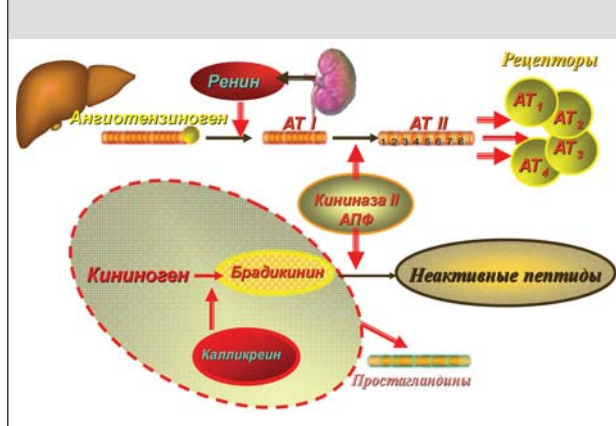


Рис. 3. Схема РААС и метаболизма кининогена



ной СН, ХПН, односторонним стенозом почечных артерий, заболеваниями печени, глаукомой [1, 3, 7].

Другим важным свойством БРАТ₁ является нефропротективное действие, которое изучалось в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях. Установлено, что этот класс препаратов задерживает развитие конечной стадии почечной недостаточности и/или значительное увеличение сывороточного креатинина, снижает, или предупреждает развитие микроальбуминурии или протеинурии у больных как с диабетической, так и с недиабетической нефропатией. Причем по способности снижать экскрецию белка, чему в последнее время уделяется значительное внимание, БРАТ₁ превосходят β -блокаторы, антагонисты кальция и диуретики. В исследовании MARVAL изучалось влияние валсартана (против амлодипина) на микроальбуминурию у больных СД 2 типа. Установлено, что при сходном уровне АД альбуминурия в группе валсартана после 24 нед лечения снизилась на 44% (против 8% в группе амлодипина, $p < 0,001$). Нормоальбуминурия была достигнута в 29,9% в группе валсартана против 14,5% в группе амлодипина ($p < 0,001$) [3, 6, 9].

В открытом рандомизированном исследовании клинической эффективности и безопасности применения препарата Валсаторс (валсартан) у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек (ХБП) оценивалась эффективность, переносимость, безопасность препарата Валсаторс и динамика микроальбуминурии у больных ХБП с АГ I–II степени. По результатам данного исследования, Валсаторс (валсартан) оказывал достоверно выраженный гипотензивный эффект у пациентов с ХПН и АГ I–II степени ($p < 0,05$). Так, в группе пациентов, получающих 80 мг Валсаторса (валсартан) через 4 нед было отмечено снижение САД на $9,1 \pm 0,5$ мм рт. ст., через 8 нед – на $11,8 \pm 0,9$ мм рт. ст., через 12 нед – на $12,9 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,01$); снижение ДАД через 4 нед терапии Валсаторсом (валсартан) 80 мг составило $7,6 \pm 0,6$ мм рт. ст., через 8 нед – $8,3 \pm 0,6$ мм рт. ст., через 12 нед – $9,2 \pm 0,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). В группе пациентов, получающих Валсаторс 160 мг через 4 нед было отмечено снижение САД на $12,3 \pm 1,0$ мм рт. ст., через 8 нед – на $14,8 \pm 1,2$ мм рт. ст., через 12 нед – на $16,2 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p < 0,01$); снижение ДАД через 4 нед терапии Валсаторсом 160 мг составило $9,5 \pm 0,9$ мм рт. ст., через 8 нед – $10,8 \pm 0,8$ мм рт. ст., через 12 нед – $12,1 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) [3, 10].

Были получены достоверные данные нефропротективного действия препарата Валсаторс ($p < 0,05$). Оценивалась доля пациентов (%), у которых было отмечено снижение выраженности МАУ через 12 нед терапии: в группе пациентов, которые получали препарат Валсаторс (валсартан 80 мг), отмечено

снижение МАУ у 12 (54,5%) больных, из них у 3 пациентов с МАУ 20 мг/л – до нормальных значений, у 3 пациентов с МАУ 50 г/л достигнуто снижение до 20 мг/л, у 4 пациентов с МАУ 100 мг/л – снижение до 50 мг/л. В группе пациентов, получающих Валсаторс (валсартан) 160 мг, МАУ снизилось у 19 (79%) больных, из них 6 пациентов с МАУ 20 мг/л достигнуто снижение до нормальных значений, у 3 пациентов с МАУ 50 г/л – снижение до 20 мг/л, у 5 пациентов с МАУ 100 мг/л – снижение до 50 мг/л, у 3 пациентов с МАУ 100 мг/л – снижение до 20 мг/л и у 2 пациентов с МАУ 50 мг/л – снижение до нормальных значений. Следует отметить, что нормальных значений уровня экскреции альбумина достигли 4 пациента (18%) при терапии Валсаторсом (валсартан) 80 мг и 8 пациентов (33%) при терапии Валсаторсом (валсартан) 160 мг в течение 12 нед [3, 10].

Одно из важных свойств Валсаторса (валсартана) которое изучалось в Российских и зарубежных исследованиях, это положительное влияние Валсаторса (валсартана) на сексуальную функцию мужчин и женщин с АГ. На фоне лечения валсартаном значимо увеличивалось число лиц с высокой удовлетворенностью сексуальной жизнью, и уменьшилась доля пациентов с относительной или крайней неудовлетворенностью. В Российском исследовании, в котором проводилось анкетирование 312 пациентов (56,9% мужчины, 43,1% женщины) о сексуальной функции до и после 12-недельного периода лечения. Были получены данные, что в течение 4 нед, до исследования 20% пациентов испытывали оргазм почти всегда или всегда, 22% – часто, 24% – иногда, 7% – изредка и 5% – почти никогда или никогда. В процессе лечения соотношение изменилось. До 33% увеличилась доля пациентов, испытывающих оргазм почти всегда или всегда ($p < 0,01$), и уменьшилась доля лиц, испытывающих его изредка – 2%, почти никогда или никогда – 2%, $p < 0,05$). Также в течение 4 нед, до исследования 22% пациентов не пытались совершить половой акт; 44% сообщили об 1–2 успешных сексуальных эпизодах. Через 12 нед лечения количество пациентов без сексуальной активности значимо уменьшилось до 16% ($p < 0,05$). Статистически значимо уменьшилась доля больных с 1–2 успешными попытками за последние 4 нед, и увеличился процент пациентов с 5–6 и 7–10 успешными попытками (с 7 до 20% и с 0 до 7% соответственно).

В целом 11% опрошенных пациентов были очень удовлетворены, 41% – относительно удовлетворены. О неудовлетворенности той или иной степени сообщили 29% пациентов. На фоне лечения статистически значимо увеличилось число лиц, охарактеризовавших удовлетворенность своей сексуальной

жизнью как «очень удовлетворен» (до 25%, $p < 0,01$). Статистически значимо уменьшилась доля пациентов с относительной или крайней неудовлетворенностью.

Благоприятный эффект валсартана на состояние сексуальной функции у мужчин и женщин с АГ может иметь несколько объяснений:

- прямой вазодилатирующий эффект;
- улучшение эндотелиальной функции;
- уменьшение ремоделирования микроциркуляторных сосудов;
- уменьшение содержания соединительной ткани в кавернозных телах;
- увеличение уровня тестостерона у мужчин;
- эффект метаболитов ангиотензина II (ангиотензин IV) на дофаминергическую систему, участвующую в регуляции полового поведения;
- общее улучшение качества жизни.

Сохранение и улучшение сексуальной функции может иметь благоприятные последствия в виде улучшения приверженности терапии и, следовательно, улучшения эффективности терапии и сердечно-сосудистого прогноза [6].

Помимо общепринятых показаний к назначению БРАТ₁ – АГ, ХСН, диабетическая нефропатия, на сегодняшний день изучаются перспективы их применения при остром ИМ, для профилактики АГ у людей с повышенным нормальным АД, а также при мерцательной аритмии. Если раньше БРАТ₁ использовали в случае непереносимости больными иАПФ, в настоящее время данный класс препаратов может использоваться в качестве средств первого ряда [1]. Так, накопленная доказательная база позволила впервые в 2007 г. Американскому управлению по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) с целью достижения целевых значений АД рекомендовать полнодозовую фиксированную комбинацию ирбесартана с гидрохлоротиазидом в качестве терапии первой линии не только больным с тяжелой АГ, но и всем пациентам с АГ 2 степени, и тем, кому потенциально потребуется назначение двух и более препаратов для достижения целевых цифр АД [2].

Валсартан + гидрохлоротиазид входит в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», что делает его препаратом выбора для длительной антигипертензивной терапии у пациентов различных возрастных категорий [3].

Таким образом, назначение валсартана, благодаря его уникальному профилю плеiotропности и переносимости, с выраженным органопротективным эффектом, с патогенетически обоснованным антигипертензивным действием, является залогом успешного лечения АГ и ХСН у больных любого возраста и с различными сопутствующими заболеваниями. Что, в конечном счете, в сочетании с высокой приверженностью пациентов к терапии приводит к улучшению сердечно-сосудистого прогноза.

Литература

1. Булдакова Н.Г. Антагонисты рецепторов ангиотензина в клинической практике. РМЖ. Кардиология. 2008; 16: 11: 1567–1571.
2. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в кардиологической практике: современный взгляд на проблему. РМЖ. 2008; 16: 11, 1604–1609.
3. Максимов М.Л., Дралова О.В., Ермолаева А.С. Нефропротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II. Опыт применения препарата валсартан в клинической практике. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010; 2: 49–53.
4. Тарасенко Е.В., Табакман А.В., Янчукова М.В. Антагонист рецепторов ангиотензина II Лориста в лечении гипертонической болезни. Новости медицины и фармации. Оригинальные исследования. 2010; 28–32.
5. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Блокатор ангиотензиновых рецепторов валсартан (Диован®) в клинической практике. РМЖ. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. 2005; 13: 14: 944–947.
6. Подзолков В.И., Булатов В.А., Вигдорчик А.В. от имени группы исследователей. Валсартан в повседневной клинической практике России: антигипертензивный эффект и влияние на сексуальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией. РМЖ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6 (2).
7. Трубицына Н.П., Каца Г.В., Гончаров Н.П. и др. Эндокринология. Эффективность блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией. Consilium Medicum. 2007; 9: 9: 61–64.
8. ESH-ESC. Guidelines for the management of hypertension. 2010.
9. Hiroya Narumi, Hiroyuki Takano, Satoshi Shindo, Miwa Fujita, Hiroshi Mizuma, Yoichi Kuwabara, Issei Komuro on behalf of the VART Investigators. Effects of valsartan and amlodipine on cardiorenal protection in Japanese hypertensive patients: the Valsartan Amlodipine Randomized Trial. Hypertension Research. 2011; 34: 62–69.
10. Smith D.G. et al. Markov modeling analysis of health and economic outcomes of therapy with valsartan versus amlodipine in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Journal Management Care Pharmacy. 2004; 10: 26–32.