

Эффективность валсартана на различных этапах сердечно-сосудистого континуума

Ю.А. Карпов, А.Т. Шубина

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важнейшую роль в развитии сердечно-сосудистого континуума – цепи последовательных изменений в сердечно-сосудистой системе, возникающих под действием факторов риска и приводящих к возникновению сердечно-сосудистых осложнений, хронической сердечной недостаточности и летальному исходу. Важнейшим условием предотвращения развития этих событий является блокада РААС. Блокатор рецепторов ангиотензина II валсартан за более чем 20-летний период применения в клинической практике убедительно продемонстрировал свою эффективность в улучшении прогноза на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. С позиций доказательной медицины валсартан не только является эффективным гипотензивным препаратом, снижая уровень артериального давления у больных артериальной гипертензией (АГ), но и оказывает благоприятное влияние на состояние органов-мишеней, уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ и улучшает выживаемость у больных с острым инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый континуум, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, блокаторы рецепторов ангиотензина II, валсартан.

В 1991 г. V. Dzau, E. Braunwald выдвинули концепцию сердечно-сосудистого континуума, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе: от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смертельного исхода [1].

Факторы риска (артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет (СД)) вызывают гиперактивацию нейрогуморальных систем, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Активация РААС, в свою очередь, приводит к возникновению дисфункции эндотелия, вазоконстрикции, развитию гипертрофии и фиброзных изменений миокарда и сосудистой стенки, активации процессов клеточной пролиферации, увеличению реабсорбции натрия и воды почками [2]. Структурные и функциональные изменения сосудистой стенки, вызванные активацией РААС, способствуют прогрессированию атеросклероза, развитию ишемической болезни сердца (ИБС). В последующем может возникнуть дестабилизация атеросклеротической бляшки и ее разрыв, что приводит к инфаркту миокарда (ИМ). Исходом ИМ является ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) с его вторичной дилатацией и систолической дисфункцией. Гипертрофия миокарда также сопровождается ремоделированием ЛЖ, нарушением его диастолической, а в дальнейшем и систолической функции. Итогом этих событий

становится ХСН, при которой, как и на начальных этапах сердечно-сосудистого континуума, отмечается хроническая гиперактивация РААС. Прогрессирование сердечной недостаточности приводит к смерти пациента – как непосредственно от декомпенсации ХСН, так и от связанных с ней жизнеугрожающих аритмий [3].

Таким образом, патофизиологическая роль РААС прослеживается на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, а АГ является основой для развития ССЗ. Именно поэтому важнейшим компонентом терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы является применение препаратов, блокирующих РААС, к которым в первую очередь относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [2, 3].

Механизмы воздействия БРА на состояние сердечно-сосудистой системы

Ключевой субстанцией, обеспечивающей воздействие РААС на сердечно-сосудистую систему, является ангиотензин II (АТII). Его образование в тканях поддерживается как посредством ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), так и минуя АПФ – с помощью других сериновых протеаз – химаз [4, 5].

Ангиотензин II активирует рецепторы двух типов. Рецепторы 1-го типа (АТ1-рецепторы) в большом количестве представлены в сосудах, сердце, головном мозге, почках, надпочечниках и нервных окончаниях. Активация АТ1-рецепторов вызывает вазоконстрикцию, увеличение продукции альдостерона и реабсорбции натрия и воды почками, активацию процессов роста и пролиферации клеток в сердце и артериальной сосудистой системе [2]. Кроме того, через воздействие на АТ1-рецепторы АТII увеличивает высвобождение катехоламинов из мозгово-

Отдел ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва.
Юрий Александрович Карпов – профессор, рук. отдела.

Анна Тимофеевна Шубина – канд. мед. наук, науч. сотр.
Контактная информация: Шубина Анна Тимофеевна, s_anna@list.ru

го слоя надпочечников и нервных окончаний и приводит к активации симпатoadреналовой системы [2]. Результатом этих процессов является повышение уровня артериального давления (АД), увеличение пред- и постнагрузки на миокард. Кроме того, стимуляция АТ1-рецепторов сопровождается усилением окислительного стресса, что приводит к дисфункции эндотелия, активации процессов воспаления, тромбообразования, фиброза, пролиферации гладкомышечных клеток, продукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса и в результате – к формированию атеросклеротической бляшки, ее росту, а в дальнейшем – к ее дестабилизации, разрыву и возникновению острых сосудистых осложнений, связанных с атеротромбозом [6].

Рецепторы 2-го типа (АТ2-рецепторы) экспрессируются в организме человека преимущественно в период внутриутробного развития, а в постнатальном периоде их численность уменьшается, и они сохраняются лишь в небольшом количестве в почках, надпочечниках, сердце, головном мозге и органах репродуктивной системы [2]. Их стимуляция, напротив, в отличие от эффектов активации рецепторов 1-го типа ингибирует рост и дифференциацию клеток, процессы апоптоза, приводит к вазодилатации, улучшает функциональное состояние и предотвращает развитие постинфарктного ремоделирования миокарда [2, 7].

Блокаторы рецепторов ангиотензина обладают большим сродством к рецепторам АТII 1-го типа. Блокирование ими АТ1-рецепторов приводит к вазодилатации, снижению периферического сосудистого сопротивления, уровня АД, уменьшению пред- и постнагрузки на миокард [2, 3]. Благоприятное влияние БРА на сердечно-сосудистую систему связано не только с вазодилатацией и снижением уровня АД: в ряде исследований было продемонстрировано благоприятное воздействие БРА на состояние сосудистой стенки и миокарда даже в отсутствие значимых изменений уровня АД [6, 8–10]. Благодаря селективному взаимодействию БРА с АТ1-рецепторами влияние АТII на АТ2-рецепторы сохраняется, что обеспечивает дополнительный вазодилатирующий и антипролиферативный эффект [2, 3].

Блокаторы рецепторов ангиотензина в отличие от ИАПФ не увеличивают продукцию брадикинина, с которым связывают такие характерные для ИАПФ побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек [11]. Селективность воздействия БРА обеспечивает лучшую переносимость БРА по сравнению с ИАПФ. Частота побочных эффектов при лечении БРА такая же, как при назначении плацебо [3]. Кроме того, БРА блокируют действие АТII на АТ1-рецепторы независимо от того, каким путем был образован АТII: с помощью АПФ или других ферментных систем [2]. Таким образом, воздействие БРА на РААС является более полным в сравнении с ИАПФ, что обеспечивает отсутствие у БРА синдрома “ускользания” антигипертензивного эффекта, характерного для ИАПФ при длительном применении [3, 12].

Таким образом, БРА представляют собой современную группу антигипертензивных препаратов, эффективно блокирующих неблагоприятные воздействия РААС на сердечно-сосудистую систему и характеризующихся лучшей в сравнении с ИАПФ переносимостью [13, 14].

Особенности фармакокинетики валсартана

Одним из наиболее изученных представителей класса БРА является валсартан. Препарат характеризуется высокой селективностью к АТ1-рецепторам: по некоторым данным, его сродство к АТ1-рецепторам превышает сродство к АТ2-рецепторам в 30 000 раз [15].

Валсартан – неконкурентный антагонист АТ1-рецепторов: он связывается с рецепторами необратимо и не может быть вытеснен из этой связи избытком ангиотензина [2]. Валсартан является фармакологически активным веществом, а не пролекарством, как большинство БРА, благодаря чему его действие не зависит от состояния функции печени [16]. Препарат достаточно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и сохраняет антигипертензивный эффект в течение 24 ч [15, 17]. Валсартан выводится из организма преимущественно в неизменном виде: 30% – с мочой, 70% – с желчью, в печени метаболизируется лишь незначительная часть валсартана (8–10%), причем без участия системы цитохрома Р450, что сводит к минимуму нежелательные взаимодействия валсартана с другими лекарствами [17–19]. Плавное развитие максимального эффекта валсартана (пик концентрации в плазме достигается через 4–6 ч) объясняет отсутствие так называемой “гипотензии первой дозы” после первого приема лекарства. Период полувыведения препарата составляет примерно 9 ч [17]. Высокая прочность связи валсартана с АТ1-рецепторами и длительный период полувыведения обуславливают стабильный гипотензивный эффект в течение 1 сут при однократном приеме [15, 17].

Эффективность валсартана в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы была подтверждена во множестве исследований, в том числе в крупных многоцентровых исследованиях.

Антигипертензивная эффективность валсартана

Блокаторы рецепторов ангиотензина являются одним из классов препаратов, рекомендованных в качестве лекарственных препаратов первого ряда в лечении АГ [20, 21]. В клинической практике в качестве антигипертензивного препарата валсартан применяется с 1996 г.: тогда впервые было отмечено, что гипотензивный эффект валсартана в дозе 80 мг/сут не уступает эффекту эналаприла в дозе 20 мг/сут. Но при этом валсартан отличается лучшей переносимостью, реже вызывает сухой кашель [13, 14]. По данным J.M. Mallion et al., частота сухого кашля в группе терапии валсартаном была в 3 раза меньше, чем в группе эналаприла [14].

Блокаторы рецепторов ангиотензина эффективны в лечении АГ как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Наиболее рациональными являются комбинации БРА с диуретиками и антагонистами кальция [21]. Синергизм действия препаратов разных классов способствует не только более выраженному снижению АД, но и уменьшению числа нежелательных реакций [21]. Так, назначение диуретиков приводит к активации РААС [2, 22]. Блокаторы рецепторов ангиотензина блокируют этот нежелательный эффект и потенцируют действие диуретиков, увеличивая экскрецию натрия почками. Комбинированное назначение диуретиков и БРА предотвращает такие нежелательные метаболические эффекты диуретиков, как гипокалиемия, гиперурикемия и нарушение углеводного обмена [2, 22].

В исследовании D.A. Calhoun et al. у пациентов с АГ 3-й степени монотерапия валсартаном в дозе 320 мг/сут через 6 нед лечения привела к достижению целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у 27,2% пациентов, а в группе комбинированной терапии валсартаном 320 мг и гидрохлоротиазидом 25 мг – у 48,2% пациентов ($p < 0,0001$). При этом частота развития нежелательных явлений в группах лечения значимо не различалась [23].

Монотерапия валсартаном менее эффективна у представителей негроидной расы и у лиц пожилого возраста [24]. В клиническом исследовании с участием 304 пациентов с АГ 1-й и 2-й степени на фоне монотерапии валсартаном в дозах 160 и 320 мг/сут уровень систолического/диастолического АД (САД/ДАД) у лиц старше 65 лет снизился на 2,8/1,8 и 4,5/2,1 мм рт. ст. соответственно, тогда как у лиц младше 65 лет – на 6,5/4,2 и 7,5/4,7 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Вместе с тем применение комбинированной терапии валсартаном 320 мг и гидрохлоротиазидом 12,5 мг позволило преодолеть различия в эффективности гипотензивной терапии, связанные с возрастом: у лиц старше 65 лет уровень АД снизился на 17/9 мм рт. ст., а у лиц младше 65 лет – на 14/9 мм рт. ст. (различия были статистически незначимыми) [24]. При этом комбинированная терапия валсартаном в сочетании с низкими дозами гидрохлоротиазида (до 25 мг) не влияет на показатели углеводного и липидного обмена, что подтверждает ее безопасность [25].

Таким образом, в многочисленных клинических исследованиях валсартан доказал свою эффективность в качестве антигипертензивного препарата. Доза валсартана при лечении АГ составляет 80–320 мг/сут. Валсартан может назначаться как в качестве монотерапии, так и совместно с другими антигипертензивными препаратами, в частности с диуретиками и антагонистами кальция [21].

Наряду со снижением уровня АД валсартан обладает рядом дополнительных благоприятных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы, не всегда напрямую связанных со снижением АД: препарат оказывает благоприятное воздействие на состояние всех органов-мишеней

(миокард, сосудистую стенку, почки) и показатели углеводного обмена. В европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии БРА рекомендованы в качестве препаратов первого выбора у больных с гипертрофией ЛЖ, ИМ в анамнезе, ХСН, микроальбуминурией/протеинурией и нарушением фильтрационной функции почек, а также у больных с СД и метаболическим синдромом [21].

Ангиопротективные эффекты валсартана

Результаты клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали благоприятное влияние валсартана на состояние сосудистой стенки [6, 26–30].

Терапия валсартаном сопровождалась снижением центрального АД и скорости пульсовой волны – показателей, отражающих жесткость сосудистой стенки и ассоциированных с риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [26, 27]. По снижению сосудистой жесткости валсартан продемонстрировал преимущество перед терапией амлодипином, ранее доказавшим свои ангиопротективные свойства. Скорость пульсовой волны на фоне лечения валсартаном в дозе 160 мг/сут снизилась на $228,87 \pm 60,41$ против $99,35 \pm 35,57$ см/с в группе лечения амлодипином 10 мг/сут и $152,49 \pm 49,25$ см/с в группе комбинированной терапии этими же препаратами в меньших дозах – валсартаном 80 мг/сут и амлодипином 5 мг/сут ($p < 0,01$) [27].

Ангиотензин II играет важную роль в развитии атеросклероза. Блокада AT1-рецепторов способствует уменьшению окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, торможению процессов воспаления, фиброза, что способствует стабилизации атеросклеротической бляшки и замедляет прогрессирование атеросклероза [6]. Валсартан увеличивает продукцию оксида азота и оказывает протективное воздействие на клетки эндотелия сосудов [28].

R. Ramadan et al. изучили динамику выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий на фоне приема валсартана в дозе 320 мг в течение 2-летнего периода наблюдения [6]. В исследование было включено 120 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст 60 ± 9 лет). У 7% от числа пациентов, включенных в исследование, был СД и у 12% – сопутствующая ИБС. При этом на момент включения в исследование пациенты уже должны были иметь уровень АД не выше 140/90 мм рт. ст., благоприятные показатели липидного спектра крови (уровень холестерина липопротеидов низкой плотности не выше 160 мг/дл для всех и не выше 130 мг/дл для больных с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях). Доза статинов должна была быть стабильной на протяжении всего периода исследования, назначение ИАПФ и других БРА за 3 мес до включения в исследование и в течение всего периода наблюдения не допускалось. Терапия другими гипотензивными препаратами и ацетилсалициловой кислотой могла быть продолжена. За период наблюдения динамика уровня АД в группе валсартана и в группе плацебо значимо не различалась. Вместе с тем в группе вал-

сартана отмечалось уменьшение атеросклеротических изменений сонных артерий: по данным магнитно-резонансной томографии, площадь поперечного сечения стенки на уровне луковицы сонной артерии уменьшилась на 6,7 мм² (95% доверительный интервал (ДИ) –11,6 ... –1,9 мм²), средняя толщина стенок сонных артерий – на 0,18 мм (95% ДИ –0,30 ... –0,06 мм), толщина атеросклеротических бляшек – на 0,35 мм (95% ДИ –0,63 ... –0,08 мм), чего не отмечалось в группе плацебо, межгрупповые различия были статистически значимы ($p = 0,01$) [6].

В исследовании ValPREST (Valsartan for Prevention of Restenosis after Stenting of Type B2/C lesions trial) было выявлено, что применение валсартана у больных ИБС, перенесших стентирование по поводу острого коронарного синдрома, приводит к значимому снижению частоты рестенозов стента в сравнении с плацебо (19,2 и 38,6% соответственно; $p < 0,005$) [29]. В группе валсартана реже требовалось выполнение повторного стентирования (12,1 и 28,7% соответственно; $p < 0,005$). В исследовании VALVACE (VALsartan Versus ACE inhibition after bare metal stent implantation) установлено, что валсартан более эффективен, чем ИАПФ, в предотвращении рестеноза стента [30]. В течение 6 мес наблюдения указанное осложнение развилось у 34% пациентов, принимавших ИАПФ, и только у 19,5% больных, получавших валсартан ($p < 0,005$).

Нефропротективные эффекты валсартана

Важным компонентом воздействия на сердечно-сосудистый континуум является нефропротективный эффект валсартана. В исследовании MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) сравнивали влияние валсартана и амлодипина на выраженность микроальбуминурии у пациентов с СД [10]. Пациентов с СД 2-го типа и микроальбуминурией ($n = 332$) рандомизировали в группы приема валсартана 80 мг/сут или амлодипина 5 мг/сут, лечение продолжалось 24 нед. По прошествии этого времени повышенная экскреция альбумина с мочой отмечалась у 92% больных группы амлодипина и только у 56% больных группы валсартана ($p < 0,001$). В группе валсартана у статистически достоверно большего числа пациентов, чем в группе амлодипина, была достигнута нормаальбуминурия (у 29,9 и 14,5% соответственно; $p = 0,001$). При этом степень снижения АД в обеих группах была сопоставима (на 11,2/6,6 мм рт. ст. в группе валсартана и на 11,1/6,5 мм рт. ст. в группе амлодипина). Таким образом, нефропротективные свойства валсартана не были связаны с его гипотензивным эффектом. Наличие нефропротективных свойств позволяет особенно рекомендовать назначение валсартана больным АГ с хронической болезнью почек, у которых ИАПФ и БРА должны быть препаратами первого выбора или основным компонентом комбинированного лечения, а также пациентам с СД и альбуминурией (>30 мг/г) для снижения риска прогрессирования диабетической нефропатии [21, 31, 32].

Валсартан и гипертрофия ЛЖ

Влияние валсартана на гипертрофию ЛЖ было показано в ряде исследований. Так, N. Kucukler et al. продемонстрировали, что лечение валсартаном в дозе 80–160 мг/сут на протяжении 6 мес приводило к статистически значимому снижению индекса массы миокарда ЛЖ у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ (со 135 ± 15 до 114 ± 14 г/м²; $p < 0,001$) [8]. Применение валсартана статистически значимо снижало индекс массы миокарда ЛЖ и у пациентов с СД, имеющих гипертрофию ЛЖ (со $126,5 \pm 27,8$ до $119,0 \pm 23,5$ г/м²; $p < 0,01$) [9]. Отмечалось, что регресс гипертрофии ЛЖ на фоне приема валсартана не зависел от снижения системного АД [8, 9]. Блокаторы рецепторов ангиотензина наряду с ИАПФ рекомендованы Европейским обществом кардиологов в качестве препаратов первого выбора в лечении больных АГ с гипертрофией ЛЖ [21].

Постинфарктное ремоделирование ЛЖ и ХСН

Понятие ремоделирования ЛЖ подразумевает изменение его размеров, формы и снижение систолической функции. Блокада РААС является важнейшей стратегией лечения больных с нарушением систолической функции ЛЖ после ИМ или в результате неишемической кардиопатии, обеспечивая сбалансированное снижение пред- и постнагрузки на миокард [2].

У пациентов с ИМ назначение валсартана в раннем постинфарктном периоде предотвращало повторные сердечно-сосудистые события и развитие ремоделирования ЛЖ. По результатам исследования VALIANT (VALsartan In Acute Myocardial Infarction Trial), в которое было включено 14 703 больных с острым ИМ давностью от 12 ч до 10 сут, назначение валсартана (с титрованием дозы до 160 мг 2 раза в сутки) было так же эффективно, как и назначение каптоприла (с титрованием дозы до 50 мг 3 раза в сутки), в снижении смертности от всех причин (первичная конечная точка) (относительный риск (ОР) 1,00; 97,5% ДИ 0,90–1,11; $p = 0,98$), а также частоты развития повторного ИМ, госпитализации по поводу ХСН, остановки сердца с успешной реанимацией и инсульта (вторичные конечные точки). При этом комбинация валсартана и каптоприла не имела преимуществ в сравнении с монотерапией одним из препаратов [33]. Результаты исследования VALIANT продемонстрировали эффективность валсартана в увеличении выживаемости больных с острым ИМ, тогда как терапия другим БРА, лозартаном, по данным исследования OPTIMAAL (Optimal Trial In Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan), была менее эффективна, чем терапия каптоприлом [34]. Согласно рекомендациям по лечению острого коронарного синдрома, терапия блокаторами РААС рекомендуется во всех случаях острого ИМ при отсутствии противопоказаний (класс рекомендаций IIa), а особенно – больным с сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией ЛЖ, СД и передним ИМ (класс I) [35, 36]. При

этом из группы БРА только валсартан рекомендован к применению при остром ИМ в качестве альтернативы ИАПФ (класс I) [35, 36]. Первая доза валсартана при остром ИМ составляет 20 мг, в последующем рекомендовано титрование дозы до 160 мг 2 раза в сутки [35, 36].

В многоцентровом двойном слепом исследовании Val-HEFT (Valsartan Heart Failure Trial) изучали эффективность валсартана у пациентов с ХСН [37]. В это исследование был включен довольно тяжелый контингент пациентов – со II–IV функциональным классом ХСН по NYHA и фракцией выброса менее 40%. В дополнение к стандартной терапии ХСН (ИАПФ, диуретики, β-блокаторы, дигоксин) пациентам назначали валсартан или плацебо, дозу валсартана титровали от 40 до 160 мг дважды в сутки. Первичная конечная точка была комбинированной и включала в себя общую смертность, госпитализацию по поводу ХСН, остановку сердца с успешными реанимационными мероприятиями, необходимость внутривенного введения диуретиков или дигоксина. Валсартан способствовал статистически достоверному снижению риска событий первичной конечной точки (ОР 0,87; 95% ДИ 0,77–0,97; $p = 0,009$), хотя и не превосходил стандартную терапию по влиянию на общую смертность. Кроме того, отмечалось значимое уменьшение функционального класса сердечной недостаточности, увеличение фракции выброса ЛЖ и качества жизни пациентов в группе терапии валсартаном в сравнении с показателями группы плацебо ($p < 0,01$) [37].

Блокаторы рецепторов ангиотензина рекомендованы Европейским обществом кардиологов в качестве базисной терапии больных с ХСН со сниженной фракцией выброса с целью снижения сердечно-сосудистой смертности и числа госпитализаций по поводу ХСН, особенно больным с непереносимостью ИАПФ [38]. Начальная доза валсартана для лечения больных с ХСН составляет 40 мг дважды в день, в дальнейшем рекомендовано постепенное титрование до дозы 160 мг 2 раза в день [38].

Влияние валсартана на риск ССО и возникновение СД у больных АГ

В 2004 г. завершилось одно из крупнейших клинических исследований по изучению влияния сартанов на прогноз у больных с АГ – исследование VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [39]. В исследовании приняло участие 15 245 пациентов из 31 страны. Результаты исследования VALUE продемонстрировали, что у больных АГ 2–3-й степени терапия валсартаном на протяжении в среднем 3,2 года была так же эффективна, как и терапия амлодипином, в снижении числа событий первичной конечной точки, которая в данном исследовании определялась как комбинированный показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности, включавший внезапную сердечную смерть, смерть от ХСН, развитие ИМ, формирование ХСН в период исследования, смерть во время транслюминальной ангиопластики или аортокоронарного

шунтирования. Вместе с тем риск развития ИМ был на 19% ниже в группе амлодипина ($p = 0,02$). Доза валсартана в исследовании VALUE составляла 80–160 мг/сут, доза амлодипина – 5–10 мг/сут, при необходимости для достижения целевого уровня АД к лечению присоединяли гидрохлортиазид 12,5–25,0 мг/сут, а в дальнейшем при необходимости допускалось назначение дополнительных гипотензивных препаратов, за исключением других БРА, антагонистов кальция или ИАПФ [39]. В группах терапии валсартаном и амлодипином отмечались различия в снижении уровня АД, особенно в 1-й год наблюдения: в группе терапии валсартаном уровень АД снизился на 15,2/8,2 мм рт. ст., тогда как в группе лечения амлодипином – на 17,3/9,9 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Эти различия могли повлиять на риск развития ССО в группе терапии валсартаном [2, 39].

Наряду со снижением риска ССО терапия валсартаном сопровождалась уменьшением числа случаев впервые выявленного СД. Новые случаи СД наблюдались на 23% реже в группе терапии валсартаном в сравнении с группой амлодипина ($p < 0,001$) [39]. По данным исследования NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), в котором участвовало 9306 пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и патологией сердечно-сосудистой системы, терапия валсартаном в сравнении с плацебо на протяжении 5 лет привела к снижению риска развития новых случаев СД на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,80–0,92; $p < 0,001$) [40]. Результаты этих крупных проспективных клинических исследований продемонстрировали, что применение валсартана позволяет существенно замедлить или предотвратить развитие СД у лиц с ССЗ.

Таким образом, имеется обширная доказательная база эффективности валсартана в терапии ССЗ. Валсартан в отличие от лозартана (первого представителя группы БРА) продемонстрировал высокую эффективность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума – как у больных с АГ, так и у больных с сопутствующими ССЗ, такими как ИБС, перенесенный ИМ, ХСН, и может являться основой лечения АГ. В то же время использование лозартана не продемонстрировало преимуществ перед ИАПФ в лечении ИБС и ХСН [41, 42]. В отличие от ИАПФ валсартан сохраняет свою эффективность при длительном применении и не вызывает сухого кашля и ангионевротического отека, а его хорошая переносимость является одним из факторов, способствующих повышению приверженности пациентов к лечению. Терапия валсартаном позволяет не только достичь снижения уровня АД, но и снизить риск возникновения ССО и улучшить прогноз жизни больных с ССЗ.

Список литературы

1. Dzaug V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121(4 Pt 1): 1244–1262.
2. Abraham H.M., White C.M., White W.B. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management

- of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf* 2015; 38(1): 33–54.
3. Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е. Эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина на разных этапах сердечно-сосудистого континуума – фокус на валсартан. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2012; 1: 27–31.
 4. Urata H., Boehm K.D., Philip A., Kinoshita A., Gabrovsek J., Bumpus F.M., Husain A. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993; 91(4): 1269–1281.
 5. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обоснование нового направления терапии в современной кардиологии. *Русский медицинский журнал* 2000; 5: 214–217.
 6. Ramadan R., Dhawan S.S., Binongo J.N., Alkholder A., Jones D.P., Oshinski J.N., Quyyumi A.A. Effect of angiotensin II type I receptor blockade with valsartan on carotid artery atherosclerosis: a double blind randomized clinical trial comparing valsartan and placebo (EFFERVESCENT). *Am Heart J* 2016; 174: 68–79.
 7. Lauer D., Slavic S., Sommerfeld M., Thöne-Reineke C., Sharkovska Y., Hallberg A., Dahlöf B., Kintscher U., Unger T., Steckelings U.M., Kaschina E. Angiotensin type 2 receptor stimulation ameliorates left ventricular fibrosis and dysfunction via regulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1/matrix metalloproteinase 9 axis and transforming growth factor β 1 in the rat heart. *Hypertension* 2014; 63(3): 60–67.
 8. Kucukler N., Kurt I.H., Topaloglu C., Gurbuz S., Yalcin F. The effect of valsartan on left ventricular myocardial functions in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2012; 13(3): 181–186.
 9. Suzuki K., Kato K., Soda S., Kamimura T., Aizawa Y. The effect of valsartan on regression of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(3): 195–199.
 10. Viberti G., Wheelton N.M., MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106(6): 672–678.
 11. Nussberger J., Cugno M., Cicardi M. Bradykinin – mediated angioedema. *N Engl J Med* 2002; 347(8): 621–622.
 12. Lucius R., Gallinat S., Busche S., Rosenstiel P., Unger T. Beyond blood pressure: new roles for angiotensin II. *Cell Mol Life Sci* 1999; 56(11–12): 1008–1019.
 13. Holwerda N.J., Fogari R., Angeli P., Porcellati C., Hereng C., Oddou-Stock P., Heath R., Bodin F. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J Hypertens* 1996; 14(9): 1147–1151.
 14. Mallion J.M., Boutelant S., Chabaux P., Bague J.P., Muller M., Meilenbrock S., Heath R., Bodin F. Valsartan, a new angiotensin II antagonist; blood pressure reduction in essential hypertension compared with an angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril. *Blood Press Monit* 1997; 2(4): 179–184.
 15. McInnes G.T. Angiotensin II antagonism in clinical practice: experience with valsartan. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(Suppl. 1): S29–S32; discussion S41–S43.
 16. Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Дралова О.В. Когда назначать валсартан? Применение блокатора рецепторов ангиотензина валсартана в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия* 2013; 19(5): 459–463.
 17. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Блокатор ангиотензиновых рецепторов валсартан (Диован®) в клинической практике. *Русский медицинский журнал* 2005; 14: 944с
 18. Taavitsainen P., Kiukaanniemi K., Pelkonen O. In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(2): 135–140.
 19. Nakashima A., Kawashita H., Masuda N., Saxer C., Niina M., Nagae Y., Iwasaki K. Identification of cytochrome P450 forms involved in the 4-hydroxylation of valsartan, a potent and specific angiotensin II receptor antagonist, in human liver microsomes. *Xenobiotica* 2005; 35(6): 589–602.
 20. Lithell H., Hansson L., Skoog I., Elmfeldt D., Hofman A., Olofsson B., Trenkwalder P., Zanchetti A.; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21(5): 875–886.
 21. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T, Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirtes P.A., Sleight P., Veigamma M., Waebel B., Zannad F.; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014; 23(1): 3–16.
 22. Sica D.A., Carter B., Cushman W., Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(9): 639–643.
 23. Calhoun D.A., Glazer R.D., Pettyjohn F.S., Coenen P.D., Zhao Y., Grosso A. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan/hydrochlorothiazide in the initial treatment of severe hypertension. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(8): 2303–2311.
 24. Izzo J.L. Jr., Jia Y., Zappe D.H. Influence of age and race on 24-hour ambulatory blood pressure responses to valsartan, hydrochlorothiazide, and their combination: implications for clinical practice. *J Clin Hypertens* 2017; 19(2): 143–150.
 25. Zappe D.H., Sowers J.R., Hsueh W.A., Haffner S.M., Deedwania P.C., Fonseca V.A., Keeling L., Sica D.A. Metabolic and antihypertensive effects of combined angiotensin receptor blocker and diuretic therapy in prediabetic hypertensive patients with the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(12): 894–903.
 26. Teong H.H., Chin A.M., Sule A.A., Tay J.C. Effect of angiotensin receptor blockade on central aortic systolic blood pressure in hypertensive Asians measured using radial tonometry: an open prospective cohort study. *Singapore Med J* 2016; 57(7): 384–389.
 27. Shi R., Liu K., Shi D., Liu Q., Chen X. Effects of amlodipine and valsartan on blood pressure variability and pulse wave velocity in hypertensive patients. *Am J Med Sci* 2017; 353(1): 6–11.
 28. Zhao Y., Wang L., He S., Wang X., Shi W. Nitric oxide synthesis-promoting effects of valsartan in human umbilical vein endothelial cells via the Akt/adenosine monophosphate-activated protein kinase/endothelial nitric oxide synthase pathway. *Bosn J Basic Med Sci* 2017; 17(2): 132–137.
 29. Peters S., Götting B., Trümmel M., Rust H., Brattström A. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the VAL-PREST trial. *J Invasive Cardiol* 2001; 13(2): 93–97.
 30. Peters S., Trümmel M., Meyners W., Koehler B., Westermann K. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation – results of the VALVACE trial. *Int J Cardiol* 2005; 98(2): 331–335.
 31. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал* 2014; 8(112): 7–37.
 32. Nelson R.G., Tuttle K.R., Bilous R.W., Gonzalez-Campoy J.M., Mauer M., Molitch M.E., Sharma K., Fradkin J.E., Narva A.S., Wilt T.J., Ishani A., Rector T.S., Slinin Y., Fitzgerald P., Carlyle M., Rocco M.V., Berns J.S., Nally J.V. Jr., Kramer H., Choi M.J., Willis K., Howell E., Cheung M., Slifer S.; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5): 850–886.
 33. McMurray J., Solomon S., Pieper K., Reed S., Rouleau J., Velazquez E., White H., Howlett J., Swedberg K., Maggioni A., Køber L., Van de Werf F., Califf R., Pfeffer M. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(4): 726–733.
 34. Dickstein K., Kekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan captopril on mortality morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the

- OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360(9335): 752–760.
35. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы: Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. М., 2015; 104с.
 36. Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blömstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., van 't Hof A., Widimsky P., Zahger D. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569–2619.
 37. 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; 345(23): 1667–1675.
 38. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association(HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(8): 891–975.
 39. Julius S., Kjeldsen S.E., Brunner H., Hansson L., Platt F., Ekman S., Laragh J.H., McInnes G., Schork A.M., Smith B., Weber M., Zanchetti A. VALUE trial: long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003; 16(7): 544–548.
 40. McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M., Bethel M.A., Holzhauser B., Hua T.A., Belenkov Y., Boolell M., Buse J.B., Buckley B.M., Chacra A.R., Chiang F.T., Charbonnel B., Chow C.C., Davies M.J., Deedwania P., Diem P., Einhorn D., Fonseca V., Fulcher G.R., Gaciong Z., Gaztambide S., Giles T., Horton E., Ilkova H., Jenssen T., Kahn S.E., Krum H., Laakso M., Leiter L.A., Levitt N.S., Mareev V., Martinez F., Masson C., Mazzone T., Meaney E., Nesto R., Pan C., Prager R., Raptis S.A., Rutten G.E., Sandstroem H., Schaper F., Scheen A., Schmitz O., Sinay I., Soska V., Stender S., Tamás G., Tognoni G., Tuomilehto J., Villamil A.S., Vozár J., Califf R.M. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362(16): 1477–1490.
 41. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H., Remuzzi G., Snapinn S.M., Zhang Z., Shahinfar S.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861–869.
 42. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R., Martinez F.A., Dickstein K., Camm A.J., Konstam M.A., Riegger G., Klingler G.H., Neaton J., Sharma D., Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355(9215): 1582–1587. ●



Валз

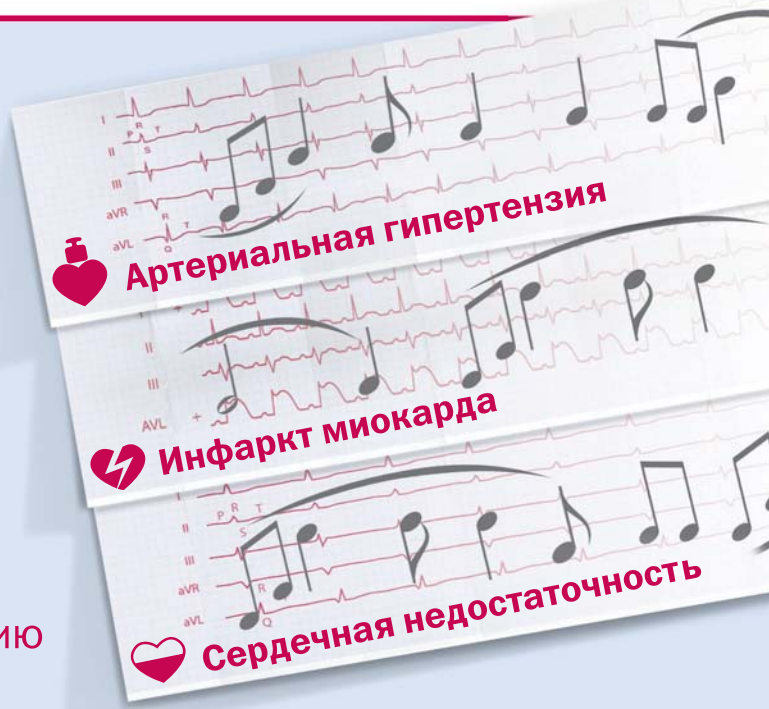
валсартан



Валз Н

валсартан/гидрохлоротиазид

- **Длительный и стабильный антигипертензивный эффект**^{1,2}
- **Высокая эффективность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума**^{1,3,4,5}
- **Переносимость, сравнимая с плацебо**^{6,7}
- **Лучшая приверженность к лечению среди всех классов АГП***⁸



УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ^{1,2,3,4}



* справедливо для класса БРА в сравнении с другими классами АГП

1. Julius S et al. // Lancet 2004; 363(9426):2022-2031. 2. Hermida RC et al. // Clin Ther 2006 Jan; 30(1):108-20. 3. Pfeffer MA et al. // N Engl J Med 2003; 349:1893-1906. 4. Cohn JN et al. // N Engl J Med 2001; 345:1667-1675. 5. Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е. // Атмосфера. Новости кардиологии 2012; 2:27-31. 6. McInnes GT. // J Cardiovasc Pharmacol 1999; 33S:29-32. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Валз. 8. Mancía G et al. // J Hypertens 2011; 29:1012-18.

Валз. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Регистрационный номер: ЛП-003332. **Торговое название препарата:** Валз. МНН: валсартан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. **Показания к применению.** Взрослые • Артериальная гипертензия. • Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA у пациентов, получающих стандартную терапию одним или несколькими препаратами из следующих фармакотерапевтических групп: диуретиками, сердечными гликозидами, а также ингибиторами АПФ или бета-адреноблокаторами. Применение каждого из перечисленных препаратов не является обязательным. • Для повышения выживаемости пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики. **Дети и подростки** Артериальная гипертензия у детей и подростков от 6 до 18 лет. **Противопоказания** • Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. • Тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлда-Пью), билиарный цирроз и холестаз. • Беременность, период кормления грудью. • Возраст до 6 лет — по показанию артериальная гипертензия, до 18 лет — по другим показаниям (эффективность и безопасность применения не установлены). • Одновременный прием с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²). • Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция [препарат содержит лактозы моногидрат]. **Способ применения и дозы [Полная информация — см. инструкцию по применению]** Внутрь, не разжевывая, независимо от времени приема пищи, запивая водой. **Побочное действие [Полная информация — см. инструкцию по применению]** В контролируемых клинических исследованиях валсартана у взрослых пациентов и пациентов в возрасте от 6 до 18 лет частота НЯ была сравнима с плацебо. Пациенты, получающие валсартан после перенесенного острого инфаркта миокарда и/или при ХСН: часто — головокружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, нарушение функции почек. **Срок годности:** 2 года.

Условия отпуска: Отпускается по рецепту.

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Валз Н. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Регистрационный номер: ЛП-003083. **Торговое название препарата:** Валз Н. МНН: валсартан + гидрохлоротиазид. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик). **Показания к применению** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания** • Повышенная чувствительность к валсартану, гидрохлоротиазиду и к другим производным сульфонида или любому другому компоненту препарата. • Беременность и планированная беременность, период грудного вскармливания. • Тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлда-Пью), билиарный цирроз печени и холестаз. • Анурия, тяжелые нарушения функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²). • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата у данной категории пациентов до настоящего времени не установлены). • Рефрактерная гипокальциемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия. • Одновременное применение с алискиреном или алискиреносодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²). • Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция [препарат содержит лактозы моногидрат]. **Способ применения и дозы [Полная информация — см. инструкцию по применению]** Перед началом терапии препаратом Валз Н необходимо скорректировать водно-электролитные нарушения (смотри разделы «С осторожностью» и «Особые указания»). Внутрь, не разжевывая, независимо от времени приема пищи, запивая водой. **Побочное действие [Полная информация — см. инструкцию по применению]** На фоне терапии препаратом Валз Н: часто — головная боль. НЯ, отмечавшиеся на фоне приема каждого из компонентов в отдельности: Гидрохлоротиазид: очень часто — повышение концентрации липидов в плазме крови (особенно на фоне высоких доз гидрохлоротиазида), часто — гипонатриемия и гиперурикемия, ортостатическая гипотензия [может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обезбаливающих средств], снижение аппетита, умеренно выраженная тошнота, рвота, крапивница и другие виды кожной сыпи, импотенция. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** Отпускается по рецепту.

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.



За дополнительной информацией обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, 35, БЦ «Wall Street».

Тел.: +7 (495) 644-22-34. Факс: +7 (495) 644-22-35. E-mail: info@teva.ru, www.teva.ru.

VALZ-RU-00010-DOK-PHARM-06102018

Реклама