

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

Ю.В. Свиричев, Н.Э. Звартау

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

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

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

Резюме

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

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

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

Y.V. Sviryaev, N.E. Zvartau

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Краткая фармакологическая характеристика и механизмы органопротективного действия

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

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

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

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

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

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

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

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

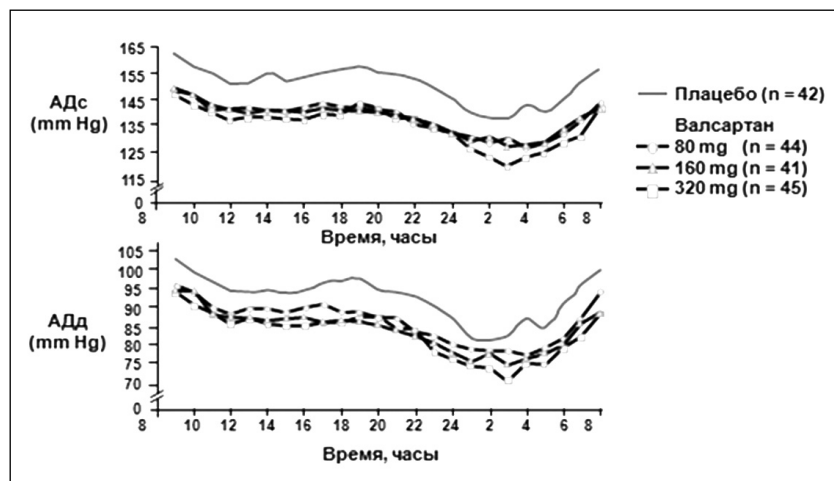
ного и антиатеросклеротического действия, а также восстановления эндотелиальной функции.

Клиническое применение валсартана

Артериальная гипертензия

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

Рисунок 1. Влияние валсартана на артериальное давление в течение суток



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

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

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

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

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

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



СОВЕРШЕННЫЙ КОНТРОЛЬ – БЕЗУПРЕЧНОЕ
ИСПОЛНЕНИЕ!

Вальсакор®
валсартан

Вальсакор® Н 80
валсартан/гидрохлоротиазид

Вальсакор® Н 160
валсартан/гидрохлоротиазид

Вальсакор® НД 160
валсартан/гидрохлоротиазид

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

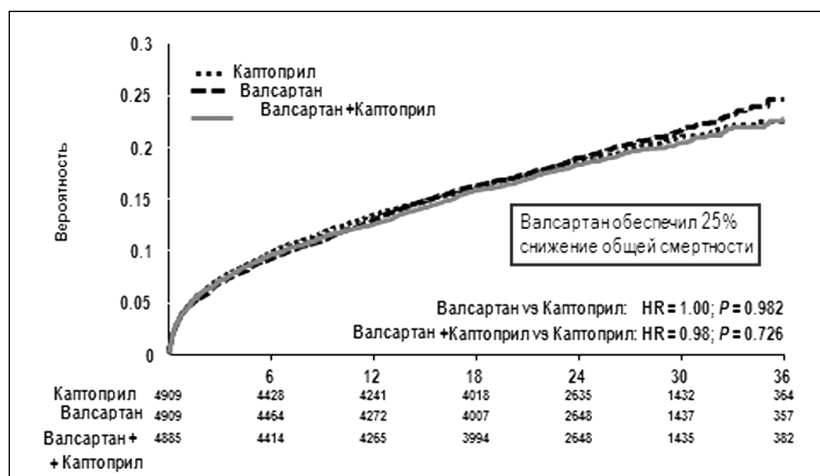
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

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



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

Рисунок 2. Влияние валсартана на конечные точки в исследовании VALIANT



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

Применение после инфаркта миокарда

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

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

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

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

Хроническая сердечная недостаточность

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

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

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

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

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

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

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

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

Литература

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

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

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