

Когда назначать валсартан?

Применение блокатора рецепторов ангиотензина валсартана в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний

М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, О.В. Дралова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Максимов М.Л. — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, профессор кафедры фармакологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова); Ермолаева А.С. — аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; Дралова О.В. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Контактная информация: ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru (Максимов Максим Леонидович).

Резюме

Блокаторы рецепторов ангиотензина — одна из наиболее актуальных фармакологических групп в лечении большинства сердечно-сосудистых патологий. В обзорной статье приведены результаты собственных клинических исследований воспроизведенного препарата валсартана — Вальсакора. Валсартан — препарат, сочетающий высокую антигипертензивную эффективность, органопroteкцию с хорошей переносимостью, отсутствием риска значимых лекарственных взаимодействий и простотой использования. Отмечен положительный метаболический профиль препарата, что позволяет рассматривать валсартан как средство выбора при сочетании артериальной гипертензии с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, длительная терапия снижает риск развития новых случаев сахарного диабета. Лечение валсартаном эффективно при первичной и вторичной профилактике фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова: валсартан, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, блокаторы рецепторов ангиотензина, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сартаны, сердечная недостаточность.

Valsartan in pharmacotherapy of cardiovascular diseases

M.L. Maksimov, A.S. Ermolaeva, O.V. Dralova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8–2 Trubetskaya st., Moscow, Russia, 119991. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru (Maxim L. Maximov, MD, PhD, Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases at Medical Faculty, Professor at the Department of Pharmacology at the Pharmaceutic Faculty at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Abstract

Angiotensin receptor blockers represent a relevant group of cardiovascular drugs. The results of clinical trials of a generic Valsartan (Valsakor) are reviewed in the paper. Valsartan combines high antihypertensive and organoprotective effects with the low risk of significant drug interactions. Due to the favorable metabolic profile valsartan is the drug of choice in hypertension, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus, and the long-

term therapy is associated with the reduction of the risk of new-onset diabetes. Valsartan is effective in primary and secondary prevention of atrial fibrillation, congestive heart failure and chronic renal failure.

Key words: valsartan, the renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin receptor blockers, hypertension, cardiovascular disease, heart failure.

Статья поступила в редакцию: 20.10.13. и принята к печати: 10.11.13.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важную роль в регуляции артериального давления (АД) и водно-электролитного баланса. При длительной гиперактивации этой системы развиваются такие тяжелые заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения функции почек [1–4]. РААС представляет собой систему ферментов и гормонов, своеобразный каскад, запускаемый вырабатываемым ренином в почках в ответ на снижение перфузии юкстагломерулярного аппарата [5, 6].

Ангиотензин II — клинически наиболее значимый биологически активный пептид, входящий в РААС, хотя есть и другие, в том числе ангиотензин III, ангиотензин IV, ангиотензин 1–5 и ангиотензин 1–7 [7]. Ангиотензин II, оказывающий эффекты через рецепторы четырех типов (AT1, AT2, AT3, AT4), является центральным действующим звеном РААС [10, 11]. Наиболее хорошо изучены рецепторы к ангиотензину II 1 (AT1) и 2 (AT2) типов. В организме человека рецепторов типа AT1 значительно больше по сравнению с рецепторами типа AT2, и эффекты ангиотензина II в основном обусловлены стимуляцией AT1 рецепторов: артериальная вазоконстрикция, повышение гидравлического давления в почечных клубочках (вазоконстрикция приносящих и в еще большей степени выносящих артериол), сокращение мезангиальных клеток и снижение почечного кровотока, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секреция альдостерона корой надпочечников, секреция вазопрессина, эндотелина-1, высвобождение ренина, усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, активация симпатико-адреналовой системы (центральная на пресинаптическом уровне и периферическая в надпочечниках), стимуляция процессов ремоделирования сосудов и миокарда (пролиферация и миграция гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазия интимы, гипертрофия кардиомиоцитов и фиброз миокарда) [12].

Исследования последних лет показывают, что кардиоваскулярные эффекты ангиотензина II, опосредованные AT2 рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным возбуждением

AT1 рецепторов, и являются относительно слабо выраженными. Рецепторы типа AT2 в изобилии представлены в тканях плода, в тканях взрослого человека они обнаружены в миокарде, мозговом веществе надпочечников, почках, репродуктивных органах, мозге, через них регулируется клеточный апоптоз. Стимуляция AT2-рецепторов сопровождается вазодилатацией, ингибированием клеточного роста, подавлением пролиферации клеток (эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов и других), торможением гипертрофии кардиомиоцитов. Кроме того, показано увеличение продукции оксида азота (NO). Рецепторы AT2 имеют высокое сродство к ангиотензину III, а рецепторы AT4 — к ангиотензину IV. Другие ангиотензиновые рецепторы и их роль в организме человека и животных мало изучены. Возможно, их стимуляция приводит к увеличению синтеза вазодилатирующих субстанций [13–15].

Основные эффекты ангиотензина II опосредуются AT1-рецепторами, что в первую очередь объясняет клиническое применение селективных блокаторов рецепторов 1-го типа ангиотензина II (БРА). БРА — относительно новый и динамично развивающийся класс кардиологических препаратов. Появившись в начале 90-х годов XX века, они стремительно завоевали место среди основных классов антигипертензивных препаратов. Установлено, что гиперактивация РААС и гиперпродукция ангиотензина II ведет не только к АГ, ХСН, повреждению нефронов, ремоделированию сердца и сосудов [16, 17].

В начале 90-х годов прошлого века был синтезирован первый непептидный селективный антагонист AT1-рецепторов, эффективный при приеме внутрь — лозартан, получивший практическое применение в качестве антигипертензивного и нефропротективного средства. В настоящее время в мировой лечебной практике применяются несколько синтетических непептидных селективных блокаторов AT1 — валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан и другие.

БРА высокоселективны к AT1-рецепторам и по характеру взаимодействия с ними могут быть конкурентными или неконкурентными антагонистами ангиотензина II [18]. Некоторые антагонисты рецеп-

торов ангиотензина II являются фармакологически активными (валсартан, телмисартан, ирбесартан, эпросартан); другие представляют собой пролекарства (лозартан, кандесартан).

Валсартан, антагонист рецепторов ангиотензина II непептидной природы, необратимо, высокоспецифично и избирательно блокирует рецепторы 1-го типа (AT1). Валсартан — лекарственный препарат, молекула которого является активным веществом. Он не блокирует рецепторы типа AT2, которые продолжают выполнять свою функцию. Даже в высоких концентрациях валсартан не связывается со многими другими типами рецепторов [19].

Валсартан является одним из самых изученных БРА. Проведено более 150 клинических исследований с изучением более 45 точек оценки эффективности. Общее число пациентов, включенных в клинические исследования, достигает 100 тысяч, из них более 40 тысяч были включены в исследования с изучением заболеваемости и смертности. Влияние валсартана на выживаемость пациентов и выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений изучалось в ряде крупных рандомизированных многоцентровых исследований: VALUE, Val-HeFT, VALIANT, JIKEI Heart, NAVIGATOR.

Валсартан — препарат, сочетающий высокую эффективность с хорошей переносимостью, отсутствием риска значимых лекарственных взаимодействий и простотой использования. Действие валсартана приводит к стабильной блокаде AT1-рецепторов. С течением времени не наблюдается увеличения количества рецепторов или снижения их чувствительности. Валсартан не изменяет частоту и ритм сердечных сокращений, ортостатическую адаптацию после изменений положения туловища, а также гемодинамических реакций вследствие симпатической стимуляции после нагрузки. Для реализации терапевтического эффекта препарата не требуется метаболических превращений. Он эффективен независимо от пола и возраста, как при кратковременном, так и при длительном применении [20–23].

В настоящее время в России зарегистрировано более 10 воспроизведенных препаратов валсартана и его комбинаций. Первым среди генериков валсартана в России стал препарат Вальсакор (КРКА, Словения). Препарат Вальсакор биоэквивалентен оригинальному валсартану, имеет собственные клинические исследования, подтверждающие его терапевтическую эквивалентность [8, 9, 23, 49, 62, 80]. Данный препарат и его фиксированные комбинации зарегистрированы в 48 странах мира и соответствуют высоким стандартам европейского качества. В РФ он известен с 2010 года и зарекомен-

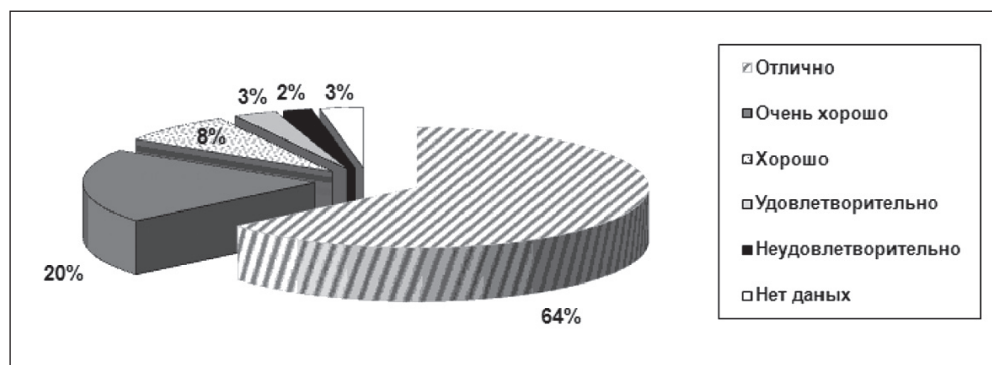
довал себя как высокоэффективный и безопасный препарат.

Применение валсартана при артериальной гипертензии

Одним из наиболее крупных клинических исследований, подтверждающих гипотензивную эффективность Вальсакора стало собственное словенское исследование [8, 9]. Оценивалась эффективность и безопасность валсартана у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Общее число пациентов составило 1119 человек. Пациенты получали 40, 80, 160 или 320 мг валсартана (Вальсакор®, КРКА) один раз в сутки и проходили обследование 3 раза на протяжении 3 месяцев. Исходно АД составило в среднем 155,4 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и 90,9 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД). Уже через месяц САД достигло 142,6 мм рт. ст. и ДАД также снизилось до 84,9 мм рт. ст. На третьем визите отмечено дальнейшее снижение АД, и среднее САД составило 136,4 мм рт. ст., а ДАД — 81,6 мм рт. ст. В целом среднее снижение САД составило – 19 мм рт. ст. (12,2 %), ДАД — 9,3 мм рт. ст. (-10,2 %). Все указанные изменения были статистически значимы. К концу исследования 64 % пациентов достигли АД менее 140/90 мм рт. ст., и у них не регистрировались нежелательные реакции (клиническая оценка лечения «отлично»); 20 % пациентов достигли уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., и у них отмечены невыраженные нежелательные реакции (клиническая оценка лечения «очень хорошо»); у 8 % пациентов САД снизилось, по меньшей мере, на 10 мм рт. ст., и ДАД — на 5 мм рт. ст., без проявления нежелательных побочных реакций (клиническая оценка лечения «хорошо»). Остальные пациенты достигли целевых уровней АД, и у них были зарегистрированы умеренные или серьезные побочные реакции (оценивалось как «удовлетворительно» или «неудовлетворительно») (рис.) [8, 9].

Гипотензивный эффект валсартана и других антагонистов ангиотензина II обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления вследствие устранения прессорного влияния ангиотензина II, уменьшением реабсорбции натрия в почечных канальцах, уменьшением активности РААС и медиаторных процессов в симпатической нервной системе. Антигипертензивный эффект при длительном применении стабилен, так как он обусловлен также регрессией патологического ремоделирования сосудистой стенки. Эффективность валсартана при АГ, его хорошая переносимость и безопасность при длительном применении подтверждены рядом клинических исследований [24–34].

Рисунок. Оценка клинической эффективности валсартана у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией



Высокоселективная блокада рецепторов АТ1 позволяет снизить патологически возросший тонус сосудистой стенки, способствует регрессии гипертрофии миокарда и улучшает диастолическую функцию сердца, снижая ригидность стенки миокарда у больных АГ [35].

Существует строгая зависимость между уровнем АД и вероятностью развития инсульта или коронарных событий [9]. Хотя активность РААС можно более или менее успешно контролировать с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокада действия ангиотензина II на уровне рецепторов имеет ряд преимуществ по сравнению с ингибиторами АПФ — это блокада эффекта ангиотензина II независимо от его происхождения, отсутствие «ускользания эффекта», а также отсутствие влияния на деградацию брадикинина и простагландинов [36, 37].

При АГ валсартан назначают однократно в дозе 80–320 мг в день; гипотензивный эффект является дозозависимым. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, пик концентрации в плазме достигается приблизительно через 2–4 часа после приема препарата внутрь. Антигипертензивный эффект проявляется в течение 2 часов у большинства больных после разового приема препарата. Максимальное снижение АД развивается через 4–6 часов. После приема препарата длительность гипотензивного эффекта сохраняется более 24 часов. При повторном применении максимальное снижение АД вне зависимости от принятой дозы обычно достигается в пределах 2–4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Стабильность эффекта обусловлена прочностью связи валсартана с рецепторами АТ1, а также длительным периодом полувыведения, около 9 часов. При этом поддерживается нормальный суточный ритм АД. В ряде исследований продемонстрировано, что при лечении АГ эффективность валсартана по крайней мере сравнима с таковой эналаприла,

лизиноприла, лозартана и телмисартана. САД снижается на 7,3–9,3 мм рт. ст., а ДАД — на 5,2–6,5 мм рт. ст. В рандомизированных исследованиях было показано, что гипотензивный эффект валсартана сохраняется и при длительном применении, в течение 1 года, двух лет и более [24–34, 38, 39].

В исследовании VALUE приняли участие 15245 больных гипертонической болезнью с высоким риском осложнений, из которых 7080 больных (46,4 %) получали валсартан ($n = 3263$) или амлодипин ($n = 3817$) в монотерапии. В среднем период наблюдения составил 3,2 года. Уровни АД на фоне лечения в группах больных не отличались к концу исследования, хотя в начале исследования при применении амлодипина снижение АД было более выраженным [32–34].

В исследовании Свищенко Е.П. и соавторов (2012) показано, что лечение препаратами Вальсакор (валсартан) и Вальсакор Н80 (валсартан 80 мг + гидрохлортиазид, ГХТЗ 12,5 мг) оказывает корректирующее влияние на суточный профиль АД, приводя к уменьшению числа больных с суточным профилем АД типа non-dipper по окончании лечения в 2 раза, а также устраняет повышенную вариабельность АД и способствует существенному уменьшению степени микроальбуминурии и снижению показателей хронического системного воспаления [42]. По результатам этого исследования, наблюдалось уменьшение в крови уровня С-реактивного белка (СРБ) с $3,7 \pm 0,4$ до $3,0 \pm 0,3$ мг/л ($p < 0,05$), фибриногена с $395,4 \pm 6,8$ до $370,7 \pm 9,3$ мг/л ($p < 0,05$), что указывает на способность препарата влиять на активность хронического системного воспаления, уменьшая его выраженность. Аналогичные данные были получены в исследовании Val-MARC [47], где назначение валсартана больным АГ II стадии в течение 6 недель приводило к снижению СРБ на 8,9 % ($p < 0,001$) независимо от выраженности антигипертензивного действия. Способности валсартана снижать уровень высокочувствительного СРБ сви-

детельствуют о том, что блокада ангиотензиновых рецепторов может сопровождаться клинически значимым противовоспалительным эффектом. То, что снижение уровня СРБ не связано с изменениями АД, также соответствует теории о том, что сосудистое воспаление частично регулируется РААС независимо от уровня АД, а также что антагонизм к ангиотензину II может модулировать атеросклеротический процесс. Данные наблюдения имеют потенциальное клиническое значение, поскольку повышенные уровни высокочувствительного СРБ часто обнаруживаются у лиц с высоким риском развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистых летальных исходов [47].

В исследование Val-MARC вошли 1668 пациентов с АГ 2-й степени [47]. Хотя первичной целью исследования Val-MARC являлась оценка способности валсартана снижать уровень высокочувствительного С-РБ, маркера воспаления и эндотелиальной дисфункции, но допустимо рассмотреть результаты и под несколько другим углом зрения — с позиции антигипертензивной эффективности валсартана и его комбинации с ГХТЗ. Комбинированная терапия привела к более выраженному снижению как САД (-25 против -18 мм рт. ст.), так и диастолического АД (-14 против -9 мм рт. ст.) по сравнению с монотерапией валсартаном ($p < 0,001$). При добавлении ГХТЗ к валсартану усиливается антигипертензивный эффект, что также имеет дозозависимый характер. Так, при применении комбинации валсартана в дозе 80 мг и ГХТЗ в дозе 12,5 мг САД снижается на 16,5 мм рт. ст., а ДАД — на 11,8 мм рт. ст. При комбинации валсартана в дозе 160 мг и ГХТЗ в дозе 25 мг САД снижается на 22,5 мм рт. ст., а ДАД — на 15,3 мм рт. ст. Эффективность данной комбинации была также показана в исследовании VAST и других исследованиях [40–48]. В исследовании Ронжиной О.В. и Фоминой Н.В. (2013) представлены результаты использования валсартана у спортсменов-тяжелоатлетов с АГ. В исследовании участвовали 80 спортсменов-тяжелоатлетов высокого спортивного уровня [49]. По данным суточного мониторирования АД (СМАД), в группе спортсменов с АГ выявлялось повышение САД как в дневные, так и в ночные часы, что является неблагоприятным прогностическим признаком. У 42 (52,5 %) атлетов была выявлена изолированная систолическая АГ. Тяжелоатлетам с признаками стабильной АГ по результатам СМАД был назначен валсартан (Вальсакор, КРКА, Словения) в дозе 80–160 мг/сутки. Спустя три месяца от начала терапии побочных эффектов не наблюдалось, напротив, спортсмены субъективно отмечали улучшение переносимости физических нагрузок. У 95 %

спортсменов через три месяца от начала терапии были достигнуты целевые уровни офисного АД, а в 75 % случаев оказалось достаточно дозы 80 мг/сут. При повторном, выполненном через шесть месяцев от начала терапии, СМАД было показано снижение до уровня нормальных значений не только усредненных значений САД в течение суток, но и нормализация таких показателей, как индекс времени САД и ДАД, его вариабельность в дневные часы, среднепульсового АД, что имеет значение для профилактики поражения органов-мишеней и улучшения прогноза у лиц с АГ [49].

Применение валсартана при метаболическом синдроме

Целая серия работ подтвердила позитивные метаболические свойства валсартана. Валсартан уменьшает риск новых случаев сахарного диабета 2-го типа (СД2) по сравнению с амлодипином и лозартаном [50–52]. В исследовании MARVAL показаны преимущества валсартана перед амлодипином в уменьшении выраженности микроальбуминурии у пациентов с СД2 и микроальбуминурией. В исследовании MARVAL принимали участие 332 пациента с СД2 и микроальбуминурией с АГ или без нее. В течение 24 недель 169 пациентов получали валсартан в дозе 80 мг/сут, 163 больных получали амлодипин в дозе 5 мг/сут. АГ у больных, получавших валсартан, отмечена в 63,3 % случаев, а в группе амлодипина — в 66,8 %. Целевым АД были приняты показатели 135/85 мм рт. ст. и менее; если достичь целевого АД при указанном лекарственном режиме не удавалось, то добавляли диуретик (бендрофлуазид) или альфа-блокатор (доксазозин). На фоне лечения валсартаном 80 мг/сут уровень альбуминурии достиг нормы в конце периода наблюдения у 29,9 % больных, тогда как на фоне терапии амлодипином 5 мг/сут — у 14,5 % ($p < 0,001$). Таким образом, валсартан можно применять для снижения протеинурии и у пациентов с нормальным уровнем АД [53–58].

Одно из наиболее крупных исследований NAVIGATOR, посвященное профилактике СД, завершилось осенью 2009 года. В исследовании NAVIGATOR с участием 9306 пациентов (в том числе 634 российских пациента) в 806 исследовательских центрах (из них 36 российских), в 40 странах мира проспективно тестировалась гипотеза о потенциальной эффективности валсартана у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе в отношении предотвращения новых случаев развития СД2. В качестве вторичных конечных точек оценивался риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Валсартан назначался в дозе 160 мг/

сут. Вывод исследования — у больных с нарушением толерантности к глюкозе и сердечно-сосудистыми заболеваниями либо факторами риска терапия валсартаном ведет к относительному снижению на 14 % и абсолютному снижению на 3,8 % частоты новых случаев СД2 (медиана периода наблюдения — 5 лет), но не снижает количество сердечных исходов (медиана наблюдения — 6,5 года). Таким образом, применение валсартана по 160 мг/сут в дополнение к вмешательству по изменению образа жизни приводит к снижению риска развития СД. В ходе выполнения исследования отмечена высокая безопасность терапии [59].

В исследовании VALUE дополнительно были проанализированы данные 9995 участников, у которых исходно СД2 не было. За время наблюдения существенно меньше больных заболело СД2 в группе валсартана (11,5 %), чем в группе амлодипина (14,5 %), частота развития новых случаев СД2 на фоне монотерапии валсартаном оказалась ниже на 23 %, чем при приеме амлодипина. Аналогичные данные были получены при диагностике СД2 различными методами: по регистрации осложнений (уменьшение риска на 28 %), назначению новых препаратов (-27 %), по уровню глюкозы натощак (-29 %) [32–34].

Применение валсартана у пациентов с эректильной дисфункцией

В нескольких исследованиях показано позитивное влияние валсартана на качество жизни у мужчин и женщин с АГ. В исследовании Val-HeFT было продемонстрировано, что валсартан, в сравнении с плацебо, сохраняет качество жизни (эмоциональный и физический компонент) у пациентов с ХСН [69]. Применение валсартана улучшает показатели сексуальной функции у мужчин с АГ (увеличение числа сексуальных контактов, улучшение эректильной функции, общего удовлетворения) [60–62, 92].

В открытом проспективном исследовании влияния валсартана на сексуальную функцию мужчин с АГ участвовало 3502 пациента, которым в течение 6 месяцев назначался валсартан в дозе 80–160 мг в сутки в монотерапии и в составе комбинированной антигипертензивной терапии, изучение сексуальной функции проводилось с помощью опросника International Index of Erectile Function (IIEF). Отмечено следующее изменение показателей сексуальной функции через 6 месяцев лечения: эрекция +40 %, оргазм +40 %, сексуальное влечение +21 %, удовлетворение от полового акта +40 %, общее удовлетворение +46 % [60].

В исследовании Fogari R. и соавторов (2002) было показано улучшение сексуальной функции

(показатель «число сексуальных встреч в неделю») на 19 % у пациентов, получающих в течение 16 недель валсартан, по сравнению с пациентами, принимающими карведилол, у которых данный показатель снизился на 50 % [61]. Были определены следующие возможные механизмы увеличения сексуальной функции при применении валсартана: вазодилатирующий эффект, улучшение эндотелиальной функции, некоторое увеличение уровня тестостерона, общее улучшение качества жизни, уменьшение ремоделирования микроциркуляторных сосудов, уменьшение соединительной ткани в кавернозных телах, возможный эффект метаболитов ангиотензина II (ангиотензин IV) на дофаминергическую систему, участвующую в регуляции полового поведения [60–62].

Целью исследования Вёрткина А.Л. и соавторов (2011) было влияние основных препаратов антигипертензивных классов на андрогенный статус и эректильную функцию мужчин с АГ [62]. В исследование были включены 60 пациентов, госпитализированных в терапевтические и кардиологические отделения многопрофильного стационара по поводу дестабилизации уровня АД с диагнозом неосложненного гипертонического криза. Пациентам основной группы (30 мужчин) был назначен в качестве гипотензивной терапии валсартан (Вальсакор, КРКА) в дозе 80–160 мг/сут. Абсолютно всем включенным в исследование мужчинам проведено СМАД и было предложено исходно и после лечения ответить на вопросы шкал международного индекса эректильной функции (МИЭФ) и андрогенного дефицита (AMS). Через 3 месяца после начала лечения на фоне гипотензивной терапии в обеих исследуемых группах претерпели изменения уровни САД. Исходно среднесуточные уровни САД составляли 148 мм рт. ст. в основной группе и 149 мм рт. ст. — в контрольной. Среднедневные уровни САД составляли 157 и 155 мм рт. ст. соответственно, а средненочные уровни САД — 139 и 143 мм рт. ст. соответственно. На фоне терапии валсартаном среднесуточное САД снизилось на 6,1 %, в то время как в группе контроля — на 4,7 % ($p > 0,05$). Кроме того, на фоне антигипертензивной терапии в обеих исследуемых группах уменьшились уровни ДАД. В обеих исследуемых группах претерпели изменения ответы пациентов по шкале МИЭФ. В группе пациентов, принимавших валсартан, средняя оценка в баллах по данной шкале повысилась на 11,3 %, в то время как в группе контроля — на 2,2 % ($p < 0,05$). После терапии в обеих исследуемых группах претерпели изменения ответы пациентов по шкале AMS. В группе пациентов, принимавших валсартан, средняя оценка в баллах снизилась на 20,2 %, в то

время как в группе контроля — лишь на 12,1 % ($p < 0,05$). Валсартан по эффективности сопоставим с другими классами антигипертензивных средств, однако, снижая АД, он нормализует его суточные колебания. Терапия валсартаном не вызывает нарушения эрекции и приводит к уменьшению выраженности симптомов дефицита андрогенов, что дополнительно обеспечивает его высокую эффективность и безопасность [62].

Применение валсартана у пациентов с нефропатией

БРА обладают нефропротективным эффектом, поскольку устраняют воздействие наиболее опасного «нефротоксического» агента — ангиотензина II. РААС играет центральную роль в развитии и прогрессировании диабетической и недиабетической нефропатии [63]. Патологическая активация РААС в ответ на поражение ткани почек, ее ишемию приводит к повышению концентрации ангиотензина II в крови, подъему АД, внутриклубочковой гипертензии, нарушению проницаемости клубочкового фильтра с нарастанием протеинурии, активации процессов пролиферации, сопровождающейся отложением внеклеточного вещества в клубочках и интерстиции, утратой функциональной ткани почек. Ангиотензин II может провоцировать и поддерживать повреждение почечной ткани такими механизмами, как возрастающее артериальное и внутриклубочковое давление, увеличение проницаемости гломерулярного барьера. Повышение активности тканевого фактора роста сопровождается внеклеточным отложением белка, воспалительной инфильтрацией, хронической вазоконстрикцией и гипоперфузией, что приводит к тубулярной атрофии, пролиферации фибробластов, гломерулосклерозу, развитию или прогрессированию хронической почечной недостаточности [64, 65].

Целая серия исследований (MARVAL, ABCD-2V, SMART и DROP) подтвердила нефропротективные свойства валсартана, выражающиеся в уменьшении уровня экскреции альбумина. В упомянутом выше исследовании MARVAL альбуминурия в группе больных, принимавших валсартан, после 24 недель лечения снизилась на 44 %, тогда как в группе, получавшей амлодипин, этот показатель составил 8 % ($p < 0,001$). Нормоальбуминурия была достигнута в 29,9 % в группе валсартана против 14,5 % в группе амлодипина ($p < 0,001$). Следует отметить, что степень снижения АД в обеих группах была одинаковой. В рандомизированном исследовании ABCD-2V оценивается влияние валсартана на течение и исходы диабетической нефропатии у 772 больных СД2. В частности, сравнивается влияние

умеренного и интенсивного контроля за величиной АД на такие исходы, как удвоение исходных уровней креатинина, развитие терминальной почечной недостаточности или смерть больного. В исследовании DROP был включен 391 пациент с СД (по критериям ВОЗ), АГ I–II стадии и альбуминурией (уровень экскреции альбумина, УЭА, 20–700 мкг/мин). Валсартан в дозе 160 мг значительно снижал УЭА от исходного уровня к 4-й неделе (–13 до –20 %; $p < 0,01$) во всех трех группах. В дальнейшем отмечено значимое усиление антипротеинурического эффекта к 30-й неделе при применении валсартана в дозах 320 мг и 640 мг (–51 и –49 % соответственно по сравнению с 4-й неделей; $p < 0,001$) в сопоставлении с менее выраженным снижением УЭА при применении валсартана 160 мг (–25 %; $p = 0,03$). Больше число пациентов, получавших валсартан 640 мг (24,3 %; $p < 0,05$ против 160 мг) и 320 мг (19,2 %) достигли нормального УЭА в сравнении с пациентами, принимавшими валсартан 160 мг (12,4 %) [53–58].

Таким образом было показано, что валсартан в дозе 80–320 мг/сут и 640 мг/сут (последняя дозировка не зарегистрирована в Российской Федерации) у больных с начальной и умеренной хронической почечной недостаточностью (ХПН) оказывает отчетливое антигипертензивное и антипротеинурическое действие, увеличивает экскрецию натрия, не вызывая серьезных побочных эффектов [53–58, 67].

По данным Terpe и соавторов (2001), применение БРА один раз в сутки у больных, находящихся на гемодиализе, эффективно снижает САД, что, несомненно, является фактором замедления прогрессирования ХПН и летальности в данной группе больных [68].

Валсартан в лечении хронической сердечной недостаточности

Применение валсартана у больных ХСН было изучено в международном, многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). Валсартан в дозе 160 мг/сут или плацебо добавляли к стандартной терапии сердечной недостаточности, в составе которой могли назначать ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики и дигоксин. В течение 2 лет в исследовании наблюдали 5010 больных. Были изучены две первичные конечные точки: общая смертность и комбинированная точка, включавшая общую смертность и сердечно-сосудистые события (госпитализация в связи с ХСН, остановка сердца с успешной реанимацией, внутривенное введение инотропных средств или вазодилататоров в течение как минимум 4 ч). По

влиянию на общую смертность различий между группами практически не было. Однако валсартан, в отличие от плацебо, значительно снижал риск развития комбинированной конечной точки (на 13,2 %, $p = 0,009$). В группе валсартана риск госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью уменьшался на 27,5 % ($p < 0,001$) [69].

Большой интерес представляют результаты исследования Val-HeFT, полученные в подгруппе пациентов, не получавших ингибиторы АПФ ($n = 366$) в связи с наличием противопоказаний, из которых 185 получали валсартан, 181 — плацебо. Применение валсартана снижало риск общей смертности на 33,1 % ($p = 0,017$), а риск развития комбинированной точки (общая смертность + сердечно-сосудистые события) — на 44 % ($p = 0,0002$). Эти данные позволили рекомендовать валсартан больным, которые по разным причинам не могут получать терапию ингибиторами АПФ [70].

В исследовании Val-HeFT был получен ряд других результатов, важных для понимания механизма действия валсартана при лечении сердечной недостаточности. Так, анализ уровня нейрогомонов, проведенный у 4284 больных, показал, что при лечении валсартаном наблюдается значимое, по сравнению с плацебо, снижение активности мозгового натрийуретического пептида, считающегося одним из важных маркеров прогрессирования сердечной недостаточности. При лечении валсартаном отмечалось и меньшее, по сравнению с группой плацебо, нарастание активности норадреналина — еще одного неблагоприятного прогностического маркера. Сопутствующая терапия ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами нивелировала преимущества влияния валсартана на уровень натрийуретического пептида, но не изменяла его эффект в отношении норадреналина [71].

В рамках основного протокола также в исследовании Val-HeFT было проведено дополнительное эхокардиографическое исследование, в котором оценивали влияние валсартана на размеры и функцию миокарда левого желудочка. При лечении этим препаратом наблюдалось значительное, по сравнению с группой плацебо, уменьшение конечно-диастолического размера левого желудочка и нарастание фракции выброса (ФВ). Эти изменения становились значимыми уже через 4 месяца от начала лечения и в последующем сохранялись на протяжении всего оставшегося срока наблюдения [72].

В исследованиях VALUE и Val-HeFT продемонстрирована способность валсартана уменьшать риск развития новых случаев фибрилляции предсердий у больных АГ и ХСН [73–77]. В результате

дополнительного анализа результатов исследования Val-HeFT была обнаружена способность этого препарата предупреждать развитие мерцательной аритмии. Исследование не было специально спланировано для изучения последней, представленные данные были получены на основании анализа электрокардиограмм, регистрировавшихся в момент включения больных в исследование, и на основе имеющихся данных о нежелательных явлениях, развившихся в ходе его проведения. Из числа больных, наблюдавшихся в исследовании Val-HeFT, у 12,1 % (605 человек) была диагностирована фибрилляция предсердий на момент включения в исследование, еще у 6,5 % пациентов фибрилляция предсердий была впервые зарегистрирована уже в ходе исследования. При этом в группе больных с первым пароксизмом фибрилляции предсердий в период наблюдения значительно повышался уровень общей смертности (36 %), а также сердечно-сосудистых заболеваемости и смертности (на 44 %) [77].

Среди независимых предикторов развития фибрилляции предсердий у больных сердечной недостаточностью в исследовании Val-HeFT оказались следующие факторы: повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида, возраст старше 70 лет, сопутствующий СД, частота сердечных сокращений более 72 уд/мин. Частота новых случаев фибрилляции предсердий у больных, получавших валсартан, оказалась меньше, чем в группе плацебо — ее относительный риск снижался на 33 %. Возможными механизмами этого эффекта могут быть и предупреждение электролитных нарушений при терапии валсартаном, воздействие препарата на уровень нейрогомонов (особенно на уровень мозгового натрийуретического пептида) и позитивное влияние валсартана на процессы ремоделирования сердца [77–79].

Эффективность валсартана в лечении пациентов с ХСН была также подтверждена в исследовании Максимова М.Л. и соавторов (2010). В исследование были включены 53 пациента (34 женщины и 19 мужчин) в возрасте от 45 до 70 лет с ХСН II–III ФК. Валсартан (Вальсакор, КРКА, Словения) назначался в монотерапии в дозе 40 мг 2 раза в сутки. Через 2 недели доза препарата увеличивалась до 80 мг 2 раза в сутки с коррекцией сопутствующей терапии [80].

Фармакотерапия больных ХСН II–III ФК в течение 16 недель, включающая валсартан в дозе 160 мг в сутки (в 2 приема), приводила к улучшению объективного и субъективного клинического состояния больных и положительному изменению ФК ХСН. По результатам теста с 6-минутной ходьбой, в сочетании с жалобами и самочувствием больного, по



Вальсакор®
валсартан
таблетки 80 мг и 160 мг

Вальсакор® Н 80
таблетки по 80 мг валсартана
и 12,5 мг гидрохлоротиазида

Вальсакор® Н 160
таблетки по 160 мг валсартана
и 12,5 мг гидрохлоротиазида

Вальсакор® НД 160
таблетки по 160 мг валсартана
и 25 мг гидрохлоротиазида



СОВЕРШЕННЫЙ КОНТРОЛЬ – БЕЗУПРЕЧНОЕ ИСПОЛНЕНИЕ!

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. **Показания 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) 981 1095, факс: (495) 981 1091, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

REVIEW Том 19, № 5 / 2013

данным физикального осмотра была отмечена выраженная положительная динамика у пациентов с ХСН II ФК. Из 28 пациентов с ХСН II ФК после 4-месячного лечения валсартаном в суммарной дозе 160 мг в сутки (80 мг 2 раза в сутки) у 13 была отмечена положительная динамика симптомов ХСН (у 9 больных отмечено снижение ФК до I, а у 4 больных симптомы ХСН исчезли), у 14 пациентов результаты физикального осмотра и пробы с 6-минутной ходьбой не выявили отрицательной динамики, у 1 пациента зарегистрировано нарастание ФК до III. Из 25 пациентов с ХСН III ФК отчетливое клиническое улучшение отмечалось у 11 человек, из них у 2 пациентов через 16 недель лечения был диагностирован I ФК ХСН. Ухудшения клинической симптоматики в данной подгруппе отмечено не было. Через 4 месяца фармакотерапии валсартаном в указанных дозировках отмечено значительное увеличение ФВ ЛЖ. Таким образом, на фоне терапии валсартаном в течение 16 недель клиническое состояние больных ХСН улучшилось, что подтверждается снижением концентрации мозгового натрийуретического пептида в крови в среднем на 35 %. Снижение концентрации BNP в крови более 31 % отмечено как в группе больных ХСН II ФК, так и в группе больных ХСН III ФК. Все пациенты положительно оценивали переносимость терапии [80].

Отличие фармакологических свойств БРА от ингибиторов АПФ

Снижение активности ренин-ангиотензиновой системы путем блокады ангиотензиновых рецепторов АТ1 позволяет избежать вмешательства в метаболизм энкефалина, брадикинина, субстанции Р и других биологически активных эндогенных пептидов, что неизбежно возникает при блокаде ренин-ангиотензиновой системы при использовании ингибиторов АПФ. Именно с повышением активности кининовой системы связывают такие побочные эффекты ингибиторов АПФ, как кашель и ангионевротический отек, гипотонию при приеме первой дозы и ухудшение функции почек при некоторых состояниях, в частности при вазоренальной гипертензии с двусторонним стенозом почечных артерий [81].

За последние годы получено достаточно данных о том, что в сердце, в сосудистой стенке и во многих других тканях ангиотензин II может генерироваться из ангиотензина I с участием не только АПФ, но и других ферментных систем.



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

Применение лекарственных средств из группы ингибиторов АПФ сопровождается активацией альтернативных путей биосинтеза ангиотензина II [82].

Другой проблемой оказались недостаточная чувствительность и развитие толерантности к ингибиторам АПФ у части больных. Эти явления, вероятно, объясняются усилением синтеза ангиотензина II альтернативным путем (без участия АПФ) посредством химазы и химазоподобных ферментов, а также полиморфизмом гена АПФ. Более полное устранение эффектов ангиотензина II независимо от механизма его продукции в тканях (с участием АПФ, химазы, дипептидилкарбоксипептидазы или эндопептидазы) является основой стабильности фармакодинамических эффектов антагонистов рецепторов АТ1 ангиотензина II. БРА предотвращают «эффект ускользания» действия ингибиторов АПФ, когда у части пациентов приблизительно через 6 месяцев монотерапии ингибиторами АПФ наблюдается выраженное повышение уровня ангиотензина II в крови. Так, способность БРА существенно замедлять прогрессирование почечной недостаточности в сочетании с ингибиторами АПФ было продемонстрировано в исследовании CALM [83, 84]. Хотя в исследовании ONTARGET было показано, что у пациентов высокого сосудистого риска БРА телмисартан оказал сопоставимый с ингибиторами АПФ рамиприлом ренопротективный эффект. Хотя комбинированная терапия телмисартан + рамиприл уменьшала частоту развития альбуминурии в большей степени, чем монотерапия телмисартаном или рамиприлом, ее влияние в отношении основных почечных исходов оказалось менее благоприятным. Более того, не получено доказательств большей эффективности комбинированной терапии в какой-либо подгруппе участников испытания [85, 86]. Клинически подтвержденными преимуществами БРА перед ингибиторами АПФ являются отсутствие побочных эффектов, обусловленных повышением содержания брадикинина и субстанции Р; более мягкое действие на почечную гемодинамику без снижения скорости клубочковой фильтрации и нарастания уровня креатинина у пациентов с умеренной ХПН, снижение частоты внезапной смерти у пожилых больных ХСН [87].

БРА селективно предотвращают стимуляцию рецепторов АТ1, с которыми связано большинство отрицательных эффектов ангиотензина II. В то же время положительные эффекты ангиотензина II должны сохраняться и даже потенцироваться, так как увеличившееся количество циркулирующего в крови не связанного с рецепторами АТ1 ангиотензина II, вероятно, будет связываться с рецепторами

типа АТ2, стимуляция которых обеспечивает определенные эффекты, среди которых в первую очередь следует назвать вазодилатацию, антипролиферацию и высвобождение оксида азота (NO).

В случае с ингибиторами АПФ положительные эффекты ангиотензина II упускаются, поскольку вследствие значительного уменьшения его количества в циркулирующей крови происходит резкое уменьшение воздействия на рецепторы АТ2. Ингибиторы АПФ, изменяющие работу РААС, в последние годы зарекомендовали себя как нефропротективные препараты. Однако по мере накопления положительного опыта применения ингибиторов АПФ стали очевидны их нежелательные свойства: сухой кашель (у 5–25 % больных), сыпь (3–5 %), ангионевротический отек (0,1 %) и гиперкалиемия [82, 83].

Валсартан, как и другие БРА, характеризуется высокой безопасностью применения, хорошей переносимостью и отсутствием выраженных нежелательных взаимодействий с препаратами других классов. Валсартан, как и все БРА, не ингибирует АПФ, также известный как кининаза II. Следовательно, накопление брадикинина или субстанции Р и развитие сухого кашля маловероятно. По данным плацебо-контролируемых исследований, включавших в общей сложности 2316 больных, получавших валсартан в дозах 40–160 мг/день, единственными побочными эффектами, отмечавшимися более чем у 1 % больных, были головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, головокружение и слабость. Частота развития этих эффектов у больных, принимавших препарат, статистически не отличалась от таковой в группе принимавших плацебо ($n = 888$). Ортостатическая гипотония наблюдалась у 0,3 % больных, принимавших валсартан, и у 0,2 % больных, получавших плацебо. В сравнительном клиническом исследовании валсартана с ингибитором АПФ лизиноприлом частота развития сухого кашля была ниже ($p < 0,05$) у больных, получавших валсартан (у 2,6 % пациентов, получавших валсартан, и у 7,9 % пациентов, принимавших лизиноприл). Пациенты с мягкой или умеренной АГ, у которых прием ингибиторов АПФ обычно вызывает кашель (подтверждено результатами пробы с лизиноприлом), получали в течение 6 недель один из трех следующих препаратов: валсартан (80 мг/день), лизиноприл (10 мг один раз в день) или гидрохлортиазид (25 мг/день), при этом сухой кашель отмечался у 21,4; 71,1 и 19 % больных соответствующих групп [89–91].

Случаев развития ангионевротического отека не зарегистрировано ни в одном из исследований

с валсартаном. В долговременных (1–2 года) открытых исследованиях, проводившихся как продолжение контролируемых испытаний препарата, не отмечено ни возрастания частоты, ни изменения типа побочных явлений. По сравнению с ингибиторами АПФ, валсартан реже вызывал сдвиги некоторых лабораторных показателей. Так, повышение уровня билирубина более чем на 100 % отмечалось у 6 % больных, принимавших валсартан, и у 12,9 % больных, получавших ингибиторы АПФ; возрастание креатинина сыворотки крови более чем на 50 % наблюдалось у 0,8 и 1,6 % больных соответствующих групп, а увеличение концентрации калия более чем на 20 % — у 4,4 и 6,4 %. В исследовании DROP с дозами валсартана 160–640 мг большинство нежелательных явлений были слабой или умеренной выраженности, дозозависимых нежелательных явлений не отмечено, за исключением несколько большей частоты головокружения и головных болей в группе приема валсартана 640 мг, что, по-видимому, связано с более выраженной гипотонией [57, 88, 91, 92].

Заключение

С появлением БРА, в частности валсартана, клиницисты смогли предложить своим пациентам достаточно современную, с точки зрения патофизиологических механизмов, и надежную при ежедневном практическом применении терапию не только АГ, но и метаболического синдрома, ХСН, ишемической болезни сердца, нефропатии и, в особенности, состояний, при которых эти заболевания сочетаются, хотя многие вопросы фармакотерапии с участием препаратов этого класса еще остаются открытыми.

Эффективность и безопасность воспроизведенного препарата Вальсакор показана в нескольких отечественных и зарубежных исследованиях, терапевтически эквивалентна оригинальному валсартану и представляется совокупностью гемодинамических, нейрогуморальных и метаболических эффектов, обеспечивающих положительный прогноз и доказанную органопroteкцию.

Соединяя в себе хорошую переносимость, простоту использования и отсутствие выраженных побочных эффектов, валсартан может считаться препаратом первого выбора для лечения пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом, хронической болезнью почек, а выгодная цена дженерического препарата Вальсакора делает появление его социально и экономически значимым событием на отечественном фармацевтическом рынке.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании КРКА (Словения).

Литература

1. Bissessor N., White H. Valsartan in the treatment of heart failure or left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2007. — Vol. 3, № 4. — P. 425–430.
2. Ortlev J.P., Vosberg H.P., Reith S. et al. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with expression of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene // *Heart.* — 2002. — Vol. 87, № 3. — P. 270–275.
3. Griendling K.K., Murphy T.J., Alexander R.W. Molecular biology of the renin-angiotensin system // *Circulation.* — 1993. — Vol. 87, № 6. — P. 1816–1828.
4. Unger T. Blood pressure lowering and renin-angiotensin system blockade // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, Suppl. 6. — P. S3–S7.
5. Erdös E.G. Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years // *Hypertension.* — 1990. — Vol. 16, № 4. — P. 363–370.
6. Perazella M.A., Setaro J.F. Renin-angiotensin-aldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders // *J. Nucl. Cardiol.* — 2003. — Vol. 10, № 2. — P. 184–194.
7. Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease // *Pharmacol. Rev.* — 2007. — Vol. 59, № 3. — P. 251–287.
8. Исследование эффективности и безопасности валсартана (Вальсакора) в терапии пациентов с мягкой и умеренной гипертензией. Собственные данные КРКА, Новое место, 2009. / Efficacy and safety of valsartan (Valsakor) therapy in patients with mild to moderate hypertension. KRKA's own data, new place, in 2009 [Russian].
9. Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф., Шорикова Е.Г. Применение препарата Вальсакор при артериальной гипертонии: результаты словенского многоцентрового исследования // *Рус. мед. журн.* — 2010. — Т. 18, № 2. — [Электронный ресурс]. — URL: http://www.rmj.ru/articles_7092.htm. / Ostroumova O.D., Guseva T.F., Shorikova E.G. Use of the drug Valsakor in hypertension: results of a multicenter study of Slovene // *Russian Medical Journal [Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal]*. — 2010. — Vol. 18, № 2. — [Electronic resource]. — URL: http://www.rmj.ru/articles_7092.htm [Russian].
10. Gasparo M., Catt K.J., Inagami T., Wright J.W., Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors // *Pharmacol. Rev.* — 2000. — Vol. 52, № 3. — P. 415–472.
11. Goodfriend T.L. Angiotensins: actions and receptors // *In Hypertension*. Ed. by S. Oparil, M. Weber. — 2000. — P. 11–13.
12. Goodfriend T.L., Elliott M.E., Catt K.J. Angiotensin receptors and their antagonists // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 1649–1654.
13. Клиническая фармакология / Учеб. под ред. В.Г. Кукуца. — 4е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1056 с. / *Clinical pharmacology / Textbook ed. by V.G. Kukes.* — 4th ed. — Moscow: GEOTAR Media, 2008. — 1056 p. [Russian].
14. Brugs J.J., den Uil C.A., Danser A.H.J., Boersma E. The renin-angiotensin-aldosterone system: approaches to guide angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease // *Cardiology.* — 2009. — Vol. 112, № 4. — P. 303–312.

15. Weber M.A. Angiotensin II receptor blockers / In Hypertension. Ed. by S. Oparil, M. Weber. — 2000. — P. 377–378.
16. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II // Кардиоваск. тер. профилактика. — 2002. — Т. 1. — С. 4–15. / Kobalava Zh.D., Gudkov K.M. The evolution of ideas about the stress-induced hypertension and the use of angiotensin receptor antagonists II // Cardiovascular Therapy and Prevention [Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika]. — 2002. — Vol. 1. — P. 4–15 [Russian].
17. Weir M.R. Opportunities for cardiovascular risk reduction with angiotensin II receptor blockers // Curr. Hypertens. Rep. — 2002. — Vol. 4, № 5. — P. 333–335.
18. Burnier M., Maillard M. The comparative pharmacology of angiotensin II receptor antagonists // Blood Press. — 2001. — Vol. 10, Suppl. 1. — P. 6–11.
19. Waldmeier F., Flesch G., Müller P. et al. Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of [¹⁴C]-radiolabelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose // Xenobiotica. — 1997. — Vol. 27, № 1. — P. 59–71.
20. Моисеев С.В. Валсартан: от реалий клинической практики к новым возможностям // Клинич. фармакол. фармакотер. — 2009. — Т. 18, № 3. — С. 2–7. / Moiseev S.V. Valsartan: from clinical practice to new opportunities // Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy [Klinicheskaya Farmakologiya i Farmakoterapiya]. — 2009. — Vol. 18, № 3. — P. 2–7 [Russian].
21. Lacourciere Y., Poirier L., Hebert D. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations of valsartan and hydrochlorothiazide compared with valsartan monotherapy in patients with stage 2 or 3 systolic hypertension: an 8-week, double-blind, parallel-group trial // Clin. Ther. — 2005. — Vol. 27, № 7. — P. 1013–1021.
22. Malacco E., Vari N., Capuano V. et al. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: the Val-Syst study // Clin. Ther. — 2003. — Vol. 25, № 11. — P. 2765–2780.
23. Свиричев Ю.В., Звартау Н.Э. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II I типа при сердечно-сосудистых заболеваниях: место валсартана // Артериальная гипертензия. — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 325–332. / Sviriyev Yu.V., Zvartau N.E. Antagonists of angiotensin II receptor type 1 in cardiovascular diseases: the place of valsartan // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2011. — Vol. 17, № 4. — P. 325–332 [Russian].
24. Чудновская Е.А., Струтинский А.В. Применение блокаторов AT1-рецепторов ангиотензина в патогенетической терапии артериальной гипертензии // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=20779> / Chudnovskaya E.A., Strutynskiy A.V. AT1-receptor blockers in the pathogenetic therapy of hypertension // Russian Medical Journal [Russkiy Meditsinskiy Zhurnal]. — 2004. — Vol. 12. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=20779> [Russian].
25. Abts M., Claus V., Lataster M. Blood pressure control with valsartan and hydrochlorothiazide in clinical practice: The MACHT Observational Study // Blood Press. — 2006. — Vol. 15, suppl. 1. — P. 27–32.
26. Минушкина Л.О., Затеишиков Д.А. Место валсартана в лечении артериальной гипертензии // Кардиология. — 2004. — № 14. — С. 59–65. / Minushkina L.O., Zateyschikov D.A. Valsartan role in hypertension treatment // Cardiology [Kardiologiya]. — 2004. — № 14. — P. 59–65 [Russian].
27. 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.
28. Calvo C., Hermida R.C., Ayala D.E., Ruilope L.M. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22, № 4. — P. 837–846.
29. Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. et al. Comparative efficacy of losartan and valsartan in mild-to-moderate hypertension: results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // Curr. Therap. Res. — 1999. — Vol. 60. — P. 195–206.
30. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. A double-blind, crossover study of the antihypertensive efficacy of angiotensin II-receptor antagonists and their activation of the renin-angiotensin system // Curr. Therap. Res. — 2000. — Vol. 61. — P. 669–679.
31. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Efficacy of losartan, valsartan, and telmisartan in patients with mild to moderate hypertension: a double-blind, placebo-controlled, crossover study using ambulatory blood pressure monitoring // Curr. Therap. Res. — 2002. — Vol. 63. — P. 1–14.
32. Julius S., Bach D., Kjeldsen S. et al. Predictors of one year blood pressure control and treatment resistance in the VALUE trial // Am. J. Hypertens. — 2002. — Vol. 15. — P. 111A.
33. Julius S., Kjeldsen S., Brunner H. et al. VALUE trial: long term blood pressure trends in 13449 patients with hypertension and high cardiovascular risk // Am. J. Hypertens. — 2003. — Vol. 16, № 7. — P. 544–548.
34. 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.
35. Csaika C., Buclin T., Brunner H.R., Biollaz J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists // Clin. Pharmacokinet. — 1997. — Vol. 32, № 1. — P. 1–29.
36. Stokes J., Kannel W.B., Wolf P.A. et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study -30 years of follow-up // Hypertension. — 1989. — Vol. 13, suppl. 5. — P. 133–135.
37. Foote E.F., Halstenon C.E. New therapeutic agents in the management of hypertension: angiotensin II-receptor antagonists and renin inhibitors // Ann. Pharmacother. — 1993. — Vol. 27, № 12. — P. 1495–1503.
38. 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.
39. Oparil S., Dyke S., Harris F. et al. The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of essential hypertension // Clin. Ther. — 1996. — Vol. 18, № 5. — P. 797–810.
40. Hall J., Marbury T., Gray J. et al. Long term safety, tolerability and efficacy of valsartan: results from one and two years trials // J. Clin. Res. — 1998. — Vol. 1. — P. 147–159.
41. Holwerda N.J., Fogari R., Angeli P. et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril // J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14, № 9. — P. 1147–1151.
42. Свищенко Е.П., Матова Е.А., Мищенко Л.А. Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных гипертонической болезнью: возможности коррекции с помощью валсартана // Артериальная гипертензия. — 2012. — Т. 22, № 2. — С. 36–43. / Svishchenko E.P., Matova E.A., Mishchenko L.A. Diastolic dysfunction in hypertensive patients: possible correction using valsartan // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2012. — Vol. 22, № 2. — P. 36–43 [Russian].
43. Ruilope L.M., Malacco E., Khder Y., Kandra A., Böner G., Heintz D. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular

risk factors: the VAST study // Clin. Ther. — 2005. — Vol. 27, № 5. — P. 578–587.

44. Griin A., Francillon A., Bodin F. et al. A comparison of the efficacy and tolerability of a new angiotensin II antagonist, valsartan, with enalapril in patients with mild-to-moderate essential hypertension // Eur. Heart J. — 1995. — Vol. 16, suppl. — P. 61.

45. Black H.R., Graff A., Shute D. et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension. Efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril (protocol 50). Novartis, 1997.

46. Valsartan: long term efficacy and tolerability compared to lisinopril in elderly patients with essential hypertension (protocol 28). Novartis, 1996.

47. Ridker P.M., Danielson E, Rifai N., Glynn R.J. Valsartan, blood pressure reduction, and c-reactive protein primary report of the Val-MARC Trial // Hypertension. — 2006. — Vol. 48, № 1. — P. 73–79.

48. Benz J., Black H., Graff A., Reed A., Fitzsimmons S., Shi Y. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy // J. Hum. Hypertens. — 1998. — Vol. 12, № 12. — P. 861–866.

49. Ронжина О.А., Фомина Н.В. Опыт лечения артериальной гипертензии препаратом Вальсакор у спортсменов-тяжелотлетов // Лечебная физкультура и спортивная медицина. — 2013. — Т. 114, № 6. — С. 15–21. / Ronzhina O.A., Fomina N.V. Experience in treating hypertension by Valsakor in weightlifting athletes // Physiotherapy and Sports Medicine [Lechebnaya Fizkultura i Sportivnaya Meditsina]. — 2013. — Vol. 114, № 6. — P. 15–21 [Russian].

50. Kjeldsen S.E., Julius S., Brunner H. et al. Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. The valsartan antihypertensive long-term use evaluation // Blood Press. — 2001. — Vol. 10, № 2. — P. 83–91.

51. Weycker D., Edelsberg J., Vincze G. et al. Risk of diabetes in a real-world setting among patients initiating antihypertensive therapy with valsartan or amlodipine // J. Hum. Hypertens. — 2007. — Vol. 21, № 5. — P. 374–380.

52. Weycker D., Falvey H., Edelsberg J., Oster J. Risk of diabetes in hypertensive patients receiving valsartan versus losartan // J. Clin. Hypertens. — 2007. — Vol. 9, suppl. A. — P. 448.

53. Viberti G., Wheeldon N.M. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // Circulation. — 2002. — Vol. 106, № 6. — P. 672–678.

54. Uzu T., Sawaguchi M., Maegawa H., Kashiwagi A. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30, № 6. — P. 1581–1583.

55. Dahlöf B. Valsartan and the renin-angiotensin-aldosterone system: blood pressure control and beyond // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2000. — Vol. 1, 2 Suppl. — P. S14–S16.

56. Bedigian M.P. Improving the prognosis of diabetic patients: evaluating the role of intensive versus moderate blood pressure control with selective angiotensin II receptor blocker (ARB) therapy // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2000. — Vol. 1, 2 Suppl. — P. S25–S28.

57. Hollenberg N.K., Parving H.H., Viberti G. et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25, № 9. — P. 1921–1926.

58. Smith D.G., Nguyen A.B., Peak C.N., Frech F.H. Markov modeling analysis of health and economic outcomes of therapy with valsartan versus amlodipine in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria // J. Manag. Care Pharm. — 2004. — Vol. 10, № 1. — P. 26–32.

59. The NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362, № 16. — P. 1477–1490.

60. Düsing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men // Blood Press. Suppl. — 2003. — Vol. 2. — P. 29–34.

61. Fogari R., Preti P., Derosa G. et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2002. — Vol. 58, № 3. — P. 177–180.

62. Вёрткин А.Л., Вилковийский Ф.А., Скотников А.С., Звягинцева Е.И., Скотникова Е.В. Медико-социальное значение сексуальных нарушений и безопасность гипотензивной терапии у мужчин с артериальной гипертензией // Кардиология. — 2011. — Т. 10. — С. 4–38. / Vertkin A.L., Vilkovyskiy F.A., Skotnikov A.S., Zvyagintseva E.I., Skotnikova E.V. Medical and social implications of sexual disorders and safety of antihypertensive therapy in hypertensive men // Cardiology. — 2011. — Vol. 10. — P. 4–38 [Russian].

63. Remuzzi G., Perico N., Macia M., Ruggenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease // Kidney Int. Suppl. — 2005. — Vol. 99. — P. S57–S65.

64. Lapinski R., Perico N., Remuzzi A. et al. Angiotensin II modulates glomerular capillary permselectivity in rat isolated perfused kidney // J. Am. Soc. Nephrol. — 1996. — Vol. 7, № 5. — P. 653–660.

65. Mezzano S.A., Ruiz-Ortega M., Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis // Hypertension. — 2001. — Vol. 38, № 3, Pt. 2. — P. 635–638.

66. Швецов М.Ю., Медведева Т.Ю., Козловская Н.Л. и др. Опыт применения валсартана с целью торможения прогрессирования почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом // Терапевт. арх. — 2001. — № 6. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=3432>. / Shvetsov M., Medvedev T.Y., Kozlovskaya N.L. et al. Valsartan as a medium for slowing progression of renal failure in patients with chronic glomerulonephritis // Therapeutic Archive [Terapevticheskiy Arkhiv]. — 2001. — № 6. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=3432> [Russian].

67. Tepel M., van der Giet M., Zidek W. Efficacy and tolerability of angiotensin II type 1 receptor antagonists in dialysis patients using an69 dialysis membranes // Kidney Blood Press. Res. — 2001. — Vol. 24, № 1. — P. 71–74.

68. Cohn J.N., Tognoni G., for the 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.

69. Maggioni A., Anand I., Gottlieb S. et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 40, № 8. — P. 1414–1421.

70. Cohn J., Anand I., Latini R. et al. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker valsartan in patients with chronic heart failure // Circulation. — 2003. — Vol. 108, № 11. — P. r61–r64.

71. Wong M., Staszewsky L., Latini R. et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 40, № 5. — P. 970–975.

72. Schmieder R., Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin ii receptor blockade: the VALUE-Trial // J. Hypertens. — 2006. — Vol. 24, suppl. — P. S3.

73. Julius S., Kjeldsen S.E., Brunner H. et al. VALUE trial: long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hyperten-

sion and high cardiovascular risk // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16, № 7. — P. 544–548.

74. 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 randomised trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363, № 9426. — P. 2022–2031.

75. Julius S., Weber M.A., Kjeldsen S.E. et al. The valsartan antihypertensive long-term use evaluation (value) trial: outcomes in patients receiving monotherapy // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 48, № 3. — P. 385–391.

76. 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.

77. Mutlu H., Scedil I.M. et al. The efficacy of valsartan in essential hypertension and its effects on left ventricular hypertrophy // *Blood Pressure.* — 2002. — Vol. 11, № 1. — P. 53–55.

78. Thurmman P.A., Kenedi P., Schmidt A. et al. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — P. 2037–2042.

79. Ивлева А.Я. Новые перспективы в лечении артериальной гипертензии. Антагонист ангиотензина II Валсартана (Диован®) // *Терапевт. арх.* — 1998. — № 9. — С. 85–88. / Ivleva A.Y. New perspectives in the treatment of hypertension. Angiotensin II antagonist valsartan (Diovan®) // *Therapeutic Archives [Terapevticheskiy Arkhiv].* — 1998. — № 9. — P. 85–88 [Russian].

80. Максимов М.Л., Дербенцева Е.А., Дралова О.В., Стародубцев А.К., Остроумова О.Д. Применение блокатора АТ1-рецепторов ангиотензина II валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Сердечная недостаточность.* — 2010. — Т. 11, № 5 (61). — С. 307–311. / Maksimov M.L., Derbentseva E.A., Dralova O.V., Starodubtsev A.K., Ostroumova O.D. Blocker AT1 angiotensin II receptor valsartan in patients with chronic heart failure // *Heart Failure [Serdechnaya Nedostatochnost].* — 2010. — Vol. 11, № 5 (61). — P. 307–311 [Russian].

81. Jackson T.K., Garrison J.C. The pharmacological basis of therapeutics / Ed. by J.G. Hardman et al. — 9th ed. — New York, 1996. — P. 733–758.

82. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертензии. Блокаторы рецепторов ангиотензина II: достижения и перспективы. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.cardiosite.ru/articles/article.asp?id=1381> / Kobalava Zh.D. Modern problems of hypertension. Angiotensin receptor II: achievements and prospects. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.cardiosite.ru/articles/article.asp?id=1381> [Russian].

83. Недогода С.В. Возможности антигипертензивной терапии в предотвращении кардиоренального континуума. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://medi.ru/doc/271507.htm> / Nedogoda S.V. Possibility of antihypertensive therapy in the prevention of cardiorenal continuum. — [Electronic resource]. — URL: <http://medi.ru/doc/271507.htm> [Russian].

84. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 321, № 7274. — P. 1440–1444.

85. Mann J.F.E., Schmieder R.E., McQueen M. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372, № 9638. — P. 547–553.

86. Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive

drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, № 9502. — P. 2026–2033.

87. Hegner G., Faust G., Freytag F., Meilenbrock S., Sullivan J., Bodin F. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared to hydrochlorothiazide // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 52, № 3. — P. 173–177.

88. Клинико-фармакологические аспекты взаимодействия лекарственных средств / Под ред. В.Г. Кукеса. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2007. — С. 19–28, 94–95. / Clinical and pharmacological aspects of drug interactions / Ed. by V.G. Kukes. — Moscow: Publishing House «Russian Doctor», 2007. — P. 19–28, 94–95 [Russian].

89. Benz J., Oshrain C., Henry D., Avery C., Chiang Y.T., Gatlin M. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide // *J. Clin. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 37, № 2. — P. 101–107.

90. Holwerda N.J., Fogari R., Angeli P. et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril // *J. Hypertens.* — 1996. — Vol. 14, № 9. — P. 1147–1151.

91. Bloom B.S. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy // *Clin. Ther.* — 1998. — Vol. 20, № 4. — P. 671–681.

92. Вёрткин А.Л., Скотников А.С. Жизнь — театр, а люди в нем — актеры: место антагонистов рецепторов ангиотензина в лечении артериальной гипертензии // *Consilium Medicum.* — 2011. — Т. 12, № 1. — С. 50–56. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Life is a theater, and the people are the actors: the place of angiotensin receptor antagonists in the treatment of hypertension // *Consilium Medicum.* — 2011. — Т. 12, № 1. — С. 50–56 [Russian].