

# Валсартан в лечении болезней системы кровообращения

МГМСУ

Профессор **В.С. Задионченко**, к.м.н. **Г.Г. Шехян**,  
**А.А. Быльева**, к.м.н. **А.А. Ялымов**, **М.М. Моисеев**

Во всех индустриально развитых странах основными причинами смерти населения являются болезни системы кровообращения. По данным ВОЗ, Российская Федерация по смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов занимает одно из первых мест, причем смертность за последнее десятилетие увеличилась более чем в 1,5 раза, в то время как в странах Европы, США, Японии наблюдается снижение изначально более низких показателей. В настоящее время **в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ежегодно умирают более 1 млн. человек** [2].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) – новое поколение антигипертензивных лекарственных средств, созданных примерно через десять лет после иАПФ, стали применяться в клинической практике позднее других классов препаратов. В 1999 г. АРА были рекомендованы ВОЗ/МОГ для длительного лечения артериальной гипертензии (АГ). С этого времени частота использования данного класса препаратов в кардиологической практике (и в первую очередь – среди пациентов с АГ и хронической сердечной недостаточностью) неуклонно росла. Активное использование АРА в настоящем обусловлено рядом положительных эффектов, важнейшим из которых является их способность воздействия на патогенетические механизмы ССЗ. АРА являются высокоселективными непептидными соединениями, избирательно блокирующими ангиотензиновые рецепторы, относящиеся к типу  $AT_1$  [7,20,22]. Показано, что их аффинность к  $AT_1$  превышает таковую к  $AT_2$ -рецепторам в тысячи раз: для лозартана и эпросартана более чем в 1 тыс. раз, телмисартана – более 3 тыс., ирбесартана – 8,5 тыс., активного метаболита лозартана EXP – 3174 и кандесартана – 10 тыс., валсартана – в 24 тыс. раз [13].

Разработка высокоселективных АРА способствовала более глубокому пониманию механизмов функционирования ангиотензин-зависимых биологических процессов. В частности, было установлено существование нескольких типов ангиотензиновых рецепторов. Как минимум, два из них, обозначенные как рецепторы  $AT_1$  и  $AT_2$  обнаружены у человека.

Большинство физиологических эффектов ангиотензина II опосредуются через стимуляцию рецепторов  $AT_1$ , в частности, такие эффекты, как: вазоконстрикция и повышение АД; реабсорбция натрия в почечных канальцах и в кишечнике; стимуляция синтеза альдостерона; ремоделирование сосудистой стенки и миокарда (пролиферация и миграция клеток гладкой мускулатуры, гиперплазия интимы, гипертрофия и фиброз миокарда); активация симпатико-адреналовой системы (центральная на пресинаптическом уровне и перифериче-

ская в надпочечниках); повышение чувствительности барорецепторов; высвобождение аргинина и вазопрессина; задержка воды в организме; повышение гликогенолиза и глюконеогенеза; высвобождение ренина; вазоконстрикция приносящих и в еще большей степени выносящих артериол почечных клубочков, сокращение мезангиальных клеток и снижение почечного кровотока.

Гемодинамические эффекты заключаются в системной вазоконстрикции и росте АД, что зависит также и от стимулирующего действия  $AT_1$  на другие прессорные системы. Повышается сопротивление кровотоку преимущественно на уровне эфферентных артериол почечных клубочков, следствием чего является повышение гидравлического давления в клубочковых капиллярах. Кроме того, повышается проницаемость клубочковых капилляров (увеличение размеров клубочкового фильтра), увеличивается сократимость миокарда.

Пролиферативные эффекты выражаются в гипертрофии и гиперплазии кардиомиоцитов, фибробластов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток артериол, что сопровождается уменьшением их просвета. В почках происходит гипертрофия и гиперплазия мезангиальных клеток [12].

$AT_1$  обуславливает высвобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервов, повышается активность центрального звена симпатической нервной системы.  $AT_1$  увеличивает синтез альдостерона, который вызывает задержку натрия и увеличение экскреции калия. Увеличивается также высвобождение вазопрессина, что ведет к задержке в организме воды. Существенно, что  $AT_1$  ингибирует активатор плазминогена и способствует высвобождению мощнейшего прессорного агента – эндотелина I. Указывают и на цитотоксическое действие на миокард, и увеличение образования супероксид-аниона, который может окислять липиды и инактивировать оксид азота. Таким образом, спектр действия  $AT_1$  весьма многообразен, в связи с чем возможности снижения его действия в организме имеют исключительно большое значение.

Эффекты  $AT_1$  в организме можно нивелировать двумя путями: изменить его синтез (например, применением ингибиторов АПФ) или заблокировать его эффекты, которые осуществляются за счет связывания  $AT_1$  с широко распространенными в организме специфическими мембранными рецепторами: тип 1 ( $AT_1$ -рецепторы) и тип 2 ( $AT_2$ -рецепторы), каждый из которых регулирует в клетках разнонаправленные процессы. Однако фармакологическое ингибирование АПФ не приводит к полной блокаде образования  $AT_1$ , становится понятной ведущая роль для клинической практики АРА [20].

## Фармакология антагонистов рецепторов АТ II

Первым блокатором рецепторов ангиотензина II, внедренным в терапевтическую практику в 1971 г., был саралазин – пептидное соединение, близкое по структуре к ангиотензину II. Саралазин блокировал прессорное действие ангиотензина II и понижал тонус периферических сосудов, уменьшал содержание альдостерона в плазме, понижал АД. Однако к середине 70-х годов опыт применения саралазина показал, что он обладает свойствами частичного агониста и в ряде случаев дает плохо прогнозируемый эффект (в виде чрезмерной гипотензии или гипертензии). При этом хороший гипотензивный эффект проявлялся при состояниях, сопряженных с высоким уровнем ренина, тогда как на фоне низкого уровня ангиотензина II или при быстрой инъекции АД повышалось. В связи с наличием агонистических свойств, а также ввиду сложности синтеза и необходимости парентерального введения широкого практического применения саралазин не получил.

В начале 90-х годов был синтезирован первый непептидный селективный антагонист АТ<sub>1</sub>-рецепторов, эффективный при приеме внутрь – лозартан, получивший практическое применение в качестве антигипертензивного средства [20].

В настоящее время в мировой лечебной практике применяются или проходят клинические испытания несколько синтетических непептидных селективных АТ<sub>1</sub>-блокаторов – валсартан (в том числе «Нортиван», компании «Гедеон Рихтер»), ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан, олмесартан, золарсартан, тазосартан.

Существует несколько классификаций антагонистов рецепторов ангиотензина II: по химической структуре, фармакокинетическим особенностям, механизму связывания с рецепторами и др.

По химической структуре непептидные блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов можно разделить на 3 основные группы (табл. 1):

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

По наличию фармакологической активности блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов делят на активные лекарственные формы и пролекарства. Так, валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан сами обладают фармакологической активностью, тогда как кандесартана циклосетил

становится активным лишь после метаболических превращений в печени.

Кроме того, АТ<sub>1</sub>-блокаторы различаются в зависимости от наличия или отсутствия у них активных метаболитов. Активные метаболиты имеются у лозартана и тазосартана. Например, активный метаболит лозартана – EXP-3174 оказывает более сильное и длительное действие, чем лозартан (по фармакологической активности EXP-3174 превосходит лозартан в 10–40 раз).

По механизму связывания с рецепторами блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов (а также их активные метаболиты) делят на конкурентные и неконкурентные антагонисты ангиотензина II. Так, лозартан и эпросартан обратимо связываются с АТ<sub>1</sub>-рецепторами и являются конкурентными антагонистами (т.е. при определенных условиях, например, при повышении уровня ангиотензина II в ответ на уменьшение ОЦК, могут вытесняться из мест связывания), тогда как валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан, а также активный метаболит лозартана EXP-3174 действуют как неконкурентные антагонисты и связываются с рецепторами необратимо.

Некоторые АРА являются фармакологически активными (телмисартан, ирбесартан, эпросартан); другие – представляют собой пролекарства (лозартан, кандесартан; табл. 1).

## Фармакокинетика антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов

Фармакокинетика антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов определяется их липофильностью (табл. 2). Последняя определяет не только благоприятную фармакокинетическую, но и степень тканевого распределения и влияния на тканевые РАС. Лозартан является самым гидрофильным препаратом, телмисартан – наиболее липофильным.

Сравнительная фармакокинетика антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов представлена в таблице 3. Антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов по фармакокинетическим характеристикам различаются по биодоступности, периоду полу-

**Таблица 2. Сравнение липофильности антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов**

Препараты	Коэффициент липофильности (октанол/вода)
Лозартан (Е3174)	-2,45
Валсартан	-0,95
Кандесартан (CV11974)	-0,96
Эпросартан	0,047
Ирбесартан	1,48
Телмисартан	3,20
Примечание: отрицательные значения указывают на гидрофильность	

**Таблица 1. Классификация антагонистов рецепторов АТ II**

Препараты	Химическая группа	Фармакологическая активность	Характер связи с рецептором	Аффинность к АТ <sub>1</sub> -рецепторам
Лозартан	Бифенилтетразол	Пролекарство (Е3174)	Неконкурентный	19 (3,7)
Валсартан	Негетероциклическое производство	+	Неконкурентный	2,4
Ирбесартан	Бифенилтетразол	+	Неконкурентный	1,2–4,1
Кандесартан	Бифенилтетразол	Пролекарство (CV11974)	Неконкурентный	0,7–7,4
Телмисартан	Небифенилтетразол	+	Неконкурентный	1,2
Эпросартан	Небифенил–нететразол	+	Конкурентный	1,5

выведения ( $T_{1/2}$ ), метаболизму, однако клиническое значение этих различий до конца не изучено.

## Результаты клинических исследований

Данные многоцентровых исследований, а также отдельные небольшие исследования показали высокую эффективность **валсартана** при артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), почечной патологии и некоторых других заболеваниях. Результаты экспериментальных, а также клинических исследований свидетельствуют, что валсартан не только предотвращает процессы сердечно-сосудистого ремоделирования, но и вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В частности, показано, что при длительной терапии валсартаном у больных отмечалась тенденция к уменьшению размеров левого желудочка в систолу и диастолу, повышение сократимости миокарда, обнаружена способность улучшать почечную функцию [18–20].

Основным гемодинамическим эффектом валсартана является вазодилатация и, следовательно, снижение артериального давления (АД). Антигипертензивная эффективность препаратов данной фармакологической группы зависит от исходной активности РАС: у больных с высокой активностью ренина их действие более выражено. Снижение АД при применении валсартана не сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений. Валсартан проявляет гипотензивный эффект при однократном приеме в сутки и обеспечивает контроль АД на протяжении 24 ч. Сравнительные данные индекса Т/Р (отношение конечного эффекта к пиковому), как показателя продолжительности и стабильности гипотензивного действия, представлены в таблице 4. Messerly F.H. [22] объясняет антигипертензивный эффект валсартана, по меньшей мере, семью механизмами: ингибированием прямого вазоконстрикторного действия АТ II; снижением активности симпатической нервной системы; снижением канальцевой реабсорбции натрия; снижением выработки альдостерона; снижением активности РАС в мозгу; стимуляцией простаглицлина; антипролиферативным действием (обратное развитие ремоделированных сосудов).

Касаясь особенностей антигипертензивного действия, следует отметить, что валсартан оказывает антигипертензивный эффект независимо от пола и возрас-

та, однако он был более эффективен у лиц белой расы и у больных с высокой активностью ренина плазмы крови; кроме того, величина эффекта зависела от дозы назначаемого препарата (снижение АД<sub>сист</sub> и АД<sub>диаст</sub> было большим при назначении 320 мг/сут, нежели при дозе 80 мг/сут). В некоторых мета-анализах [4,6] убедительно показана высокая антигипертензивная активность валсартана, вполне сравнимая с другими антигипертензивными препаратами, при этом валсартан снижает АД равномерно в течение суток, что позволяет назначать его всего 1 раз/сут [21,24]. Существенно, что отмена препарата не вызывает развития рикошетной гипертензии; гипотония первой дозы также отсутствует. Антигипертензивный эффект становится очевидным в пределах 2 недель приема препарата, максимум действия наступает от 3 до 6 недель лечения. Препарат хорошо переносится пациентами пожилого возраста [28]. Весьма существенно, что у этих пациентов антигипертензивный эффект валсартана не снижается при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.

Антипролиферативное действие валсартана обуславливает его органопротективные эффекты: кардиопротективный за счет регресса гипертрофии и гиперплазии миокарда и мускулатуры сосудистой стенки, улучшение эндотелиальной функции сосудов; ренопротективный. Влияние валсартана на процессы гипертрофии и ремоделирования миокарда имеет терапевтическое значение в лечении ишемической и гипертензивной кардиомиопатии, а также кардиосклероза у больных с ИБС. В исследовании, целью которого явилось изучение роли валсартана в лечении пациентов с ИБС и СН, было показано, что валсартан способен оказывать выраженное оптимизирующее влияние на кардиогемодинамику у больных ИБС с СН [27].

Почечные эффекты антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов близки к таковым ингибиторов АПФ, но имеют некото-

**Таблица 4. Индекс Т/Р антагонистов рецепторов АТ II**

Препараты	Дозы (мг/сут)	Индекс Т/Р (%)
Лозартан	50–100	60–72
Валсартан	80–160	66
Ирбесартан	150–300	55–77
Телмисартан	40–160	84–100
Эпросартан	400–800	67–88
Кандесартан	8–16	80–117

**Таблица 3. Сравнительная фармакокинетика антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов**

Препараты	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	T <sub>max</sub> , ч	T <sub>1/2</sub> , ч	Vd, л	Метаболизм, %	Экскреция, %	
							печеночная	почечная
Лозартан	33	99	1–2	2 (6–7)	34 (12)	+ с участием цитохрома P450 (E3174*)	65	35
Валсартан	23	94–97	2–4	6–7	17	–20%	70	30
Ирбесартан	60–80	96	1,5–2	11–15	53–93	+20% с участием цитохрома P450	>75	20
Эпросартан	13	98	1–2	5–9	13	+10%	70	30
Кандесартан	42	>99	4	9	10	+100% с участием цитохрома P450 (CV11974*)	68	33
Телмисартан	42–58	>98	0,5–1	24	500	+12%	>98	<1

Примечание: \* – активный метаболит

рые важные отличия (табл. 5). Валсартан способен существенно влиять на функцию почек. Блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторов в почечной ткани способствует снижению тонуса эфферентных артериол и увеличению почечного кровотока, благодаря чему валсартан участвует в предупреждении прогрессирования почечной недостаточности. Кроме того, валсартан тормозит развитие нефросклероза, который является другим важным фактором прогрессирования дисфункции почек.

Валсартан замедляет нейротрансмиссию, угнетая периферическую симпатическую активность посредством блокады пресинаптических адренергических рецепторов. Было доказано, что применение валсартана способствует снижению высвобождения вазопрессина, уменьшению чувства жажды [18–20].

В исследовании **VALUE** у больных АГ с высоким риском сравнивается влияние валсартана и амлодипина на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В исследование включено 15314 больных в возрасте 50 лет и старше с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (АД 210/115 мм рт.ст., если пациент принимает антигипертензивные препараты, и АД 210/95–115 мм рт.ст. или 160–210/115 мм рт.ст. для пациентов, не получавших антигипертензивную терапию). Лечение начинали с одной (начальной) дозы исследуемого препарата (валсартан 80 мг или амлодипин 5 мг). В дальнейшем проводили ступенчатое (с интервалом в 1 месяц) титрование терапии, ориентируясь на необходимость достичь целевого значения АД (менее 140/90 мм рт.ст.), сначала удваивая дозу исследуемого препарата, затем присоединяя гидрохлоротиазид в дозах 12,5 и 25 мг [27].

В исследовании **Val-HeFT** [16,27] целью было выяснение влияния валсартана на смертность и качество жизни у больных ХСН. Под наблюдением находились 5010 больных ХСН (развившейся на фоне ИБС – 57%, идиопатической кардиомиопатии – 31%, АГ – 6%, прочие – 2%) старше 18 лет с фракцией выброса <40%, а также дилатацией левого желудочка. Все больные перед включением и в ходе исследования получали стандартную терапию, включавшую дигоксин (67%), диуретики (85%), β-адреноблокаторы (35%), иАПФ (93%). Первичными конечными точками были: все случаи смерти и комбинированная конечная точка, включавшая все случаи смерти и заболеваемость (остановка сердца с реанимацией, госпитализация вследствие ухудшения течения ХСН, потребность во в/в введении положительных инотропных препаратов или вазодилаторов, как минимум, в течение 4 часов). После рандомизации одна группа получала валсартан в начальной

дозе 40 мг дважды в сутки (с постепенным увеличением до 160 мг дважды в сутки), другая группа больных – плацебо. Период наблюдения составил от 27 до 30 месяцев. Результаты исследования таковы: общая смертность (одна из первичных точек) была сходной в группе валсартана и плацебо, однако другая конечная точка продемонстрировала достоверное преимущество в группе валсартана (снижение на 13,2% риска смертности и заболеваемости). Частота госпитализаций по причине усиления симптомов ХСН снизилась в группе валсартана на 27,5%. Также отмечено благоприятное действие валсартана на ряд вторичных точек: достоверно улучшилось качество жизни, увеличилась фракция выброса и уменьшились размеры левого желудочка, снизилась выраженность симптомов ХСН (одышка, отеки, застойные хрипы в легких), повысилась толерантность к физической нагрузке, изменилось содержание нейrogормонов (снизилось содержание в плазме крови норадреналина, предсердного натрийуретического пептида и альдостерона). Преимущества валсартана особенно видны у больных, по тем или иным причинам не получавших иАПФ (снижение риска общей смертности составило 33,1%, снижение риска смертности и заболеваемости – 56,4%). Интересно отметить, что если больные получали β-адреноблокаторы, то различия в частоте госпитализаций не было, тогда как в группе больных, не получавших β-адреноблокаторы, частота госпитализаций снизилась на 26,3%. Переносимость валсартана была хорошей. Частота случаев отмены исследуемой терапии в связи с нежелательными явлениями составила 9,9% в группе валсартана и – 7,2% в группе плацебо.

В исследовании **VALIANT** [27] изучали эффект валсартана у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), осложненным сердечной недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка. Всего в исследование было включено 14703 больных. Средний возраст 64,8 года. Исходными характеристиками были следующие: сниженная фракция выброса (35,3%), тромбоз (35,2%) и чрескожная баллонная дилатация коронарных артерий (14,8%); АГ – 55,2%, сахарный диабет – 23,1%. Базовая терапия включала ацетилсалициловую кислоту (91,3%), иАПФ (39,6%), которые затем исключались при проведении рандомизации, β-адреноблокаторы (70,4%), диуретики (50,3%), статины (34,1%). Больные были рандомизированы в три группы: 4909 больных получали каптоприл в дозе 50 мг три раза в сутки, 4909 больных получали валсартан 160 мг два раза в сутки, 4885 больных получали каптоприл 150 мг и 160 мг валсартана. Первичная точка – все случаи смерти, вторичная точка – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность. После наблюдения 36 мес. не было отмечено статистически значимых различий смертности во всех трех сравниваемых группах, не было различий и в сердечно-сосудистой смертности, повторном инфаркте миокарда или появлении сердечной недостаточности. Побочные эффекты встречались существенно реже при приеме валсартана, нежели каптоприла, однако при комбинации этих препаратов частота побочных эффектов была выше. Исследование VALIANT убедительно доказало,

**Таблица 5. Почечные эффекты ингибиторов АПФ и антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов**

Параметры	Антагонисты АТ <sub>1</sub> -рецепторов	Ингибиторы АПФ
Тонус приносящих артериол	↓ минимально	↓ минимально
Тонус выносящих артериол	↓	↓↓
Скорость клубочковой фильтрации	↓	↓
Фильтрационная фракция	↓	↓↓
Уровень калия	↓	↑↑

что валсартан столь же эффективен, как ингибитор АПФ каптоприл, в сохранении жизни больных острым инфарктом миокарда с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Еще один аспект благоприятного действия валсартана – влияние на поражение почек у больных сахарным диабетом. Так, еще в 1997 г. в мета-анализе, включающем 1594 больных (10 исследований), было показано, что валсартан более эффективно, нежели другие антигипертензивные средства, снижает вероятность развития терминальной почечной недостаточности при недиабетических поражениях почек. Показано, что назначение валсартана снижает протеинурию на 29–46% у больных гипертонической болезнью с клиническими признаками поражения почек [12]. В проводимом рандомизированном исследовании **ABCD-2V** оценивается влияние валсартана на течение и исходы диабетической нефропатии у 772 больных сахарным диабетом 2 типа. 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. Интенсивный контроль предполагает уровень АД<sub>диаст.</sub> равный 75 мм рт.ст., умеренный – 80–89 мм рт.ст.

В исследовании **MARVAL** [18–19] изучалось влияние валсартана на микроальбуминурию у больных сахарным диабетом 2 типа. В течение 24 недель 169 пациентов получали валсартан в дозе 80 мг/сут, 163 больных получали амлодипин в дозе 5 мг/сут. АГ у получавших валсартан отмечена в 63,3%, в группе амлодипина – 66,8%. Целевым АД было 135/85 мм рт.ст.; если оно не достигалось указанным лекарственным режимом, то добавляли диуретик (бендрофлуазид) или  $\alpha$ -блокатор (доксазозин). Альбуминурия в группе больных, получавших валсартан, после 24 недель лечения снизилась на 44%, тогда как в группе, получавшей амлодипин, этот показатель составил 8% ( $p < 0,001$ ). Нормальбуминурия 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.

### Побочные явления, возникающие при применении валсартана

Побочные эффекты могут ограничивать привержен-

ность больных к лечению и снижать общую эффективность терапии. Поэтому важно, что частота развития побочных эффектов при приеме валсартана такая же, как и при использовании плацебо [13,24,28]. Из известных побочных эффектов можно назвать головные боли, головокружение, слабость, инфекции верхних дыхательных путей, миалгии, анемию. В связи с отсутствием действия валсартана на уровень брадикинина значительно снижается частота возникновения нежелательных явлений, свойственных иАПФ, таких как сухой кашель и ангионевротический отек, и в то же время снижается риск развития почечных осложнений терапии иАПФ (снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение уровня креатинина сыворотки и гиперкалиемии). Частота развития кашля в плацебо-контролируемых клинических исследованиях валсартана составляет от 1%. Частота других побочных эффектов, потенциально связанных с активностью кининовой системы (ангионевротический отек, сыпь), не превышает 1%.

Помимо возможности приема 1 раз в сутки, удобство использования валсартана заключается в отсутствии зависимости от приема пищи. Еще одним благоприятным свойством валсартана является способность уменьшать половую дисфункцию и улучшать качество жизни у мужчин с гипертонией [20]. Это важно, поскольку частота сексуальных расстройств, связанных с использованием гипотензивных средств, достигает 86,4%.

Эффект «первой дозы» (головокружение, слабость, постуральная гипотония, обмороки), возникающий при приеме ингибиторов АПФ и обусловленный резким гемодинамическим эффектом, у валсартана менее выражен – частота гипотонии менее 1%.

В отличие от ингибиторов АПФ валсартан не приводит к клинически значимой задержке калия (частота развития гиперкалиемии менее 1,5%). Валсартан имеет нейтральный метаболический профиль: не влияет на метаболизм липидов и углеводов. В отношении валсартана не отмечен синдром отмены.

### Лекарственные взаимодействия

Валсартан имеет фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия. К числу первых относится изменение выраженности гипотензивного эффекта и усиление гиперкалиемии при сочетании валсартана с калийсберегающими диуретиками и калийсодержа-

Таблица 6. Лекарственные взаимодействия антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов

Взаимодействующие препараты	Антагонисты АТ <sub>1</sub> -рецепторов	Результат взаимодействия
<b>Фармакодинамические взаимодействия</b>		
Алкоголь	Лозартан, валсартан, эпросартан	Усиление гипотензивного эффекта
Антигипертензивные препараты, диуретики	Все	Усиление гипотензивного эффекта
НПВП, эстрогены, симпатомиметики	Все	Ослабление гипотензивного эффекта
К <sup>+</sup> -сберегающие диуретики, К <sup>+</sup> -содержащие препараты	Все	Гиперкалиемия
<b>Фармакокинетические взаимодействия</b>		
Препараты лития	Валсартан, ирбесартан, телмисартан	Увеличение C <sub>max</sub> , риск токсических эффектов
Варфарин	Валсартан, телмисартан	Уменьшение C <sub>max</sub> , увеличение протромбинового времени
Дигоксин	Телмисартан	Увеличение C <sub>max</sub>

щими препаратами. Фармакокинетические взаимодействия наблюдаются с препаратами лития, варфарином, дигоксином (табл. 6).

## Заключение

Таким образом, учитывая уникальный спектр эффектов валсартана («Нортиван», компания «Гедеон Рихтер») и превосходную переносимость, а также патогенетически обоснованную необходимость фармакологической коррекции нарушений в ренин-ангиотензиновой системе, назначение валсартана является залогом успешного лечения артериальной гипертензии у разных категорий больных, независимо от пола, возраста, расы, а также таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, систолическая дисфункция левого желудочка, обструктивные заболевания легких и других.

Результаты мультицентровых плацебо-контролируемых исследований показывают высокую эффективность и хорошую переносимость валсартана. По мнению экспертов ВОЗ/МОГ, их применение для лечения артериальной гипертензии целесообразно при непереносимости ингибиторов АПФ, в частности, в случае указания на кашель в анамнезе, вызываемый ингибиторами АПФ. В настоящее время продолжаются многочисленные клинические исследования, в т.ч. и мультицентровые, посвященные изучению эффективности и безопасности применения валсартана, их влияния на смертность, продолжительность и качество жизни больных по сравнению с гипотензивными и другими средствами при лечении артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, атеросклероза и др.

## Литература

1. Арутюнов Г. П. Перспективы применения антагонистов ангиотензина II // *Consilium medicum*. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 1–6.
2. Белоусов Ю. Б. Клиническая эффективность и безопасность ирбесартана у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Результаты многоцентрового исследования // *Кардиология*. – 2000. – № 7. – С. 4–8.
3. Карпов Ю.А., Европейские рекомендации по артериальной гипертензии 2007 г.: блокаторы ангиотензиновых рецепторов усиливают позиции, РМЖ том 15, № 20 б 1434–1440.
4. Кисляк О.А., Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: современные подходы к лечению артериальной гипертензии, РМЖ том 12 №15, с.935–941.
5. Кукес В.Г., Семенов А.В., Сычев Д.А., Проблемы взаимодействия лекарственных средств в кардиологической практике: антигипертензивные и гиполипидемические препараты, РМЖ №20, 2006г, стр.1423–1428.
6. Илларионова Т.С., Стуров Н.В., Чельцов В.В., Препараты, применяемые для лечения гипертонической болезни, РМЖ том 15, № 28 2124–2130.
7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2002;2:3–7.
8. Свищенко Е. П., Безродная Л. В., Мищенко Л. А. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в кардиологии // *Методические рекомендации*. – 2002. – С. 14–17.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Блокаторы АТ1 –ангиотензиновых рецепторов. Москва, 2001, с.200.
10. Чазова И.Е. Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы: новые возможности в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. // *Consilium Medicum*. 2007; т.9, № 5.
11. Corea I, Cardoni O, Fogari R et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clin.Pharmacol. Ther.* 1996; 60:341–346.
12. Cuspidi C, Muesan ML, Valagussa L. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20 (11): 2293–300.
13. Bremner AD, Baur M, Oddou-Stock P, et al. Valsartan: Long-term efficacy and tolerability compared to lisinopril in elderly patients with essential hypertension. *Clin.Exp.Hypertens*. 1997.
14. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan

Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

15. Domansky M., Pfeffer M., Mitchell G. et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality. Follow-up study of the Multiple Risk factor Intervention study Trial (MRFIT) // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287. – P. 2677–2683.
16. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
17. Hornig B. Effects of AT<sub>1</sub>-receptor blockade on endothelial dysfunction // 2nd Intern. Forum on angiotensin II receptor antagonism. – Monte-Carlo, 2001 – absti – p. 18–19.
18. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of ACE inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann.Intern.Med.* 1997; 127: 337–345.
19. Gansevoort RT, de Zeeuw, Shahinfar S. et al. Effect of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens Suppl* 1994; 12:S37–S42.
20. Lucius R., Galliant S., Busche S. Et al. Beyond blood pressure: new roles for angiotensin II. *Cell Mol Life Sci* vol. 56, 1999, p. 1008–1019.
21. Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial of cardiovascular events in hypertension. *Blood Press* 1998; 7:176–183.
22. Messerly F.H. *The ABCs of Antihypertensive Therapy*. Second Edition. Lippincott Williams. 2000. p.325.
23. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, et al.: Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004, 66:1131–1138.
24. Neutel J., Weber M., Pool J. et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist: antihypertensive effects over 24 hours. *Clin.Ther.* 1997; 19: 447–458.
25. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Mortality and morbidity after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomised controlled study (MOSES). // *Stroke* 2005. – Vol. 36. – P.1218–1226.
26. Shusterman N.H. Safety and efficacy of eprosartan? A new angiotensin II receptor blocker // *Am. Heart J.* 1999, Vol 138 : N3, Part2, S238–245.
27. Skoog I., Lithell H., Hansson L. Et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) // *Am. J. Hypertens*. 2005. – Vol. 18. – P.1052–1059.
28. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 6:672–678.
29. World Health Organization–International Society of Hypertension. Guidelines subcommittee // *J. Hypertens*. – 1999. – Vol. 17. – P. 151–183.
30. Zannad F, Fay R. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. *Fundamental&Clinical Pharmacology* 2007; 21: 181–190.

валсартан

120/80

# НОРТИВАН®

Цель достигнута!



- ♥ Плавное снижение и стабильный контроль АД
- ♥ Оптимальный профиль переносимости и безопасности
- ♥ Высокий уровень приверженности пациентов лечению



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8.  
Тел.: (495) 363 39 50; Факс: (495) 363 39 49; [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)