

Клинический опыт применения валсартана (Валзан®) в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Митьковская Н.П., Григоренко Е.А.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Mitkovskaya N.P., Grigorenko E.A.
Belarusian State Medical University, Minsk

Clinical practice of valsartan (Valzan®) application in treatment of patients with ischemic heart disease and arterial hypertension

Резюме. Целью исследования была клиническая оценка эффективности и безопасности использования валсартана (Валзан® производства фирмы «PHARMACARE PLC.») у пациентов с ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией напряжения I–II функциональных классов) и артериальной гипертензией I–II степени. Полученные результаты свидетельствуют, что Валзан® в дозе 160 мг/сут характеризуется хорошей переносимостью, гарантирует метаболическую нейтральность при длительном использовании и может быть использован в комплексном лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сартаны, медикаментозное лечение.

Summary. The goal of the present research is clinical assessment of the efficiency and safety of Valsartan (Valzan®, produced by the company «PHARMACARE PLC.») application in patients with ischemic heart disease (stable exertional angina (pectoris) of functional classes I–II) and in patients with arterial hypertension of the 1st–2nd degrees. The received findings testify that Valzan® (dose of 160 mg per day) is characterized by good tolerance, guarantees metabolic neutrality and in case of long-term application can be used in combined treatment of ischemic heart disease and arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, ischemic heart disease, sartans, medication treatment.

Смертность от болезней системы кровообращения продолжает занимать основное место в структуре смертности в большинстве стран мира. Хорошо известно, что артериальная гипертензия (АГ), длительно существующая и плохо контролируемая, вносит существенный вклад в высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Одна из причин этого – высокая распространенность АГ, которая в России достигает около 40% взрослого населения. Несмотря на увеличение числа лиц, осведомленных о наличии у них АГ, и назначение им современных антигипертензивных препаратов, успехи в лечении данного заболевания остаются весьма скромными и контроль над уровнем артериального давления (АД) достигается всего у 21,5% пациентов [1].

На сегодняшний день достаточно высокий уровень знаний в области диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся развитием сердечной недостаточности и АГ, не решает задачу индивидуального выбора гипотензивной терапии. Причиной этого является, с одной стороны, невозможность оценки практически врачом всего спектра патогенетических сдвигов,

лежащих в основе формирования клинических симптомокомплексов, а с другой – отсутствие подходов, позволяющих формализовать выбор гипотензивного препарата с учетом всех особенностей течения заболевания у конкретного пациента и возможных эффектов воздействия комбинированной медикаментозной терапии сочетанной кардиоваскулярной патологии. Существующие в настоящее время подходы к решению данной проблемы предполагают ограниченную индивидуализацию схемы гипотензивной терапии, основанную на выборе predetermined варианта лечения из множества типовых схем. Подобный подход позволяет соотнести выбор гипотензивного препарата с параметрами состояния конкретного пациента и, соответственно, в полной мере отвечает необходимости индивидуализированного медикаментозного лечения с учетом всех факторов кардиоваскулярного риска, что соответствует концепции риск-стратегии в определении способов коррекции АГ. Пути решения проблемы лечения пациентов с АГ в данном аспекте лежат в области реализации врачебных решений, направленных на определение «идеального» гипотензивного средства для каждого па-

циента, которым на сегодняшний день нередко становится препарат, относящийся к группе сартанов.

Как и ингибиторы АПФ, блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (сартаны) вызывают периферическую вазодилатацию, подавляя чрезмерную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в кровяном русле и тканях у пациентов с АГ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Преимущества сартанов перед ингибиторами АПФ определяет более эффективное подавление сердечно-сосудистых эффектов активации РААС, высокая специфичность действия, лучшая переносимость, широкий спектр действия.

Первый пептидный блокатор АТ-ангиотензиновых рецепторов (саралазин) был синтезирован D. Pals и соавт. в 1971 г. В 1988 г. D. Carini и J. Duncia доказали, что помимо этого одно из производных имидазола – лозартан – действует в качестве блокатора рецепторов ангиотензина II и эффективно при приеме внутрь. Так появился первый непептидный блокатор рецепторов ангиотензина II, который, как показали дальнейшие исследования, обладал избирательностью в отношении АТ₁-ангиотензиновых рецепторов. В нача-

ле и середине 1990-х гг. были синтезированы другие непептидные блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов: валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан, эпросартан.

В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов лежат прямой и опосредованный механизмы. Прямой механизм связан с непосредственным ослаблением эффектов ангиотензина II в результате блокады AT_1 -рецепторов. Косвенный механизм обусловлен дополнительной стимуляцией AT_2 -рецепторов, что усиливает органопротективное действие на почки, сердце, сосуды. При этом многие, если не все, неблагоприятные эффекты ангиотензина II на структуру и функцию почек опосредуются AT_1 -ангиотензиновыми рецепторами. Это дает основание предполагать, что блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов так же, как и ингибиторы АПФ, оказывают ренопротективное действие. Различия в механизмах почечных эффектов AT_1 -блокаторов и ингибиторов АПФ заключаются в том, что первые не оказывают прямого влияния на метаболизм брадикинина, а косвенным образом стимулируют AT_2 -ангиотензиновые рецепторы, которые опосредуют дилатацию почечных артериол.

Как и другие антигипертензивные препараты, блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов вызывают обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и тем самым могут улучшать прогноз жизни у пациентов с АГ. Влияние AT_1 -блокаторов на гипертрофию левого желудочка сравнимо с таковым ингибиторов АПФ. При этом обратное развитие гипертрофии левого желудочка при лечении обусловлено не только снижением системного АД, но и прямым антипролиферативным действием блокаторов AT_1 -ангиотензивных рецепторов на кардиомиоциты и фибробласты миокарда.

Механизмы вазопротективных эффектов блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов сопряжены с их антигипертензивным, антифибротическим, антитромботическим, антиоксидантным и противовоспалительным действием, что определяет их приоритетное использование для лечения АГ, реноваскулярной гипертензии, в том числе развивающейся после трансплантации почки, ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, при первичной и вторичной профилактике нефропатии.

Валсартан (Valsartan) отличается от лозартана и других блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов тем, что

по химической структуре он является негетероциклическим соединением. Он более селективен, чем лозартан, что определяется более высоким сродством к AT_1 -рецепторам, чем к AT_2 -рецепторам. Валсартан действует как неконкурентный антагонист ангиотензина II в отношении AT_1 -ангиотензиновых рецепторов. В отличие от лозартана избыток ангиотензина II не может вытеснить валсартан из связи с AT_1 -рецепторами. Валсартан сам по себе обладает фармакологической активностью и, в отличие от лозартана, не имеет активных метаболитов.

Период полужизни валсартана в плазме крови составляет в среднем 9 ч, что больше, чем у лозартана. Основной путь элиминации валсартана из организма – выведение с желчью и калом (70–86%) в основном в неизменном виде. Лишь 14–30% валсартана выводится через почки, что делает безопасным его применение у пациентов с почечной недостаточностью.

Валсартан не оказывает влияния на фармакокинетику и фармакодинамическую активность гидрохлортиазида, фуросемида, амлодипина, варфарина, глибенкламида и индометацина. Препарат метаболизируется без участия цитохромных изоферментов P-450, поэтому ни ингибиторы, ни индукторы этих изоферментов не оказывают влияния на его фармакокинетику.

Антигипертензивный эффект валсартана проявляется в течение первой недели терапии и достигает своего максимума через 2–4 недели лечения. При недостаточной эффективности монотерапии валсартан можно комбинировать с другими антигипертензивными препаратами.

Противопоказаниями к применению валсартана являются беременность, индивидуальная непереносимость, тяжелые поражения печени и желчевыводящих путей, гиперкалиемия. Препараты данной группы следует с осторожностью применять при тяжелой почечной недостаточности, патологии желчевыводящих путей, при значительной дегидратации [3].

Препарат хорошо переносится (частота нежелательных эффектов не отличается от таковых при приеме плацебо), в том числе пациентами пожилого возраста. Несомненно, благоприятным свойством валсартана является способность уменьшать половую дисфункцию и улучшать качество жизни у мужчин с АГ (частота сексуальных расстройств, связанных с использованием других антигипертензивных средств, достигает 86,4%). По данным двойного слепого рандомизированного исследования у мужчин с АГ

ранее не получавших антигипертензивную терапию и не имевших сексуальной дисфункции, при назначении валсартана продемонстрировано улучшение сексуальной функции по сравнению с бета-блокатором карведилолом, вызвавшим ее ухудшение [2]. Валсартан метаболически нейтрален, не влияет на уровень холестерина, триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Валсартан является одним из наиболее хорошо изученных и часто назначаемых блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов. С валсартаном проведено более 150 клинических исследований и общее число пациентов, включенных в клинические исследования, достигает 100 тыс., из них более 40 тыс. включены в исследования с изучением таких конечных точек, как сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность. Влияние валсартана на выживаемость пациентов изучалось в ряде крупных рандомизированных многоцентровых исследований: VALUE, Val-HeFT, VALIANT, JIKEI HEART, KYOTO HEART STUDY [10–13].

Одним из самых известных исследований с использованием валсартана является международное рандомизированное двойное слепое исследование VALUE, в котором были включены свыше 15 тыс. пациентов с АГ и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Было продемонстрировано, что валсартан не уступает амлодипину по способности снижать сердечно-сосудистую смертность, однако частота госпитализаций из-за развития ХСН в группе валсартана оказалась на 19% ниже [8]. Важно подчеркнуть, что валсартан в дозе 80–160 мг/сут в большей степени снижал риск развития новых случаев сахарного диабета (СД) 2-го типа, чем амлодипин в дозе 5–10 мг/сут. При этом максимальный «антидиабетический» эффект валсартана проявлялся в группе с наиболее высоким риском развития сахарного диабета, т.е. у пациентов старшего возраста с более высоким индексом массы тела, дополнительно получавших тиазидные диуретики и бета-адреноблокаторы.

Результаты экспериментальных, а также клинических исследований свидетельствуют, что валсартан не только предотвращает процессы сердечно-сосудистого ремоделирования, но и вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка. При длительной терапии валсартаном отмечалась тенденция к уменьшению размеров левого желудочка в систолу и диастолу, повышение сократимости миокарда и улучшение

Таблица 1 Показания к назначению сартанов в рекомендациях по диагностике и лечению АГ РМОАГ/ВНОК [1]

ВНОК, 2001	ВНОК, 2004	РМОАГ/ВНОК, 2008	РМОАГ/ВНОК, 2010
1. Кашель при лечении ингибиторами АПФ	1. Диабетическая нефропатия. 2. Микроальбуминурия. 3. Протеинурия. 4. Гипертрофия левого желудочка. 5. Кашель при лечении ингибиторами АПФ	1. ХСН. 2. Перенесенный инфаркт миокарда. 3. Диабетическая нефропатия. 4. Протеинурия/микроальбуминурия. 5. Гипертрофия левого желудочка. 6. Мерцательная аритмия. 7. СД. 8. Метаболический синдром. 9. Кашель при лечении ингибиторами АПФ	1. ХСН. 2. Перенесенный инфаркт миокарда. 3. Диабетическая нефропатия. 4. Протеинурия/микроальбуминурия. 5. Гипертрофия левого желудочка. 6. Мерцательная аритмия. 7. СД. 8. Метаболический синдром. 9. Кашель при лечении ингибиторами АПФ. 10. ИБС. 11. Недиабетическая нефропатия. 12. Дисфункция ЛЖ. 13. Пожилой возраст

почечной функции [4–6]. В связи с этим большой интерес представляют данные, полученные в исследовании MARVAL [7], куда были включены пациенты с СД 2-го типа и АГ. В течение 24 недель 169 больных получали валсартан в дозе 80 мг/сут, 163 человека получали амлодипин в дозе 5 мг/сут (при АД > 135/85 мм рт. ст. добавляли диуретик бендрофлутиазид или альфа-адреноблокатор доксазозин). При одинаковой степени снижения АД альбуминурия в группе пациентов, получавших валсартан, после 24 недель лечения, снизилась на 44%, в группе, получавшей амлодипин, – на 8% (p < 0,001). Нормоальбуминурия была достигнута в 29,9% в группе валсартана против 14,5% в группе амлодипина (p < 0,001).

Еще один аспект благоприятного действия валсартана – влияние на поражение почек у пациентов без СД. Мета-анализ 1594 клинических случаев 10 исследований, проведенный еще в 1997 г., показал, что валсартан более эффективно, нежели другие антигипертензивные средства, снижает вероятность развития терминальной почечной недостаточности и протеинурию (на 29–46%) при недиабетических поражениях почек [5].

Исследование Val-HeFT [9] было посвящено изучению влияния длительного (27–30 мес.) лечения валсартаном на смертность и качество жизни 5010 пациентов с ХСН (преимущественно развившейся на фоне ишемической болезни

сердца (ИБС) (57%), и идиопатической кардиомиопатии (31%) с фракцией выброса <40% и дилатацией левого желудочка. Хотя общая смертность была сопоставимой в группе валсартана и плацебо, сердечно-сосудистая смертность в группе валсартана была ниже на 13,2%, частота госпитализаций из-за усиления симптомов ХСН – на 27,5% ниже, чем в группе плацебо. Кроме того, в группе валсартана в большей степени отмечалось улучшение качества жизни, увеличение фракции выброса и толерантности к физической нагрузке, уменьшение размеров левого желудочка, выраженности симптомов ХСН, а также содержания в плазме крови норадреналина, предсердного натрийуретического пептида и альдостерона.

Таким образом, за годы, прошедшие после появления и внедрения сартанов в широкую клиническую практику, они завоевали признание у врачей и пациентов, и показания к их применению были значительно расширены (табл. 1).

Цель исследования – клиническая оценка эффективности и безопасности использования валсартана (Валзан® производства фирмы «PHARMACARE PLC.») у пациентов с ИБС (стабильной стенокардией напряжения I–II функциональных классов) и АГ I–II степени.

Материалы и методы

Назначение валсартана в комплексном лечении ИБС и АГ (Валзан®) применялось у 46 пациентов в возрасте от

38 до 59 лет (средний возраст 45,2 ± 4,12 лет). Диагноз ИБС был верифицирован на догоспитальном этапе и подтвержден в процессе исследования в результате изучения анамнеза, амбулаторной медицинской документации, клинических, инструментальных (ЭКГ, велоэргометрическая проба, ЭхоКГ) и лабораторных данных. У всех обследуемых была отмечена АГ I–II степени по классификации ВОЗ (1999).

Критерии включения в исследование, согласно разработанному дизайну: возраст от 30 до 60 лет; АГ I и II степени с показателями систолического АД (САД) 140–179 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 90–110 мм рт. ст.; стабильная стенокардия напряжения I–II функциональных классов на протяжении как минимум 3 месяцев при отсутствии необходимости постоянного приема нитратов; согласие пациента на включение в исследование.

Критерии исключения: вторичная АГ; злокачественная АГ; стабильная стенокардия напряжения, требующая ежедневного приема нитратов; нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда давностью менее 3 месяцев от начала исследования; застойная ХСН, начиная с III функционального класса (по Нью-Йоркской классификации); сопутствующие заболевания, требующие дополнительной терапии и затрудняющие оценку эффективности и переносимости валсартана (Валзан®); печеночная недостаточность; хроническая почечная недостаточность с азотемией; гиперкалиемия; зависимость от алкоголя; отсутствие согласия на включение в исследование; непереносимость валсартана.

Пациентам, включенным в исследование, назначалась комбинация валсартана (Валзан®) с традиционными антиангинальными препаратами (бета-блокаторы, статины, дезагреганты). Доза исследуемого препарата составляла 160 мг/сут, в дальнейшем не менялась и использовалась до конца курса лечения (90 дней).

У всех исследуемых до начала лечения валсартаном (Валзан®, 160 мг/сут) оценивались следующие показатели: исходная частота сердечных сокращений (ЧСС); исходное САД; исходное ДАД; исходные показатели ЭКГ, ЭхоКГ, биохимического анализа крови (липидограмма, мочевины, креатинина, глюкозы, электролиты крови, мочевая кислота). ЧСС, САД, ДАД оценивались на 30-й и 60-й день приема препаратов. В конце курса лечения (90-й день) помимо оценки вышеуказанных показателей, пациентам повторно проводились ЭКГ, ЭхоКГ и забор крови для оценки динамики лабораторных показателей.

Таблица 2 Средние величины ЧСС и АД при проспективном трехмесячном наблюдении за пациентами с ИБС и АГ на фоне терапии Валзано[®]

Показатель	Исходные данные (n = 46)	30-й день терапии	90-й день терапии
ЧСС, уд/мин	78,23 ± 14,35	64,18 ± 7,24*	62,23 ± 5,34*
САД, мм рт. ст.	162,31 ± 34,11	140,02 ± 23,18*	125,12 ± 7,24**
ДАД, мм рт. ст.	99,18 ± 6,58	84,11 ± 4,12*	71,16 ± 6,26*

* Достоверность различия показателей при сравнении с исходными данными при $p < 0,05$; ** при $p < 0,01$.

Таблица 3 Показатели геометрической модели ЛЖ у пациентов с ИБС и АГ

Показатель (M ± m)	Группы наблюдения (n = 46)	
	исходные данные	90-й день терапии
ИММЛЖ, г/м ²	136,21 ± 34,56*	109,45 ± 16,72
ИОТС ЛЖ	0,48 ± 0,004*	0,41 ± 0,003

* Достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

Таблица 4 Эхокардиографические показатели диастолической функции правого и левого желудочка у пациентов с ИБС и АГ

Показатель (M ± m)	Исходные данные (n = 46)	90-й день терапии (n = 46)
$E_{МК}$, м/с	0,72 ± 0,02	0,84 ± 0,03
$A_{МК}$, м/с	0,84 ± 0,04*	0,60 ± 0,02
$E/A_{МК}$	0,89 ± 0,02*	1,28 ± 0,07
$E_{ТК}$, м/с	0,62 ± 0,03	0,64 ± 0,02
$A_{ТК}$, м/с	0,65 ± 0,02	0,67 ± 0,03
$E/A_{ТК}$	0,94 ± 0,03	0,96 ± 0,04

Примечания: $E_{МК}$ – максимальная скорость потока периода раннего наполнения ЛЖ; $A_{МК}$ – максимальная скорость потока периода позднего наполнения ЛЖ; $E/A_{МК}$ – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения ЛЖ; $E_{ТК}$ – максимальная скорость потока периода раннего наполнения ПЖ; $A_{ТК}$ – максимальную скорость потока периода позднего наполнения ПЖ; $E/A_{ТК}$ – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения ПЖ.

* Достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

АД измеряли по методу Короткова трехкратно в положении сидя с последующим определением средних систолических и диастолических показателей. После включения в исследование АД самостоятельно контролировалось амбулаторными пациентами не реже двух раз в сутки в фиксированные часы. Нормальным значением АД для периода бодрствования была принята величина, не превышающая 135/85 мм рт. ст.

Всем обследуемым проводили ЭКГ в покое на электрокардиографе «ИНТЕКАРД-3» (Республика Беларусь).

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом ЭхоКГ в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском на аппарате «HewlettPackard-2005» (США) с использованием ультразвукового датчика 3,5 МГц

по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества.

Определяли следующие показатели структурно-функционального состояния камер сердца: размер левого предсердия (ЛП), диаметр корня аорты (Ао), амплитуда раскрытия аортального клапана (АК), переднезадний размер правого желудочка (ПЗРПЖ), толщина передней стенки правого желудочка (ПСПЖ), конечный диастолический (КДД) и систолический (КСД) размеры полости ЛЖ, конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, ударный объем (УО) ЛЖ, толщина задней стенки (ЗСЛЖ) левого желудочка и межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, фракция выброса ЛЖ (ФВ) в М-(Teichholz) и В-модальном (Simpson) режиме.

Для оценки диастолической функции ЛЖ с помощью доплерэхокардиографии в импульсном режиме измеряли максимальную скорость потока периода раннего наполнения (E , м/с), максимальную скорость потока периода позднего наполнения (A , м/с), отношение (E/A) скорости раннего к скорости позднего наполнения ЛЖ. Признаками нарушения диастолической функции считали величину отношения E/A менее 1,0.

Для оценки процесса ремоделирования ЛЖ рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²), индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу (ИОТС).

Для расчета ИММЛЖ, отражающего соответствие толщины стенок миокарда ЛЖ размерам его полости, определяли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux и N. Reichek, затем полученные значения ММЛЖ индексировали к площади поверхности тела.

ММЛЖ вычислялась по формуле:

$ММЛЖ = 0,8 \times 1,04 \times [(КДД + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДД^3] + 0,6$,

где КДД – конечный диастолический размер ЛЖ; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

Площадь поверхности тела определяли по формуле:

$ППТ = 0,007184 \times h^{0,725} \times m^{0,425}$,

где m – масса тела (кг); h – рост (см).

ИОТС ЛЖ в диастолу рассчитывали по формуле:

$ИОТС = (ЗСЛЖ + МЖП)/КДД$,

где КДД – конечный диастолический размер ЛЖ; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

За нормальные значения ИММЛЖ принимались цифры менее 118 г/м², за повышение ИОТС левого желудочка – 0,45 и более.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 6.0, StatSoft, Inc., США). В каждой группе исследования рассчитывали средние значения (M), частоту встречаемости признака (P), ошибки репрезентативности (m). Для оценки достоверности разности статистических величин в двух сравниваемых совокупностях при нормальном распределении использовали критерий Стьюдента (t). Величину полученного коэффициента оценивали по таблице Стьюдента. Результаты исследования считали достоверными, а различия между показателями значимыми при величине безошибочного прогноза равной или более 95% ($p < 0,05$).

Таблица 5 Показатели биохимического анализа крови у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, включенных в исследование

Показатель* (M ± m)	Группы исследования (n = 46)	
	исходные данные	90-й день терапии
Глюкоза, ммоль/л	5,08 ± 0,24	4,37 ± 0,56
Мочевина, ммоль/л	7,64 ± 0,37	8,06 ± 0,23
Креатинин, мкмоль/л	0,056 ± 0,003	0,045 ± 0,006
Калий, ммоль/л	3,98 ± 0,02	3,94 ± 0,02
Мочевая кислота, мкмоль/л	316,2 ± 12,34	319,4 ± 14,27

* Достоверные различия не установлены.

Результаты и обсуждение

Средние величины САД и ДАД на 30-й день приема валсартана (Валзан®, 160 мг/сут) стали достоверно ниже по сравнению с исходными показателями, причем достигнутые достоверные различия сохранялись на 90-й день терапии исследуемым препаратом (табл. 2).

ЧСС под действием бисопролола (5 мг/сут) достоверно снизилась уже на 15-й день приема комплексной терапии. На 30-й и 90-й день приема Валзана® в сочетании с бета-адреноблокаторами клинически значимого изменения ЧСС не отмечалось, наблюдалось снижение цифр АД до целевого уровня. Таким образом, оптимальный гипотензивный эффект стойко сохранялся при длительном применении Валзана®, что вполне согласуется с литературными данными. Необходимо также отметить, что снижение САД и ДАД в результате терапии исследуемым препаратом имело место у всех 46 пациентов с ИБС и АГ. При этом в течение 3 месяцев наблюдения не отмечалось развития значимых побочных эффектов либо непереносимости используемого препарата, которые могли бы привести к отмене назначенной терапии. Субъективное улучшение состояния в результате применения комбинированной терапии с включением валсартана (Валзан®, 160 мг/сут) отметили 38 из 46 обследуемых (82,6%). Оно заключалось в уменьшении количества эпизодов повышения АД, снижении потребности в дополнительном приеме гипотензивных препаратов короткого действия, улучшении общего самочувствия.

Анализ результатов ЭКГ-12 показал разнообразные, но малоспецифичные для АГ и ИБС изменения конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента ST, инверсия зубца T), ритма (единичная политопная экстрасистолия) и проводимости (проходящая блокада правой ножки пучка Гиса). У 32 (69,5%) пациентов были обнаружены признаки

гипертрофии ЛЖ. Динамики изменений электрокардиографических показателей на фоне лечения Валзаном® в течение 3 месяцев не отмечено.

При сравнительном анализе результатов эхокардиографического исследования выявлено уменьшение среднего значения ИММЛЖ у пациентов с ИБС и АГ на 90-й день комбинированной терапии, включающей Валзан®. ИОТС ЛЖ в диастолу при исходном измерении до момента назначения терапии исследуемым препаратом был также достоверно выше, чем в конце исследования (табл. 3).

При выполнении доплеровского исследования установлено уменьшение скорости потока периода позднего наполнения ЛЖ и увеличение средней величины отношения E/A трансмитрального кровотока у обследуемых пациентов с АГ на 90-й день исследования. Выявленные различия свидетельствуют об уменьшении диастолической дисфункции миокарда ЛЖ при лечении Валзаном® (табл. 4).

При анализе показателей биохимического анализа крови через три месяца лечения Валзаном® достоверных различий по сравнению с исходными данными не выявлено, что свидетельствует о его безопасности и метаболической нейтральности (табл. 5).

Гиперурикемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Доказана связь между повышением уровня мочевой кислоты и инсулинорезистентностью. При лечении АГ у пациентов с нарушением пуринового обмена метаболическая безопасность гипотензивных препаратов является одним из определяющих условий. С этой точки зрения ни диуретики, ни бета-адреноблокаторы не могут рассматриваться как препараты выбора вследствие отрицательного влияния на обмен мочевой кислоты, возможного увеличения инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. 90-дневное применение Валзана® у пациентов с ИБС и АГ не только

эффективно снижало АД, но также не сопровождалось усугублением имеющихся метаболических нарушений.

Выводы:

1. Валсартан (Валзан®, 160 мг/сут) является эффективным препаратом для лечения пациентов ИБС с легкой и умеренной АГ при неблагоприятной кластеризации факторов кардиоваскулярного риска.

2. Валзан® оказывает благоприятное воздействие на функцию левого желудочка, о чем свидетельствуют результаты проведенного в динамике эхокардиографического исследования.

3. Применение валсартана (Валзан®, 160 мг/сут) в комплексном лечении ИБС и АГ характеризуется хорошей переносимостью, а также гарантирует метаболическую нейтральность при длительном использовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (рекомендации Российской медицинской обществу по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
2. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study / R. Fogari [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2001. – Vol. 14. – P. 27–31.
3. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy / J. Benz [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2008. – Vol. 12. – P. 861–866.
4. Beyond blood pressure: new roles for angiotensin II / R. Lucius [et al.] // Cell Mol. Life Sci. – 2009. – Vol. 56. – P. 1008–1019.
5. Giatras, I. Effect of ACE inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials / I. Giatras, J. Lau, A.S. Levey // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 127. – P. 337–345.
6. Effect of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease / R.T. Gansevoort [et al.] // J. Hypertens. Suppl. – 2004. – Vol. 12. – P. S37–S42.
7. Viberti, G. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus / G. Viberti, N.M. Wheelton // Circulation. – 2002. – Vol. 6. – P. 672–678.
8. VALUE trial: long term blood pressure trends in 13449 patients with hypertension and high cardiovascular risk / S. Julius [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2003. – Vol. 16. – P. 544–548.
9. Cohn, J.N. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J.N. Cohn, G. Tognoni // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 345, N 23. – P. 1667–1675.
10. Valsartan In Acute myocardial Infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context / E.J. Velazquez [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2003. – Vol. 5. – P. 537–544.
11. Peters, S. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation – results of the VALVACE trial / S. Peters, M. Meyners, W. Trummel // Int. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 98. – P. 331–335.
12. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (JIKEL HEART STUDY): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study / S. Mochizuki [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 1431–1439.
13. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART STUDY / T. Sawada [et al.] // Eur. Heart Journal. – 2009. – Vol. 30, N 20. – P. 2461–2469.