

- dial revascularization / W. Wijns, Ph. Kolh, N. Danchin et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2501–2555.
80. *Young, J. B.* Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials / J. B. Young, M. E. Dunlap, M. A. Pfeffer et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, № 17. – P. 2618–2626.
81. *Yusuf, S.* Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation / S. Yusuf, F. Zhao, S. R. Mehta et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 494–502.
82. *Yusuf, S.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (see comments) / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 3. – P. 145–153.
83. *Yusuf, S.* Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies / S. Yusuf, P. Held, C. Furberg // *Am. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 67. – P. 1295–1297.

Поступила 17.11.2010.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ И КАРДИОХИРУРГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 577.175.852:[616.12-008.331.1+616.61]

Антигипертензивная, нефропротективная и кардиопротективная эффективность блокатора АТ₁-рецепторов ангиотензина II валсартана в средней терапевтической и максимальной суточной дозах по сравнению с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприла у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией

*М. Л. Максимов**, *Е. А. Дербенцева*, *О. В. Дралова*, *А. К. Стародубцев*, *О. Д. Остроумова*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Целью открытого нерандомизированного клинического исследования применения препарата валсартан у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и артериальной гипертензией (АГ) II–III степени была оценка антигипертензивной, нефропротективной и кардиопротективной эффективности, переносимости и безопасности валсартана в средних терапевтических и высоких дозах по сравнению с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприлом. В исследование включены 124 пациента 45–70 лет с креатинином сыворотки более 0,15 ммоль/л, систолическим артериальным давлением (САД) выше 160 мм рт. ст. и/или диастолическим артериальным давлением (ДАД) выше 95 мм рт. ст., уровнем микроальбуминурии (МАУ) 30–300 мг/сут. Время наблюдения – 16 недель. Пациенты были рандомизированы на четыре группы: 1-я группа (39 пациентов) получала валсартан в дозе 160 мг 1 раз в сутки, 2-я группа (28 больных) – валсартан в дозе 320 мг в сутки на 2 приема, 3-я группа (33 пациента) – эналаприл в дозе 20 мг 1 раз в сутки, 4-я группа (24 больных) – эналаприл в дозе 40 мг в сутки на 2 приема.

* E-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Исследуемые параметры: снижение артериального давления (АД), суточного МАУ, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), безопасность и переносимость терапии.

По данным суточного мониторинга АД (СМАД) во всех группах отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение САД ($12,6 \pm 1,2$, $18,2 \pm 1,5$, $10,1 \pm 1,0$, $14,4 \pm 1,3$ мм рт. ст. соответственно) и ДАД ($8,5 \pm 0,6$, $10,9 \pm 1,1$, $6,7 \pm 0,4$, $8,2 \pm 0,7$ мм рт. ст. соответственно). При анализе снижения САД и ДАД выявлены достоверные различия между группами: 1-й и 2-й, 3-й и 4-й, 1-й и 3-й, 2-й и 4-й. МАУ достоверно ($p < 0,05$) снизился во всех четырех группах (на 25,4, 41,2, 24,7, 37,5% соответственно). Выявлены достоверные различия в снижении МАУ между группами 1-й и 2-й, 3-й и 4-й. ИММЛЖ также достоверно ($p < 0,05$) снизился во всех четырех группах (на 8,4, 14,9, 8,1, 12,3% соответственно). Достоверных различий между группами не отмечено.

У больных с ХБП и АГ II–III ст. через 16 недель лечения валсартаном и эналаприлом в дозах 160 и 320, 20 и 40 мг соответственно достоверно снизилось среднесуточное САД и ДАД по данным СМАД. Антигипертензивный эффект обоих препаратов был дозозависимый, причем по этому показателю валсартан достоверно превосходил эналаприл в эквивалентных дозах. Оба препарата достоверно и в одинаковой степени для эквивалентных доз уменьшали МАУ. Валсартан и эналаприл достоверно и одинаково эффективно уменьшали ИММЛЖ. Влияние обоих препаратов на регресс ИММЛЖ было дозозависимым. Терапия валсартаном в дозах 160 и 320 мг хорошо переносилась, побочные эффекты выявлены в 3% случаев и не потребовали снижения дозы или отмены препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, нефропротекция, валсартан, блокатор рецепторов ангиотензина II.

The purpose of the open non-randomized clinical study of therapeutic efficacy and safety of the valsartan in patients with chronic kidney disease (CKD) and hypertension II–III degree was to evaluate the antihypertensive, nephroprotective and cardioprotective efficacy, tolerance and safety of valsartan in therapeutic medium and high doses compared with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor enalapril. The study included 124 patients 45–70 years with serum creatinine more than 0.15 mmol/l, systolic blood pressure (SBP) > 160 mm Hg and/or diastolic blood pressure (DBP) > 95 mm Hg, microalbuminuria 30–300 mg/day. Time of observation – 16 weeks. Patients were randomized into 4 groups: 1st group (39 patients) valsartan at a dose of 160 mg 1 time a day, the 2nd group (28 patients) – valsartan at a dose of 320 mg/day for 2 doses, the 3rd group (33 patients) – enalapril 20 mg 1 time per day, 4th (24 patients) – enalapril 40 mg daily for 2 doses. Investigated parameters: reduction of blood pressure (BP), the daily microalbuminuria, left ventricular mass index (LVMI), safety and tolerability of therapy. According to BP monitoring (ABPM) in all groups the decrease of SBP ($12,6 \pm 1,2$, $18,2 \pm 1,5$, $10,1 \pm 1,0$, $14,4 \pm 1,3$ mm Hg respectively) and DBP ($8,5 \pm 0,6$, $10,9 \pm 1,1$, $6,7 \pm 0,4$, $8,2 \pm 0,7$ mm Hg respectively) was valid ($p < 0,05$). Under the analysis of SBP and DBP valued differences were detected between groups: the 1st and 2nd, 3rd and 4th, 1st and 3rd, 2nd and 4th. Microalbuminuria was decreasing positively ($p < 0,05$) in all 4 groups (25,4, 41,2, 24,7, 37,5% respectively). There were valid differences in the reduction of microalbuminuria between groups first and the second, third and fourth. LVMI was significantly ($p < 0,05$) decreased in all 4 groups (8,4, 14,9, 8,1, 12,3% respectively). There were no reliable changes noted.

Valsartan and enalapril (in doses of 160 and 320, 20 and 40 mg respectively) were been positively reducing the average daily SBP and DBP according to ABPM among the patients with CKD and hypertension II–III degree after 16 weeks of treatment. Antihypertensive effect of both drugs was dose-dependent. Antihypertensive effect of valsartan was validly excelled relative parameter of enalapril in equivalent doses. Valsartan and enalapril in the doses noted validly and equally reduced for equivalent doses the microalbuminuria, the effect of both drugs was dose-dependent. Valsartan and enalapril were equally effective and significantly reduced LVMI. The influence of both drugs on regression of LVMI was not doze-depended. Valsartan therapy in doses of 160 and 320 mg was well tolerated; side effects were found in 3% of cases and did not require dose reduction or cancellation of the drug.

Key words: hypertension, chronic kidney disease, nephroprotection, valsartan, angiotensin II receptor blockers.

Регуляция артериального давления (АД) осуществляется посредством комплекса сложно взаимодействующих нервных и гуморальных факторов, влияющих на тонус сосудов и работу сердца. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) рассматривается как нейрогуморальная система, играющая важную роль в регуляции 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 [3, 6]. Основные клинически значимые эффекты ангиотензина II опосредуются АТ₁-рецепторами, что в первую очередь объясняет клиническое применение селективных блокаторов рецепторов 1 типа ангиотензина II (БРА) [5, 8]. БРА – один из новых и динамично развивающихся классов кардиологических препара-

ратов. Однако клинические преимущества БРА перед ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) нуждаются в уточнении.

Целью открытого нерандомизированного клинического исследования терапевтической эффективности и безопасности применения препарата валсартан (диован, «Новартис Фарма АГ», Швейцария) у пациентов с АГ II–III степени и хронической болезнью почек (ХБП), проводимого на базе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (ГКБ № 23 им. «МЕДСАНТРУД»), была оценка антигипертензивной, нефропротективной и кардиопротективной эффективности, переносимости и безопасности валсартана в средних терапевтических и высоких дозах по сравнению с ингибитором АПФ эналаприлом.

Материал и методы

В исследование были включены 124 пациента обоего пола 45–70 лет, имевшие на момент скрининга креатинин сыворотки более 0,15 ммоль/л, по данным офисного измерения АД систолическое АД (САД) выше 160 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) выше 95 мм рт. ст., уровень микроальбуминурии (МАУ) 30–300 мг/сут. Время наблюдения составило 16 недель. Пациенты были рандомизированы на четыре группы, достоверно не отличавшихся по течению и тяжести АГ, ХБП: в 1-ю группу

включены 39 пациентов, получавших валсартан в дозе 160 мг 1 раз в сутки (диован, «Новартис Фарма АГ», Швейцария); во 2-ю группу – 28 больных, получавших валсартан в дозе 320 мг в сутки на 2 приема; в 3-ю группу – 33 больных, получавших эналаприл (энап, «КРКА», Словения) в дозе 20 мг 1 раз в сутки; в 4-ю группу – 24 больных, получавших эналаприл в дозе 40 мг в сутки на 2 приема. Исследуемые параметры: снижение АД, суточного уровня микроальбуминурии, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), безопасность и переносимость. Показатели эффективности и безопасности оценивались клинически, а также по данным суточного мониторирования АД (СМАД), динамике ИММЛЖ, МАУ. Переносимость препаратов оценивалась по результатам заполнения соответствующего опросника. Характеристика пациентов представлена в таблице. Группы больных, получающих валсартан или эналаприл, достоверно однородны по длительности и тяжести АГ, выраженности ХБП (результаты экспресс-теста на МАУ), наличию сопутствующих патологий.

У больных исходно и через 16 недель лечения оценивали динамику АД, уровень микроальбуминурии, показатели ЭхоКГ. Качественное определение МАУ проводилось с помощью тест-полосок для иммунологического, полуколичественного определения микроальбуминурии (Микраль-тест®, «Рош Диагностика ГмбХ»,

Характеристика обследованных пациентов с ХБП и АГ

Параметр	1-я группа, валсартан 160 мг	2-я группа, валсартан 320 мг	3-я группа, эналаприл 20 мг	4-я группа, эналаприл 40 мг
Число включенных больных	39	28	33	24
Мужчины	26 (67%)	16 (57%)	19 (58%)	15 (62%)
Женщины	13 (33%)	12 (43%)	14 (42%)	9 (38%)
Возраст, лет	61,3 ± 5,9	62,4 ± 6,3	57,4 ± 5,8	62,4 ± 5,9
САД, мм рт. ст.	161,9 ± 14,2	163,9 ± 13,4	162,3 ± 11,7	165,3 ± 13,0
ДАД, мм рт. ст.	98,4 ± 7,6	102,0 ± 6,4	99,2 ± 8,5	100,1 ± 8,0
Число больных ИБС	2	3	2	3
Число больных ХСН	0	1	1	0

Примечание. Различия между группами недостоверны.

Германия). Сравнение окраски индикаторной зоны полоски с цветовой шкалой позволяет оценить содержание альбумина в моче с интервалами более 20, 50 и 100 мг/л. Количественное определение МАУ в ночной порции мочи проводилось на биохимическом анализаторе NyscoCard reader II (Норвегия) методом твердофазного иммунометрического анализа сэндвичевого типа. Границы измерения для данного метода составляют 5–200 мг/л альбумина. Данный тест стандартизирован Европейской референс-лабораторией (ERL). Суточное мониторирование АД проводили на системе MEDIALOG PRIMA-OSCAR 2 (Англия). Эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковых аппаратах Sonos-5500 («Hewlett Packard») и 380A («Toshiba») по стандартной методике. Статистический анализ осуществляли парным непараметрическим методом Wilcoxon. Достоверными считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты

По данным СМАД, у пациентов 1-й группы через 16 недель терапии среднее 24-часовое САД снизилось на $12,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. и составило $149,3 \pm 12,1$ мм рт. ст., среднее 24-часовое ДАД через 16 недель снизилось на $8,5 \pm 0,6$ мм рт. ст. и составило $89,9 \pm 7,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$ по сравнению с исходными данными). В группе 2 через 16 недель терапии аналогичные показатели снизились на $18,2 \pm 1,5$ и $10,9 \pm 1,1$ мм рт. ст. и составили $145,7 \pm 14,2$ и $91,1 \pm 6,3$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с исходными данными). В группе 3 снижение САД и ДАД составило $10,1 \pm 1,0$ и $6,7 \pm 0,4$ мм рт. ст., а средние значения этих показателей – $152,2 \pm 9,1$ и $92,5 \pm 8,8$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с исходными данными). В группе 4 через 16 недель терапии САД снизилось на $14,4 \pm 1,3$ мм рт. ст. и составило $150,9 \pm 9,3$ мм рт. ст., а ДАД – на $8,2 \pm 0,7$ мм рт. ст. и достигло $91,9 \pm 6,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$ по сравнению с исходными данными) (рис. 1).

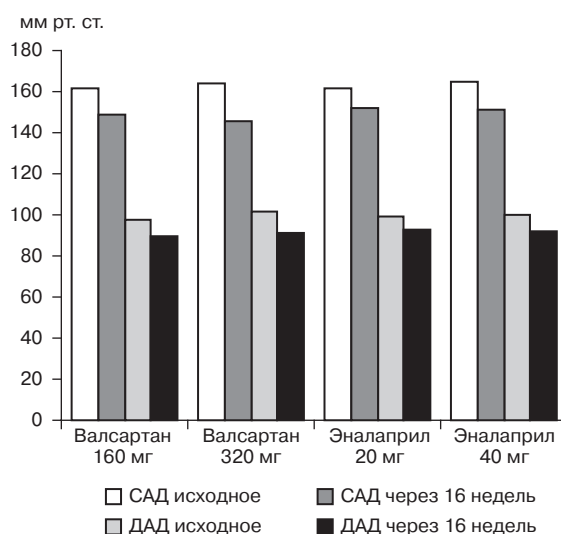


Рис. 1. Антигипертензивная эффективность разных доз валсартана и эналаприла. Динамика среднесуточного САД и ДАД на фоне 16-недельной терапии ($p < 0,05$ по сравнению с исходными данными)

При анализе снижения САД и ДАД выявлены достоверные различия между группами: 1-й и 2-й, 3-й и 4-й, 1-й и 3-й, 2-й и 4-й.

Нефропротективную эффективность разных доз валсартана и эналаприла сравнивали по результатам количественного определения МАУ в ночной порции мочи. Исходно статистически значимых различий между группами по экскреции альбумина отмечено не было. В результате 16-недельной терапии в группах 1 и 2 МАУ достоверно ($p < 0,05$) снизился на 25,4 и 41,2% и составил в среднем $73,0 \pm 21,5$ и $47,0 \pm 15,2$ мг/л соответственно ($p < 0,05$). В группах 3 и 4 снижение МАУ составило 24,7 и 37,5%, а среднее значение – $80,4 \pm 16,2$ и $55,1 \pm 15,5$ мг/л соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2). Выявлены достоверные различия в снижении МАУ между группами 1-й и 2-й, 3-й и 4-й. В то же время между группами 1-й и 3-й, 2-й и 4-й достоверных различий не обнаружено.

Нормальные значения уровня экскреции альбумина (менее 30 мг/л) достигнуты у 5 (13%) пациентов при терапии валсартаном в дозе 160 мг (1-я группа) и у 6 (21%) пациентов при терапии валсартаном в дозе

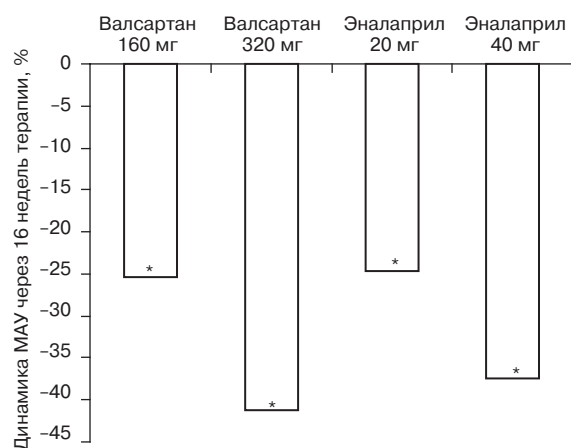


Рис. 2. Нейропротективная эффективность разных доз валсартана и эналаприла

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

320 мг (2-я группа) в течение 16 недель, тогда как в группе 3, получающей эналаприл в дозе 20 мг, нормальный МАУ достигнут у 3 (9%) пациентов, а в группе 4, получающей эналаприл в дозе 40 мг, — у 4 (17%) пациентов.

При оценке динамики показателей ЭхоКГ наибольший интерес представляют изменения ИММЛЖ (рис. 3). Исходно статистически значимых различий между группами по данным ЭхоКГ не было. В результате 16-недельной терапии в группе 1 значение ИММЛЖ достоверно ($p < 0,05$) снизилось на 8,4% (исходно $129,3 \pm 15,3$ г/м², через 16 недель $118,4 \pm 13,7$ г/м²), в группе 2 — на 14,9% (исходно $133,8 \pm 13,7$ г/м², через 16 недель $113,9 \pm 12,0$ г/м²). В группе 3 снижение ИММЛЖ ($p < 0,05$) составило 8,1% (исходно $131,3 \pm 9,3$ г/м², через 16 недель $120,6 \pm 8,5$ г/м²), в группе 4 — 12,3% (исходно $134,4 \pm 12,2$ г/м², через 16 недель $117,9 \pm 10,8$ г/м²). Достоверных различий между группами не выявлено.

В группе 1 (валсартан 160 мг) через 16 недель терапии целевых значений АД (САД < 130 мм рт. ст., ДАД < 80 мм рт. ст.) удалось достичь у 24 (61,5%) больных, в группе 2 (валсартан 320 мг) — у 19 (68%) больных, в группе 3 (эналаприл 20 мг) — у 18 (54,5%), а в группе 4 (эналаприл 40 мг) — у 15 (62,5%) больных.

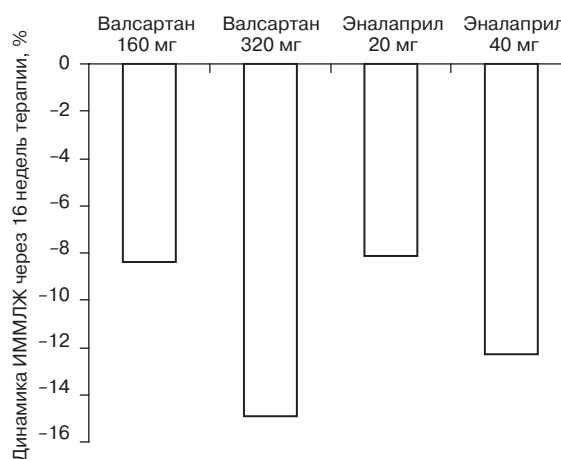


Рис. 3. Кардиопротективная эффективность разных доз валсартана и эналаприла

Безопасность и переносимость эналаприла и валсартана в средней и максимальной терапевтических дозах оценивали клинически и по результатам анализа заполнения опросников. Все пациенты в группах 1 и 2 положительно оценили переносимость терапии валсартаном. Частота возникновения побочных эффектов (слабость, головная боль, потливость, кашель, диспепсия) не превышала 3%, то есть они отмечены у 2 пациентов. У 3 пациентов в группе 2, получающих валсартан в дозе 320 мг, наблюдалась временная слабость, продолжающаяся не более 48 ч в первые дни терапии, но это не потребовало снижения дозы или отмены препарата. Других, в том числе более серьезных, побочных эффектов в группах 1 и 2 не было. В группе 3 (эналаприл 20 мг) у 1 (3%) пациента отмечен непродуктивный кашель на 3-й день терапии, который не проходил в течение недели, что послужило поводом для отмены эналаприла. В группе 4 (эналаприл 40 мг) у 4 (17%) пациентов был непродуктивный кашель, хотя ранее у данных пациентов не наблюдалось подобной реакции на ингибитор АПФ: у 2 (8%) пациентов эналаприл был отменен, у остальных 2 снижение дозы эналаприла привело к исчезновению кашля. Кашель чаще отмечался у женщин, чем у мужчин. У 5 (21%) пациентов

из группы 4 появились головокружение и слабость на фоне снижения АД, у 1 (4%) пациента это послужило поводом для перехода на более низкую дозу препарата. Других побочных эффектов в группах 3 и 4 отмечено не было.

Обсуждение

Результаты данного исследования продемонстрировали, что валсартан оказывал достоверно выраженный антигипертензивный эффект у пациентов с ХБП и АГ II–III степени ($p < 0,05$), достоверно превосходящий таковой у эналаприла в эквивалентных дозах. Отмечено достоверное дозозависимое снижение АД как на фоне терапии валсартаном, так и на фоне терапии эналаприлом. Высокая антигипертензивная эффективность валсартана в настоящем исследовании сочеталась с хорошей переносимостью, в том числе в дозе 320 мг/сут. Эффективность валсартана при АГ, его хорошая переносимость и безопасность при длительном применении полностью подтверждены рядом клинических исследований [1, 7, 10].

Нами отмечен нефропротективный эффект валсартана, сопоставимый с таковым у эналаприла в эквивалентных дозах. При этом нефропротективный эффект обоих препаратов был дозозависимым — нарастал с удвоением дозы. В ряде исследований (MARVAL, ABCD-2V, SMART и DROP) подтверждены нефропротективные свойства валсартана, выражающиеся в уменьшении уровня экскреции альбумина. Так, в исследовании MARVAL альбуминурия в группе больных, получавших валсартан, после 24 недель лечения снизилась на 44%, тогда как в группе, получавшей амлодипин, этот показатель составил 8% ($p < 0,001$ между группами). Нормоальбуминурия была достигнута в 29,9% случаев в группе валсартана и в 14,5% случаев в группе амлодипина ($p < 0,001$). Следует отметить, что степень снижения АД в обеих группах была одинаковой [13]. В исследование DROP был

включен 391 пациент с сахарным диабетом, АГ I–II ст. и альбуминурией (уровень экскреции альбумина 20–700 мкг/мин). Валсартан в дозе 160 мг достоверно снижал (по сравнению с исходным значением) уровень экскреции альбумина (УЭА) к 4-й неделе терапии (на 13–20%; $p < 0,01$) во всех трех группах. В дальнейшем отмечено достоверное усиление антипротеинурического эффекта к 30-й неделе терапии по сравнению с тем же показателем после 4 недель терапии: при применении валсартана в дозах 320 и 640 мг снижение УЭА составило 51 и 49% соответственно ($p < 0,001$), менее выраженным снижением УЭА было при применении валсартана в дозе 160 мг — 25% ($p = 0,03$). Больше число пациентов, получавших валсартан в дозах 640 и 320 мг ($p < 0,05$), достигли нормального УЭА по сравнению с пациентами, принимавшими валсартан в дозе 160 мг, — 24,3 и 19,2% по сравнению с 12,4% [9]. Следовательно, валсартан в дозе 80–320 мг/сут и 640 мг/сут (последняя дозировка не зарегистрирована в РФ) у больных с начальной и умеренной ХПН оказывает отчетливое антигипертензивное и антипротеинурическое действие, увеличивает экскрецию натрия, не вызывая серьезных побочных эффектов [2, 4, 9, 11–13].

В настоящем исследовании также отмечено достоверное снижение ИММЛЖ во всех группах, получавших валсартан, сопоставимое с таковым после эквивалентных доз эналаприла, несмотря на достоверные различия между этими препаратами в антигипертензивном эффекте. Однако увеличение кардиопротективного эффекта при повышении дозы не обнаружено ни на фоне лечения валсартаном, ни на фоне терапии эналаприлом. По-видимому, данное свойство не зависит напрямую от изменений САД и ДАД и является по сути самостоятельным эффектом препаратов. Это соответствует ранее полученным данным многоцентровых клинических исследований [2, 4, 9, 11–13].

Выводы

1. У больных с ХБП и АГ II–III ст. через 16 недель лечения валсартаном и эналаприлом в дозах 160 и 320 мг, 20 и 40 мг соответственно достоверно снижались показатели среднесуточного САД и ДАД по данным СМАД. Антигипертензивный эффект обоих препаратов был дозозависимый.

2. У данной категории пациентов антигипертензивный эффект валсартана достоверно превосходил таковой для эналаприла в эквивалентных дозах.

3. Валсартан и эналаприл в указанных дозах достоверно и в одинаковой степени для эквивалентных доз уменьшали МАУ, эффект обоих препаратов был дозозависимый.

4. Валсартан и эналаприл достоверно и одинаково эффективно уменьшали ИММЛЖ. Влияние обоих препаратов на регресс ИММЛЖ было дозозависимым.

5. Терапия валсартаном в дозах 160 и 320 мг хорошо переносилась, побочные эффекты выявлены в 3% случаев и не потребовали снижения дозы или отмены препарата.

Литература

1. *Минушкина, Л. О.* Место валсартана в лечении артериальной гипертензии / Л. О. Минушкина, Д. А. Затеишиков // Кардиология. – М.: Атмосфера, 2004. – С. 6–12.
2. *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 / M. P. Bedigian // J. Renin. Angiotensin. Aldosterone. Syst. – 2000. – Vol. 1. – P. S25–28 (Suppl. 2).
3. *Bissessor, N.* Valsartan in the treatment of heart failure or left ventricular dysfunction after myocardial infarction / N. Bissessor, H. White // Vasc. Health Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, № 4. – P. 425–430.
4. *Dahlöf, B.* Valsartan and the renin-angiotensin-aldosterone system: blood pressure control and beyond / B. Dahlöf // J. Renin. Angiotensin. Aldosterone. Syst. – 2000. – Vol. 1. – P. S14–16 (Suppl. 2).
5. *Gasparo, M.* International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors / M. Gasparo, K. J. Catt, T. Inagami et al. // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52. – P. 415–472.
6. *Griendling, K. K.* Molecular biology of the renin-angiotensin system / K. K. Griendling, T. J. Murphy, R. W. Alexander // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 1816–1828.
7. *Hermida, R. C.* Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects / R. C. Hermida, C. Calvo, D. E. Ayala et al. // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 283–290.
8. *Hiroyuki Kobori.* The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease / Hiroyuki Kobori, Masaomi Nangaku, L. Gabriel Navar, Akira Nishiyama // Pharmacol. Rev. – 2007. – Vol. 59, № 3. – P. 251–287.
9. *Hollenberg, N. K.* Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus / N. K. Hollenberg, H. H. Parving, G. Viberti et al. // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1921–1926.
10. *Julius, S.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / S. Julius, S. E. Kjeldsen, M. Weber et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 2022–2031.
11. *Smith, D. G.* Markov modeling analysis of health and economic outcomes of therapy with valsartan versus amlodipine in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria / D. G. Smith, A. B. Nguyen, C. N. Peak, F. H. Frech // J. Manag. Care. Pharm. – 2004. – Vol. 10. – P. 26–32.
12. *Uzu, T.* Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) / T. Uzu, M. Sawaguchi, H. Maegawa, A. Kashiwagi // Diabetes. Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 1581–1583.
13. *Viberti, G.* Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect / G. Viberti, N. M. Wheeldon // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 672–678.

Поступила 17.11.2010