

МЕСТО ВАЛСАРТАНА В СОВРЕМЕННОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ И НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

О. Дралова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: olgadrалова@rambler.ru

Хроническая болезнь почек – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией. Применение валсартана не только обеспечивает адекватный контроль артериального давления и высокий уровень органопротекции, но и уменьшает сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, нефропротекция, валсартан.

Артериальная гипертензия (АГ) у пациентов с заболеваниями почек сопровождается повышением риска развития сердечно-сосудистых событий. Так, у 60% больных с тяжелым хроническим заболеванием почек летальный исход связан не с почечной недостаточностью, а с сердечно-сосудистыми событиями. Частота и вероятность развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушения мозгового кровообращения в любой стадии хронического заболевания почек выше, чем в популяции [1]. В связи с этим профилактика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и АГ у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) становится актуальной проблемой, изучение которой требует участия и кардиологов, и нефрологов.

Частота АГ у пациентов с хроническими заболеваниями почек составляет от 50 до 75% и является независимым предиктором риска прогрессирования как нефропатии, так и кардиоваскулярной патологии [2, 3]. Среди пациентов с АГ у каждого 13-го повышен уровень креатинина сыворотки крови [4]. По данным скрининговых обследований, у 10% больных с мягкой АГ выявляется микроальбуминурия (МАУ) – дополнительный независимый фактор риска осложнений [5].

В международных и российских рекомендациях для пациентов с выраженным нарушением функции почек определены целевые значения артериального давления (АД): не более 130/80 мм рт. ст., при наличии протеинурии необходим еще более жесткий контроль значений АД [6–8]. Чем более выражена протеинурия, тем ниже должно быть АД. По данным многоцентрового исследования [9], у больных с протеинурией от 0,25 до 1 г/сут рекомендовано достижение АД не более 130/80 мм рт. ст., а у больных с более значительной протеинурией – до 125/75 мм рт. ст. Хотя в последнем метаанализе исследований, изучавших разные целевые значения АД у больных хронической болезнью почек (ХБП), не удалось продемонстрировать четких преимуществ более низких целевых показателей ни по сердечно-сосудистым, ни по почечным клиническим конечным точкам [51].

Взаимосвязь процессов ремоделирования почек и прогрессирования АГ продолжает обсуждаться [10–12]. Изменения, происходящие в почках, можно представить в виде континуума. АГ приводит к поражению почки посредством

2 основных механизмов: клубочковой ишемии за счет сужения прегломерулярных артерий, а также перигломерулярного фиброза и увеличения интрагломерулярного давления. Одно из наиболее ранних проявлений гипертонического поражения почек – функциональные нарушения почечной гемодинамики с развитием клубочковой гиперперфузии и АГ. При длительном их существовании развиваются структурные изменения, которые затрагивают почечные клубочки и сосуды. Нефроангиосклероз приводит к уменьшению клубочкового кровотока и ишемии, а также к гибели части клубочков. При критическом уменьшении количества функционирующих клубочков в оставшихся нефронах развиваются адаптивные изменения, направленные на поддержание экскреторной функции почек. Однако со временем этот адаптивный механизм становится фактором прогрессирования нефропатии. Передача повышенного АД на интактные клубочки, развитие клубочковой гиперперфузии и АГ приводят к структурным изменениям, дальнейшему снижению почечной функции с развитием терминальной ХПН и к гибели больного [13–15].

Циркулирующая ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) рассматривается как основной фактор регуляции АД и гомеостаза. РААС играет центральную роль в развитии и прогрессировании диабетической [16] и недиабетической нефропатии [17]. В последние годы все больше внимания уделяется роли локальной РААС в прогрессировании поражения органов-мишеней. В развитии и прогрессировании поражения почек огромное значение имеет гиперактивация именно локальной РААС. Ангиотензин II, стимулируя AT_1 -рецепторы, модулирует тонус приносящей и выносящей артериол клубочка, что способствует поддержанию клубочковой фильтрации в нефроне. Констрикция эфферентных артериол сама по себе способствует внутриклубочковой гипертензии, а в комбинации с уменьшением количества перитубулярных капилляров приводит к увеличению сопротивления почечных сосудов, что обуславливает постепенное развитие ХПН [18].

Показано, что ангиотензин II играет важную роль в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и мезангиальных клеток почечных клубочков [19], индуцирует синтез гладкомышечными клетками сосудов профиброзирующих факторов роста (таких, как тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов), а также активирует трансформирующий фактор роста- β . Дополнительно индуцируя синтез остеопонтина, ангиотензин II способствует развитию тубулоинтерстициального фиброза, пролиферации мезангия и фиброзированию клубочков [20, 21]. Ангиотензин II способен вызывать и усиливать протеинурию, что, вероятно, связано с его свойством увеличивать размер гломерулярных пор вследствие сокращения клубочков. Влияет ангиотензин II и на белковый обмен в мезангии, увеличивая образование интерстициального матрикса, что приводит к развитию прямого нефротоксического эффекта фильтрованных белков. Кроме того, ангиотензин II поддерживает оксидативный стресс, который, как предполагается, служит общим патологическим механизмом прогрессирования ХПН [22].

Клиническое применение селективных блокаторов рецепторов 1-го типа ангиотензина II (БРА) обусловлено в основном тем, что клинически значимые эффекты ангиотензина II опосредуются стимуляцией AT_1 -рецепторов [23]. Именно БРА, по современным представлениям, занимают лидирующие позиции в нефропротекции у больных АГ и сахарным диабетом (СД), а также при паренхиматозных заболеваниях почек. Согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ 2013 (ESH/ESC Guidelines for the management of

arterial hypertension), блокаторы РААС (БРА или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ) рекомендуют в комбинации с антагонистами кальциевых каналов или диуретиками для регуляции АД у пациентов с АГ и ХБП [24].

БРА оказывают благоприятный эффект на почки, так как расширяют преимущественно эфферентные артериолы, и меньше влияют на афферентные [25]. Механизм ренопротективного действия БРА аналогичен ИАПФ: снижается внутриклубочковое давление, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазматок, при этом скорость клубочковой фильтрации остается неизменной или увеличивается вместе с фильтрационной фракцией, так как компенсируется увеличением почечного кровотока [26]. В результате улучшения почечной гемодинамики возрастают натрийурез, диурез, уменьшается выработка альдостерона, что приводит к замедлению прогрессирования нефропатии [27]. Нейропротективные эффекты БРА реализуются благодаря снижению системного и клубочкового давления; подавлению гипертрофических (гиперпластических) процессов в клубочках почек; уменьшению проницаемости капилляров клубочков для белков; уменьшению накопления внеклеточного матрикса в клубочках почек; уменьшению воспалительных реакций и снижению фибропластической активности в тубулоинтерстициальной ткани [28].

Результаты контролируемых исследований подтвердили целесообразность применения БРА при АГ на фоне нефропатий различного генеза. Нейропротективные свойства лозартана были продемонстрированы в исследовании RENAL у пациентов с СД типа 2 и АГ [29], а также с ХБП (COOPERATE) [30] и ХПН (JLIGHT) [31]. В исследованиях IDNT и IRMA-2 изучены нейропротективные свойства ирбесартана у пациентов с АГ и СД типа 2 [32]. Почечные эффекты кандесартана установлены в исследованиях CALM у больных СД типа 2 [33] и SMART [34]. Нейропротективный эффект телмисартана доказан в исследованиях DETAIL [35], INNOVATION [36] и TRENDY [37] у больных СД типа 2 с МАУ или протеинурией.

Одним из наиболее изученных БРА является валсартан (>230 клинических исследований). Общее число пациентов, включенных в клинические исследования, достигает 100 тыс., из них около 40 тыс. включены в исследования с изучением заболеваемости и смертности. Влияние валсартана на выживаемость пациентов в целом 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 АП1-рецепторов. Со временем не наблюдается уменьшения количества заблокированных рецепторов или снижения их чувствительности. Эффект препарата независим от пола и возраста больных, кратковременного или длительного применения [38].

В серии исследований (MARVAL, ABCD-2V, SMART и DROP) подтверждены нейропротективные свойства валсартана. Многоцентровые контролируемые исследования по применению этой группы препаратов у больных показали, что валсартан в дозе 80–160 мг/сут у больных с начальной ХПН оказывает выраженное антигипертензивное и антипротеинурическое действие, увеличивает экскрецию натрия, не вызывая серьезных побочных эффектов [39].

В исследовании MARVAL показаны преимущества валсартана перед амлодипином в уменьшении выраженности

МАУ у пациентов с СД типа 2 и МАУ. В исследовании участвовали 332 пациента с СД типа 2 и МАУ с АГ или без нее. МАУ в группе больных, получавших валсартан в дозе 80 мг/сут, после 24 нед лечения снизилась на 44%, в то время как в группе, получавшей амлодипин (5 мг/сут), – на 8% ($p < 0,001$). Нормоальбуминурия была достигнута независимо от снижения давления у 29,9% больных, получавших валсартан, на фоне терапии амлодипином – только у 14,5%. Таким образом, валсартан можно применять для снижения МАУ даже у пациентов с нормальным уровнем АД [40]. Аналогичные результаты получены при применении валсартана в дозе 40 мг/сут у пациентов с диабетической нефропатией: наблюдался регресс МАУ, несмотря на отсутствие гипотензивного эффекта [41].

В сравнительном исследовании SMART подтверждена нейропротективная эффективность валсартана у пациентов с СД типа 2 и МАУ. Было показано, что при одинаковой антигипертензивной эффективности через 24 нед отношение альбумин/креатинин (ОАК) в моче в группе леченных валсартаном достоверно понизилось на 32%, а в группе амлодипина – увеличилось на 18%. Доля пациентов, у которых отмечена ремиссия или регрессия МАУ, была достоверно больше в группе валсартана. И в этом исследовании на фоне приема валсартана отмечалось прогрессирующее уменьшение ОАК. В группе амлодипина уменьшение ОАК выявлено лишь у больных, достигших целевых значений АД, а у остальных оно увеличивалось на 40%. Таким образом, вновь подтвердилось предположение о том, что валсартан уменьшает МАУ независимо от снижения АД [42]. Аналогичные результаты получены в исследовании VART: валсартан в отличие от амлодипина позволял уменьшить гипертрофию миокарда ЛЖ и МАУ [43].

В исследовании DROP показано, что применение валсартана в дозах 160–640 мг/сут через 30 нед уменьшает выраженность протеинурии у пациентов с диабетической нефропатией. Пациенты ($n=391$) были рандомизированы в 3 группы: в 1-й валсартан назначали в дозе 160 мг/сут, во 2-й – 320 мг/сут, в 3-й – 640 мг/сут. Было отмечено достоверное уменьшение МАУ при применении препарата в суточной дозе 160 мг на 36%, при дозе 320 и 640 мг – соответственно на 44 и 48%. Доля пациентов, достигших нормальных значений МАУ (<20 мкг/мин), составила 12,4% в 1-й группе, 19,2% – во 2-й и 24,3% – в 3-й. При оценке влияния разных доз валсартана на уровень АД выявилась аналогичная картина, а доля пациентов, достигших целевых значений АД (<130 и 80 мм рт. ст.), составила в 1–3-й группах соответственно 30; 32 и 47%. Таким образом, в исследовании DROP были не только подтверждены антигипертензивная эффективность валсартана и его способность существенно уменьшать протеинурию у больных АГ и СД типа 2, но и показана эффективность и безопасность применения препарата в высокой дозе – 640 мг/сут. Этот факт имеет большое значение, если учесть трудности достижения целевых значений АД и обеспечения нейропротекции у больных АГ на фоне СД типа 2 [44].

В Китае проведено многоцентровое проспективное открытое наблюдательное исследование для оценки эффективности и безопасности валсартана в дозах 80 и 160 мг/сут у 1180 пациентов с АГ и МАУ. Через 12 нед целевых значений АД достигли 17,8% пациентов, причем у пациентов с СД контроль был несколько хуже, чем у пациентов без СД (14,0 против 22,4%). При оценке уровня ОАК и МАУ отмечено достоверное снижение данных показателей по сравнению с исходными, а у 18,9% больных они нормализовались. У 37,6% пациентов МАУ уменьшилась в 2 раза, у пациентов с СД такое снижение наблюдалось у 41,7%, без СД – у 33,8% больных.

Данное исследование не только подтвердило, что валсартан позволяет эффективно контролировать уровень АД и оказывает нефропротективный эффект, но и продемонстрировало высокую эффективность препарата у пациентов с СД [45].

В исследовании VIVALDI сравнивали нефропротективную эффективность валсартана и другого БРА телмисартана у пациентов с диабетической нефропатией. Продемонстрировано одинаковое уменьшение протеинурии (в среднем на 33%) при применении валсартана в дозе 160 мг/сут и телмисартана – 80 мг/сут. Было отмечено, что динамика альбуминурии и скорости клубочковой фильтрации не коррелировала с гипотензивным эффектом терапии. Кроме того, после 12 мес терапии не наблюдалось значительных различий в динамике ADMA (асимметричного диметиларгинина) и С-реактивного белка по сравнению с начальным уровнем [46].

В субисследовании KYOTO HEART оценивали влияние терапии валсартаном при АГ и ХБП. Первичная конечная точка была комбинированной – фатальное или нефатальное сердечно-сосудистое событие. Валсартан добавляли к назначенной ранее терапии. Средний период наблюдения составил >3 лет. Пациенты (из них 43% – женщины; средний возраст – 66 лет) с неконтролируемой АГ были объединены в 2 группы: лечение валсартаном либо лечение без БРА, а в соответствии с наличием ХБП (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²) в начале исследования – на группы с ХБП (n=981) и без нее (n=1948). В целом достижение конечной точки чаще отмечено у пациентов с ХБП, чем у пациентов без нее (10,9% против 6,4%; ОР=1,71, 95%; ДИ 1,34–2,19). В группе валсартана частота достижения первичной конечной точки была по сравнению со стандартной терапией достоверно меньше как у пациентов с ХБП (7,5% против 14,2%; ОР=0,53, 95%; ДИ 0,36–0,77), так и без ХБП (4,7% против 8,1%; ОР=0,57, 95%; ДИ 0,40–0,81). Кроме того, наблюдалось достоверное уменьшение частоты развития сердечной недостаточности и нарушения функции почек (переход на диализ и/или удвоение уровня креатинина) на фоне терапии валсартаном больных с ХБП [47].

В недавно завершившемся исследовании Kanagawa Valsartan Trial изучалось влияние терапии валсартаном на состояние почек при выраженной ХБП (уровень креатинина >2,0 мг/дл), у 303 пациентов, рандомизированных в основную (валсартан) и контрольную группы. Несмотря на то, что АД, уровень креатинина и альбуминурии в группах не различались, добавление валсартана снижало на 42,6% риск таких почечных событий, как удвоение уровня креатинина и потребность в заместительной почечной терапии у пациентов с АГ на поздних стадиях ХБП [48].

Данные клинических исследований показывают, что большинство пациентов с нефропатией нуждаются в комбинированной терапии. Оптимальной с позиции не только достижения целевого АД, но и нефропротекции является комбинация БРА с гидрохлоротиазидом [49]. В то же время появляется все больше данных, свидетельствующих о преимуществах двойной блокады РААС ИАПФ и БРА. Так, на фоне терапии валсартаном и рамиприлом 71 пациента с диабетической нефропатией было показано, что комбинированная терапия через 3 и 6 мес лечения оказывала более выраженный эффект в снижении протеинурии и уровня креатинина. Через 1 год после начала терапии значительное снижение уровня сывороточного креатинина отмечено во всех 3 группах [50]. Хотя комбинация двух блокаторов РААС более эффективно уменьшает протеинурию, использовать ее, согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ 2013 (ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension), не рекомендуется.



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



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
Тел.: (495) 987-1555, Факс: (495) 987-1556,
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Таким образом, в рандомизированных клинических исследованиях было показано, что Валсартан в дозе 80–320 мг/сут и 640 мг/ст (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.

Важными достоинствами валсартана являются не только высокая эффективность, органопротекция, но также метаболическая нейтральность и высокий профиль безопасности. В России зарегистрирован один из генерических препаратов валсартана – Нортиван (Гедеон Рихтер, Венгрия). Прежде всего, было доказано, что Нортиван биоэквивалентен оригинальному валсартану. Появление Нортивана в России поможет обеспечить доступную терапию высокоэффективным БРА для широкого круга пациентов, что будет способствовать повышению эффективности лечения АГ и снижению сердечно-сосудистых рисков.

В настоящее время результаты применения БРА, полученные в ходе международных многоцентровых рандомизированных клинических исследований, убедительно доказали, что БРА замедляют прогрессирование нефропатии и индуцируют регресс поражения почек. Этот эффект обусловлен как собственным антигипертензивным действием БРА, так и блокированием органоповреждающего действия ангиотензина II, т.е. дополнительным (АД-независимым) органопротективным влиянием. Применение валсартана у пациентов с АГ и нефропатией уменьшает сердечно-сосудистый риск, обеспечивает адекватный контроль уровня АД и высокий уровень органопротекции.

Литература

1. Tonelli M., Wiebe N., Culeton B. et al. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review // *JASN* – 2006; 17: 2034–47.
2. Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А. Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с АГ и хронической нефропатией // *Сердце: журнал для практикующих врачей.* – 2005; 3: 138–40.
3. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // *Сердце: журнал для практикующих врачей.* – 2002; 5: 251–8.
4. Penegrer T., Klag M., Feldman H. et al. Projections of hypertension-related renal disease in middle-aged residents of the United States // *JAMA.* – 1993; 269: 1272–7.
5. Martinez M., Moreno A., Aguirre A. et al. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary-care-based study // *J. Hypertension.* – 2001; 19: 319–26.
6. K/DOQ1 clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004; 43 (5): 1–290.
7. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertension.* doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // *Системные гипертензии.* – 2010; 3: 5–26.
9. Peterson J., Adler S., Burkart J. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease // *Ann. Int. Med.* – 1995; 123: 754–61.
10. USRDS: U.S. Renal Data System. USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2002. In Edition.
11. Sarnak M., Levey A., Schoolwerth A. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // *Hypertension.* – 2003; 42: 1050–65.
12. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension // *J. Hypert.* – 1999; 17:151–83.
13. Meyrier A., Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1996; 11: 2116–20.
14. Ritz E., Orth S., Weinreich T. et al. Systemic hypertension versus intraglomerular hypertension in progression // *Kidney Int.* – 1994; 45: 438–42.
15. Luke R. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999; 14: 2271–8.
16. Remuzzi A., Gagliardini E., Donadoni C. et al. Effect of angiotensin II antagonism on the regression of kidney disease in the rat // *Kidney Int.* – 2002; 62: 885–94.
17. Remuzzi G., Perico N., Macia M. et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* – 2005; 99: 57–65.
18. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease // *Kidney Int.* – 1983; 23: 647–55.
19. Wolf G. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999; 14 (1): 42–4.
20. Томилини Н.А., Багдасарян А.Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутри почечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата (Обзор литературы) // *Нефрология и диализ.* – 2004; 6 (3): URL: <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=15288>
21. Шестакова М.В. Современные возможности нефропротекции при артериальной гипертензии и сахарном диабете // *Сердце: журнал для практикующих врачей.* – 2004; 1: 23–5.
22. Николаев А.Н. Прогрессирование почечной недостаточности: Участие АТ1-рецептора // *PMЖ.* – 2001; 24: 1136–7.
23. Goodfriend T., Elliott M., Catt K. Angiotensin receptors and their antagonists // *N. Engl. J. Med.* – 1996; 334: 1649–54.
24. Mancía G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart. J.* – 2013; [e-pub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh151>.
25. Prevot A., Mosig D., Guignard J. The effects of losartan on renal function in the newborn rabbit // *Pediatr. Res.* – 2002; 51 (6): 728–32.
26. Nishijama K., Igari T., Nanda S. et al. Long-term effects of delapril on renal function and urinary excretion of kallikrein, prostaglandin E2, and thromboxan B2 in hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* – 1991; 4: 52–3.
27. Levey A., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Ann. Int. Med.* – 2003; 139: 137–47.
28. Gu C., Zhou G., Noble N. et al. Targeting reduction of proteinuria in glomerulonephritis: Maximizing the antifibrotic effect of valsartan by protecting podocytes // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2012 Dec 4. [Epub. ahead of print].
29. Brenner B., Cooper M., de Zeeuw D. et al. Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) // *JRAAS.* – 2000; 1: 328–35.
30. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2003; 361: 117–24.
31. Iino Y., Hayashi M., Kawamura T. et al. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension – a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study // *Hypertens Res.* – 2004; 27: 21–30.
32. Opie L., Parving H.-H. Diabetic nephropathy. Can renoprotection be extrapolated to cardiovascular protection? // *Circulation.* – 2002; 106: 643–5.
33. Andersen N., Poulsen P., Knudsen S. et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study // *Diabetes Care.* – 2005; 28 (2): 273–7.
34. Burgess E., Muirhead N., Rene de Cotret P. et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009; 20 (4): 893–900.
35. Barnett A., Bain S., Bouter P. et al. Diabetics exposed to telmisartan and enalapril study group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* – 2004; 351 (19): 1952–61.

36. Makino H., Haneda M., Babazono T. et al. For the INNOVATION Study Group. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study // *Hypertens Res.* – 2008; 31 (4): 657–64.

37. Schmieder R., Delles C., Mimran A. et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2007; 30: 1351–6.

38. Чудновская Е.А., Струтынский А.В. Применение блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина в патогенетической терапии артериальной гипертензии // *РМЖ.* – 2004; 12: 727–32.

39. Швецов М.Ю. и др. Опыт применения валсартана с целью торможения прогрессирования почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом // *Тер. арх.* – 2001; 6: 55–61.

40. Viberti G., Wheelon N. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // *Circulation.* – 2002; 106: 672–8.

41. Suzuki K., Souda S., Ikarashi T. et al. Renoprotective effects of low-dose valsartan in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy // *Diabet. Res. Clin. Pract.* – 2002; 57 (3): 179–83.

42. Uzu T. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) // *Diabet. Care.* – 2007; 30: 1581–3.

43. Takano H., Hasegawa H., Narumi H. et al. VART investigators. Effects of valsartan and amlodipine on home blood pressure and cardiovascular events in Japanese hypertensive patients: a subanalysis of the VART // *J. Hum. Hypertens.* – 2012; 26 (11): 656–63.

44. Hollenberg N., Parving H., Viberti G. et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus // *J. Hypertens.* – 2007; 25: 1921–6.

45. Zhang X., Ding X., Cao G. et al. Efficacy and safety of valsartan in reducing blood pressure and albuminuria in Chinese patients with essential hypertension: a multicenter prospective open-label observational study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2012; 28 (10): 1677–84.

46. Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S. et al. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008; 23 (10): 3174–83.

47. Amano K., Shiraishi J., Sawada T. et al. Enhanced cardio-renal protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with chronic kidney disease: A sub-analysis of KYOTO HEART Study // *Int. J. Cardiol.* – 2012; pii: S0167-5273(12)00090-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.072. [Epub. ahead of print]

48. Yasuda T., Endoh M., Suzuki D. et al. KVT Study Group. Effects of valsartan on progression of kidney disease in Japanese hypertensive patients with advanced, predialysis, chronic kidney disease: Kanagawa Valsartan Trial (KVT) // *Hypertens. Res.* – 2013; 36 (3): 240–6.

49. Greathouse M., Weir M. The role of ARBs alone or with HCTZ in the treatment of hypertension and prevention of cardiovascular and renal complications // *Postgrad. Med.* – 2012; 124 (2): 40–52.

50. Bilić M., Munjas-Samarin R., Ljubanović D. et al. Effects of ramipril and valsartan on proteinuria and renal function in patients with nondiabetic proteinuria // *Coll. Antropol.* – 2011; 35 (4): 1061–6.

51. Upadhyay A., Earley A., Haynes S., Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier // *Ann. Int. Med.* – 2011; 154: 541–8.

POSSIBILITIES OF CURRENT ANTIHYPERTENSIVE AND NEPHROPROTECTIVE THERAPY WITH VALSARTAN

O. Dralova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Chronic kidney disease is an independent risk factor for cardiovascular events in hypertensive patients. Valsartan not only ensures adequate blood pressure control and high organ protection level, but also reduces cardiovascular risk.

Key words: chronic kidney disease, hypertension, nephroprotection, valsartan.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА РОЗУВАСТАТИНА: МЕЖДУНАРОДНЫЕ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О. Федоришина, кандидат медицинских наук
Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования
E-mail: olff@mail.ru

Представлены результаты рандомизированных контролируемых исследований по изучению гипополипидемической эффективности и безопасности терапии розувастатином, его эффективности при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, а также исследований препарата Мертенил (розувастатин компании «Гедеон Рихтер»).

Ключевые слова: статины, розувастатин, Мертенил, рандомизированные контролируемые исследования.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одна из лидирующих причин смертности в России и многих других странах мира. Роль холестерина в патогенезе ССЗ остается неизменной на протяжении многих десятилетий [8]. В крупных клинических исследованиях доказано, что повышение уровня общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) является одним из факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [22]. В настоящее время ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), или статины, являются основным классом лекарственных средств (ЛС), используемых для лечения пациентов с гиперлипидемией и атеросклерозом.

На фармацевтическом рынке представлено большое количество препаратов статинов (оригинальных и генериков), расширяются показания к их использованию. Перед кардиологами и терапевтами встает вопрос о выборе ЛС и подборе его оптимальной дозы. С позиций доказательной медицины прямых свидетельств преимущества одного статина перед другим в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) не существует. Однако в результате применения ряда препаратов удается снизить уровень ЛПНП лишь на 30–35%, в результате чего многие пациенты не достигают целевых (в соответствии с рекомендациями) показателей [9, 15, 23].

Одним из самых эффективных статинов в отношении снижения ЛПНП является розувастатин — синтетический статин IV поколения. Это свойство препарата связано с присоединением метансульфониламидной группы к молекуле, что обуславливает улучшение взаимодействия с ГМГ-КоА-редуктазой и более мощное дополнительное ингибирующее воздействие на фермент по сравнению с другими статинами [21]. Гидрофильность молекулы розувастатиона делает ее более селективной по отношению к гепатоцитам, чем к другим