DOI: 10.18087/cardio.2017.10.10042

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А.
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Выбор блокатора ангиотензиновых рецепторов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума

Ключевые слова: сердечно-сосудистый континуум, блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Ссылка для цитирования: Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А. Выбор блокатора ангиотензиновых рецепторов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Кардиология. 2017;57(10):45–55.

Резюме

В статье представлены современные представления о компонентах, физиологических и патофизиологических эффектах ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, путях ее гиперактивации на различных этапах сердечно-сосудистого и почечного континуума. Особое внимание уделено блокаторам рецепторов ангиотензина (сартанам). Приведены результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований, проведенных с препаратами данной группы. На основе их анализа определены клинические ситуации, позволяющие врачу сделать выбор в пользу того или иного препарата. Так, предпочтительным для пациентов с множественными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений является назначение телмисартана, при нефропатии – ирбесартана, перенесшим острый инфаркт миокарда – валсартана, а при клинических признаках хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса – лозартана, валсартана и кандесартана.

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Choice of Angiotensin Receptor Blocker at Various Stages of the Cardiovascular Continuum

Keywords: cardiovascular continuum; angiotensin receptor blockers.

For citation: Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A. Choice of Angiotensin Receptor Blocker at Various Stages of the Cardiovascular Continuum. Kardiologiia. 2017;57(10):45–55.

Summary

We present in this paper modern views on components, physiological and pathophysiological effects of the renin-angiotensin system, pathways of its hyperactivation at various stages of the cardiovascular continuum. Special emphasis is made on angiotensin receptor blockers (sartans). Basing on results of analysis of randomized clinical trials of these agents we have outlined clinical situations in which prescription of one or another drug from this group is preferable. For patients with multiple risk factors of cardiovascular complications preferable agent is telmisartan, for patients with nephropathy – irbesartan, for survivors of acute myocardial infarction – valsartan, while for patients with clinical signs of chronic heart failure with low ejection fraction 3 agents can be designated as preferrable – losartan, valsartan, and candesartan.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) – относительно новый класс препаратов, вошедший в клиническую практику лишь с конца 90-х годов XX века. Первоначально БРА (сартаны) рассматривались в качестве альтернативы ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и назначались лишь при непереносимости последних [1, 2]. Однако исследования последних лет радикально изменили представления об этой группе препаратов и привели к экспоненциальному росту частоты применения БРА в различных клинических ситуациях [3–6]. В последние годы частота применения сартанов в США и Европе увеличилась в 2 раза, а в нашей стране – в 10 раз [6].

Функционирование ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС) на разных этапах сердечно-сосудистого континуума

Открытие компонентов, механизмов действия и эффектов РААС стало основополагающим в формировании представлений о возникновении и прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом сформулированная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г. концепция сердечно-сосудистого континуума, описывающая качественные переходы от генетически обусловленных и поведенческих факторов риска (ФР) развития ССЗ и их осложнений вплоть до терминальной стадии сердечной недостаточности и смертельного исхо-

да, как непрерывную цепь взаимосвязанных событий [7], в настоящее время не только является общепризнанной, но и стала по сути одним из «диалектических законов» кардиологии [8]. Гиперактивация РААС является универсальным механизмом, функционирующим на всех этапах сердечно-сосудистого континуума и определяющим прогрессирование структурно-функциональных нарушений, а также вовлечение в общий патологический процесс других органов и систем [7, 8]. В последующем самим V. Dzau, а также M. F. O'Rourke и соавт. теория сердечно-сосудистого континуума стала рассматриваться не только с позиций ССЗ, но и как общий механизм старения человека [9, 10].

Компоненты, механизмы функционирования и эффекты РААС изучались в течение более 100 лет, с тех пор как в 1898 г. физиологами R. Tigerstedt и P. Bergman был открыт ренин. Описанные в последующем другие гормоны, медиаторы и ферменты позволили создать представление о РААС как об уникальной регуляторной системе, компоненты которой вырабатываются в различных органах и системах [11].

Показано, что у человека, помимо АПФ-зависимого пути преобразования ангиотензина I в ангиотензин II (АТ II), существуют альтернативные пути – с участием химаз (химотрипсиноподобных протеаз, обладающих высокой специфичностью по отношению к ангиотензину I), катепсина G, тонина, а также тканевого активатора плазминогена [12, 13]. Считается, что активация альтернативных путей образования ангиотензина II играет настолько значительную роль в процессах ремоделирования сердечно-сосудистой системы, что некоторыми авторами предложен термин «химазо-ангиотензиновая система» [14].

Физиологические эффекты АТ II – ключевого медиатора РААС, как и других биологически активных ангиотензинов, реализуются на клеточном уровне через специфические ангиотензиновые рецепторы. К настоящему времени установлено существование нескольких подтипов ангиотензиновых рецепторов: $АТ_1$, $АТ_2$, $АТ_3$, $АТ_4$ и др. У человека идентифицированы и наиболее полно изучены два подтипа мембраносвязанных рецепторов АТ II – подтипы $АТ_1$ и $АТ_2$ [12, 15, 16]. Рецепторы $АТ_1$ локализуются в различных органах и тканях, преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, корковом веществе надпочечников, почках, легких, в некоторых областях мозга [15]. Различают следующие патофизиологические эффекты АТ II, опосредованные рецепторами $АТ_1$ [15, 16]:

- повышение артериального давления, как за счет прямой системной артериальной вазоконстрикции, так и вследствие локального спазма артериол почечных клубочков (преимущественно выносящих), повышения гидравлического давления в почечных клубочках и активации высвобождения ренина клетками юкстагломерулярного аппарата;
- усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах;
- активация секреции альдостерона корой надпочечников;
- активация секреции вазопрессина и эндотелина-1;
- усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, активация симпатико-адреналовой системы;
- усиление процессов ремоделирования сосудов и сердца вследствие стимуляции пролиферации и гипертрофии эндотелиальных и гладких мышечных клеток сосудов, гиперплазии интимы, гипертрофии кардиомиоцитов.

Именно указанные эффекты являются звеньями сердечно-сосудистого континуума, приводят к формированию гипертрофии и дилатации миокарда, утолщению стенок артерий и потенцируют развитие и прогрессирование ремоделирования миокарда и сосудов [17]. Повышенная экспрессия рецепторов АТ II в жировой ткани подавляет активность γ-рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором, способствуя развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета (СД) 2-го типа [18].

Напротив, эффекты АТ II, опосредуемые рецепторами $АТ_2$ сердца, сосудов, надпочечников, почек и некоторых областей мозга, сводятся к вазодилатации, ингибированию пролиферации эндотелиальных и гладких мышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов, уменьшению гипертрофии кардиомиоцитов [19]. Предполагается, что рецепторы $АТ_2$, а также другие природные ингибиторы АПФ (АПФ-2, ангиотензин-(1–7) и аламандин), действующие как эндопептидазы, являются не последними компонентами сложной РААС [15].

Многолетние исследования РААС не только выявили важную роль этой системы в регуляции гомеостаза, развитии ССЗ, влиянии на функции органов-мишеней, среди которых наиболее важными являются сердце, кровеносные сосуды, почки и мозг, но и привели к созданию лекарственных средств, целенаправленно действующих на отдельные звенья РААС [20, 21]. В клинической практике в настоящее время активно используются четыре группы препаратов, способных блокировать активность РААС, – ингибиторы АПФ, БРА, прямой ингибитор ренина и антагонисты рецепторов альдостерона.

Механизмы действия и фармакологические эффекты БРА

Препараты этой группы стали новым классом, появившимся после открытия специфических рецепторов АТ II, основных механизмов их активации и патофизиологиче-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(10).

ских эффектов. Некоторые БРА являются фармакологически активными (телмисартан, ирбесартан, эпросартан), другие представляют собой пролекарства (лозартан, кандесартан, олмесартан, азилсартан). У лозартана и кандесартана есть активные метаболиты, которые оказывают более сильное и продолжительное действие, чем сами препараты [20].

БРА по способности связываться с рецепторами AT_1 делятся на конкурентные и неконкурентные антагонисты АТ II. Показано, что ирбесартан, валсартан, кандесартан и активный метаболит лозартана (EXP3174) действуют как неконкурентные антагонисты. Лозартан и эпросартан являются конкурентными блокаторами рецепторов AT_1, что обусловливает относительно частое развитие «эффекта ускользания» на фоне их применения вследствие потери связи препарат–рецептор при повышении в организме уровня АТ II, наблюдаемом при гиперактивации РААС в условиях гипотонии, гипоперфузии почек, уменьшении объема циркулирующей крови, а также в ответ на медикаментозную блокаду рецепторов AT_1 [21].

Механизмы действия БРА связаны с их воздействием на основные звенья нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса – РААС и симпатическую часть вегетативной нервной системы. Препараты этой группы не только блокируют эффекты АТ II, опосредуемые через рецепторы AT_1 сосудов и надпочечников, но и взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель [13, 19–21] и приводит к системной вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления, натрийуретическому и диуретическому эффектам, активации систем антиоксидантной защиты, торможению функцию тромбоцитов, уменьшению концентрации мочевой кислоты [21] (рис. 1 [21]). Описанные эффекты – общие для всех представителей класса сартанов – сделали БРА одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии [3–6, 21, 22].

БРА отличаются от ингибиторов АПФ лучшей переносимостью, поскольку достоверно реже (3,2% против 9,9%) вызывают кашель, редко приводят к ангионевротическому отеку, так как не влияют на активность других нейрогуморальных систем, в первую очередь, калликреин-кининовой [20, 22]. В рекомендациях Американского общества по гипертензии и Международного общества по изучению гипертензии (2014 г.) сартаны отнесены к антигипертензивным препаратам первого ряда, которые в силу лучшей переносимости подходят для длительного лечения [23, 24].

Выявленные в ходе крупных клинических испытаний эффекты БРА позволили сформировать ряд новых показаний к использованию этих препаратов, таких как кашель при приеме ингибиторов АПФ; артериальная гипертензия (АГ); вторичная профилактика ССЗ; первичная профилактика ССЗ в группах высокого риска, в том числе первичная профилактика фибрилляции предсердий (ФП); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и бессимптомная дисфункция левого желудочка (ЛЖ); перенесенный инфаркт миокарда (ИМ); нефропатия (диабетическая и недиабетическая); протеинурия или микроальбуминурия; гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ); первичная и вторичная профилактика инсульта; острый период инсульта; СД; метаболический синдром; гиперурикемия; пожилой возраст пациентов [3–6, 20, 23, 24]. Таким образом, БРА заняли лидирующую позицию по еще одному показателю – количеству показаний к использованию в форме монотерапии [3]. Трудно представить, что еще в 2001 г. единственным показанием к приему препаратов данной группы была непереносимость ингибиторов АПФ [2].

Антигипертензивные эффекты БРА

Первым многоцентровым рандомизированным исследованием, с которого начались доказательства высокой эффективности и хорошей переносимости сартанов, стало двойное слепое исследование LIFE, начатое в 1995 г. и продолжавшееся около 5 лет. В исследовании с участи-

Рис. 1. Схема функционирования РААС и эффекты БРА.

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛЖ – левый желудочек.

ем 9 193 пациентов в возрасте от 55 до 80 лет с АГ и ГЛЖ сравнивались гипотензивные и органопротективные свойства лозартана и атенолола – наиболее часто используемого в тот период препарата с антигипертензивными свойствами. Большинство пациентов были старше 65 лет, преобладали женщины с избыточной массой тела, в том числе с СД 2-го типа. На фоне 54 мес терапии лозартаном в средней дозе 82 мг/сут и атенололом 79 мг/сут отмечена сопоставимая эффективность обоих препаратов: уровни систолического (САД), диастолического (ДАД) и среднего артериального давления (АД) в группах сравнения не различались, составляя 144,1/81,3 мм рт. ст. в группе лозартана против 145,4/80,9 мм рт. ст. в группе атенолола [25].

В последующем в исследованиях VALUE, VALISH с валсартаном, SCOPE с кандесартаном, TRANSCEND и PRISMA II с телмисартаном отмечена приблизительно одинаковая антигипертензивная эффективность всех БРА за исключением телмисартана, продемонстрировавшего достоверно большее снижение САД и ДАД, в том числе в ранние утренние часы [26–30].

В целом БРА по антигипертензивной эффективности не уступают диуретикам (25 мг/сут гидрохлоротиазида), β-адреноблокаторам (50–100 мг/сут атенолола), блокаторам кальциевых каналов (5–10 мг/сут амлодипина или 20 мг/сут нифедипина ретард), ингибиторам АПФ (10–20 мг/сут эналаприла или 10–40 мг/сут лизиноприла), демонстрируя успешность монотерапии по достижению целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. в 56–70% случаев, а в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, прежде всего тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, – до 80–85% [31, 32].

Кардиопротективные эффекты БРА, влияние на ГЛЖ

Влияние на замедление прогрессирования поражения органов-мишеней или уменьшение их ремоделирования также может считаться «класс–эффектом» для всех представителей класса сартанов [3].

В исследовании LIFE лозартан продемонстрировал не только выраженные антигипертензивные свойства и отличный профиль переносимости, но и достоверно большую, чем у атенолола, эффективность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, начиная с регресса ФР, ограничения выраженности бессимптомного поражения различных органов-мишеней, а также осложнений АГ вплоть до превентивного эффекта в отношении смерти от всех причин и от ССЗ как вследствие острых осложнений (ИМ или инсульт), так и от прогрессирования ХСН [25]. Органопротективные свойства лозартана оценивались по его способности уменьшать выраженность ГЛЖ, что представляется особенно важным, так как именно гипертрофия миокарда считается триггером сердечно-сосудистого континуума и предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Положительное влияние на ФР проявлялось в виде уменьшения выраженности урикемии и инсулинорезистентности тканей, а также снижения уровня альбуминурии, которая рассматривалась как маркер дисфункции эндотелия.

Значительным оказалось влияние лозартана на выживаемость больных: в группе БРА смерть от всех причин наступила у 63 больных, а в группе атенолола – у 104 (p=0,002). Число умерших вследствие ССЗ составляло 38 в группе лозартана и 61 в группе атенолола (p=0,028). Госпитализация по поводу обострения ХСН потребовалась 32 пациентам из группы лозартана и 55 – из группы атенолола (p=0,019) [25].

Однако современная доказательная база в виде многоцентровых плацебо-контролируемых клинических исследований существует в настоящее время лишь для лозартана (исследование LIFE), кандесартана (CATCH) и телмисартана (TRANSCEND), продемонстрировавших положительное влияние этих препаратов на уменьшение выраженности ГЛЖ [25, 29, 33]. Своевременное начало терапии БРА способно уменьшить скорость развития «гипертонического сердца» и замедлить появление симптомов ХСН [3, 31, 34, 35].

Кардиопротективные эффекты БРА. Лечение и профилактика ИМ

Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению острого ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, единственным препаратом из группы сартанов, допущенных к применению в острой фазе ИМ, является валсартан [36]. В первую очередь это обусловлено результатами исследования VALIANT, показавшего снижение смертности на 25% в постинфарктный период [37].

В то же время доказана протективная роль сартанов в первичной и вторичной профилактике ИМ, особенно в группах высокого риска. Так, в исследовании TRANSCEND, включавшем 5 926 человек с высоким риском развития ССО, из которых АГ страдали лишь около 76%, у 45,8% больных в анамнезе имелись указания на перенесенный ИМ, 35,6% страдали СД, пациенты, не переносящие ингибиторы АПФ, были рандомизированы в группы телмисартана в суточной дозе 80 мг (n=2 954) или плацебо (n=2 972) [33]. Важно отметить, что телмисартан или плацебо добавляли к полноценной базовой терапии β-адреноблокаторами (59,3 и 57,2% соответственно), диуретиками (33,2 и 33,8% соответственно), антагонистами кальциевых каналов (39,9 и 40,4% соответственно), антитромбоцитарными препаратами (79,8 и 79% соответственно) и статинами

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(10).

(55,7 и 54,7% соответственно). После 56 мес лечения телмисартаном по сравнению с плацебо отмечено снижение риска смерти от ССЗ, развития ИМ и инсульта на 13% (465 пациентов, получавших телмисартан, по сравнению с 504 пациентами в группе плацебо; p=0,048). Кроме того, телмисартан значительно снижал риск госпитализации по поводу всех сердечно-сосудистых причин (894 против 980 пациентов; p=0,025). В ходе анализа полученных данных были сделаны выводы об усилении протективных свойств телмисартана при увеличении длительности его приема [33].

Завершенное в 2007 г. самое крупное исследование с телмисартаном ONTARGET, в котором участвовали 25 620 пациентов с АГ (68,3%), перенесенным ИМ (48,7%), реваскуляризацией миокарда (36,9%), СД (37,3%), ставило целью сравнение эффективности телмисартана в дозе 80 мг/сут и рамиприла 10 мг/сут, а также выявление дополнительных преимуществ сочетанного применения телмисартана в дозе 80 мг/сут и рамиприла 10 мг/сут по сравнению с применением только рамиприла в отношении снижения смертности от ССЗ, частоты развития ИМ, инсультов или госпитализации по поводу сердечной недостаточности [38]. Попытки усилить превентивные эффекты монотерапии рамиприлом добавлением к ней телмисартана не увенчались успехом: двойная блокада РААС не обеспечила дополнительных протективных свойств в данной популяции пациентов [38]. Однако прием телмисартана в дозе 80 мг/сут доказал эффективность, сопоставимую с таковой рамиприла, ставшего по результатом исследования HOPE «золотым стандартом» по снижению риска развития ССЗ, в отношении снижения риска смерти от ССЗ, частоты развития ИМ, инсульта и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в большой группе пациентов, имеющих высокий риск развития ССЗ: ССО зафиксированы у 16,66% пациентов в группе телмисартана и у 16,46% в группе рамиприла (p>0,05), относительный риск составил 1,01 при 95% доверительном интервале от 0,94 до 1,09 [39]. При этом сартан отличался от ингибитора АПФ более выгодным профилем переносимости и лучшей приверженностью к терапии [38], что является дополнительным фактором успешной долгосрочной терапии.

Кардиопротективные эффекты БРА. Первичная и вторичная профилактика ФП

ФП – важный критерий выраженности ремоделирования сердца при АГ, ишемической болезни сердца и ХСН и важный фактор неблагоприятного прогноза для пациентов [6]. В целях оценки эффективности первичной профилактики ФП при приеме ингибиторов АПФ или БРА были проанализированы результаты 7 клинических исследований, и только в 4 из них – LIFE (лозартан), VALUE (валсартан), CHARM (кандесартан) и TRANSCEND (телмисартан) – обнаружено статистически значимое снижение частоты возникновения новых случаев ФП на 29–44% [25, 26, 33, 40, 41]. Примечательно, что валсартан и кандесартан продемонстрировали способность снижать риск возникновения ФП у больных с тяжелой ХСН [25, 40]. При этом комбинация ирбесартана, кандесартана, валсартана или лозартана с амиодароном оказалась достоверно более эффективной, чем монотерапия последним, для вторичной профилактики пароксизмов у больных с персистирующей формой ФП на фоне АГ или ХСН после кардиоверсии [3].

Кардиопротективные эффекты БРА. Лечение при ХСН

Первым препаратом класса БРА, рекомендованным для лечения больных со сниженной фракцией выброса (ФВ), стал валсартан. В исследовании Val-HeFT с участием 5 010 пациентов, страдающих ХСН, он привел к снижению риска развития первичной комбинированной конечной точки (смертность и сердечно-сосудистая заболеваемость) на 13%. Наиболее выраженные клинические эффекты отмечались в группе пациентов, не получавших ингибиторы АПФ по причине их непереносимости: у этих пациентов смертность от всех причин была на 33% достоверно ниже, чем в группе плацебо [42]. Аналогичные эффекты были отмечены также у лозартана (в исследованиях ELITE и ELITE II) [43], кандесартана (в подгрупповых исследованиях CHARM-Added и CHARM-Alternative) [40], значительно улучшавших качество жизни и прогноз у больных с тяжелой ХСН с ФВ <40%.

В качестве дополнительного положительного эффекта сартанов у больных с тяжелой ХСН может рассматриваться их тормозящее влияние на развитие и прогрессирование саркопении, развивающейся в рамках синдрома кардиальной кахексии, значительно ухудшающей прогноз [6].

У больных с сохраненной ФВ ЛЖ выраженные эффекты по профилактике прогрессирования ХСН и снижению риска развития неблагоприятных исходов и смерти отмечены в исследованиях VALUE (с валсартаном), CHARM-Preserved (с кандесартаном), I-PRESERVE (с ирбесартаном) и ROADMAP (с олмесартаном) [26, 40, 42, 44].

Вероятно, как и в случае с ингибиторами АПФ, у БРА существует класс-эффект в улучшении прогноза у больных с ХСН, и выбор препарата в отдельном клиническом случае должен основываться на особенностях течения заболевания, наличии и выраженности его осложнений [6]. Очевидной является необходимость следования принципу «полной нейрогуморальной блокады» РААС и симпатико-адреналовой системы, согласно которому, больным с ХСН должна назначаться комбинация БРА, β-адреноблокатора и антагониста альдостероновых рецепторов.

Нефропротективные эффекты БРА

Доказано, что раннее использование сартанов способствует профилактике возникновения и прогрессирования дисфункции почек у больных АГ и СД. В большинстве клинических исследований продемонстрированы выраженные нефропротективные эффекты БРА (лозартана, валсартана, кандесартана, ирбесартана, олмесартана и телмисартана) в виде предупреждения и уменьшения выраженности микроальбуминурии [25, 26, 33, 40, 45]. При этом ренопротективная эффективность препаратов не зависит от тяжести нефропатии. Особенно ярко универсальность нефропротективного эффекта сартанов на разных стадиях ХБП продемонстрирована на примере ирбесартана, который в исследовании IRMA-2 уменьшал микроальбуминурию на ранних стадиях нефропатии, а в исследовании IDNT доказал благоприятное влияние на функцию почек при выраженной нефропатии, снижая прогрессирование редукции скорости клубочковой фильтрации и риска смерти [46, 47]. В отношении диабетической нефропатии свою эффективность доказали лозартан (в исследовании RENAAL), валсартан (в исследовании MARVAL) и телмисартан (в исследованиях INNOVATION, DETAIL, VIVALDI, AMADEO и TRENDY), не только снижая уровень альбуминурии, но и тормозя снижение скорости клубочковой фильтрации [45, 47, 50].

Кроме того, в исследовании ESPRIT телмисартан показал хорошую антигипертензивную эффективность у пациентов с разной степенью ХБП, у которых АГ отличается злокачественностью и рефрактерностью к «стандартной» терапии. Переносимость препарата была отличной у всех больных, независимо от выраженности нарушений функции почек [4, 45]. Результаты исследования ESPRIT были столь показательными, что после его завершения из инструкции по применению телмисартана были исключены предостережения для больных с тяжелыми нарушениями функции почек и указано, что даже у лиц, нуждающихся в гемодиализе, не требуется дополнительной коррекции дозы этого препарата, в отличие от других представителей этого класса, что во многом определяется особенностями его фармакодинамики, в частности, его преимущественным выведением через желчь после конъюгирования части препарата в печени; экскреция телмисартана почками не превышает 2% [45, 47].

Метаболические эффекты БРА

Широко известно, что метаболический синдром, отдельными звеньями которого являются гиперурикемия и гипергликемия, в основе которой лежит повышение инсулинорезистентности тканей, рассматривается как самостоятельный ФР развития осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ. Поэтому плейотропные эффекты БРА по снижению уровня мочевой кислоты и уменьшению инсулинорезистентности тканей могут быть весьма весомым аргументом при выборе антигипертензивного препарата, особенно у больных СД 2-го типа.

Анализ результатов исследований показал способность лозартана (LIFE), валсартана (VALUE), кандесартана (CHARM) и телмисартана (TRANSCEND) уменьшать заболеваемость СД, основанную на их способности стимулировать рецепторы PPAR-γ клеток жировой, мышечной тканей и гепатоцитов, что приводит к снижению уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, повышению содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, т. е. нормализации метаболического профиля больных [25, 26, 29, 34, 40]. Дополнительными эффектами телмисартана могут считаться также снижение инсулинорезистентности тканей и уменьшение концентрации инсулина в плазме крови [29, 38, 41].

Гипоурикемический эффект сартанов основывается на их способности уменьшать реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек. Большое клиническое значение имеет то, что урикозурический эффект БРА сохраняется и при их комбинации с диуретиками, благодаря чему предупреждается вызываемое диуретиками повышение уровня мочевой кислоты в крови. Лучший эффект по снижению уровня мочевой кислоты дают лозартан, затем валсартан, ирбесартан и кандесартан [50]. Таким образом, БРА оказывают комплексное положительное влияние на метаболический статус у пациентов с СД и высоким риском развития ССО и должны быть рекомендованы пациентам данной группы [6, 31, 32].

Мета-анализ показал, что БРА лидируют среди других классов антигипертензивных препаратов по способности уменьшать риск развития новых случаев СД, превосходя даже ингибиторы АПФ. Кроме того, сартаны способны предупреждать развитие и замедлять прогрессирование диабетической нефропатии, уменьшать степень микроальбуминурии и протеинурии [6, 45–50].

Церебропротективные эффекты БРА

БРА эффективны в первичной и вторичной профилактике цереброваскулярных осложнений, а также в качестве компонентов терапии острого нарушения мозгового кровообращения. Основополагающими стали результаты исследований LIFE (с лозартаном) и SCOPE (с кандесартаном), доказавших эффективность БРА в предотвращении ишемических инсультов [25, 28]. Данные многочисленных исследований – SCAST, ACCESS (с кандесартаном), MOSES (с эпро-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(10).

Лозап® плюс

лозартан + гидрохлоротиазид

ЛОЗАП® ПЛЮС 10 лет В РОССИИ![5]

ЛИДЕР СРЕДИ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ САРТАНОВ В РОССИИ![1]

- Доказано снижает АД и способствует регрессу ГЛЖ[2]
- Защищает пациентов с АГ и ГЛЖ от СС-осложнений[3, 4]

ЛСР-000084

ЛСР-000084

ЛСР-000084

1. Согласно базе данных ООО «Ай Эм Эс Хэлс» «Аудит розничных продаж ГЛС и БАД РФ» препарат Лозап® Плюс является лидером продаж в натуральном и стоимостном (в руб. и оптовых ценах) выражениях в группе C09D «Антагонисты ангиотензин **II** в комбинации с другими препаратами» за период 01.01.2016-31.12.2016. **2.** Линчак Р.М. и соавт. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006; 1: 18-24. **3.** В соответствии с российскими рекомендациями по лечению АГ для лечения больных АГ и ГЛЖ рекомендованы комбинации БРА/иАПФ с тиазидными диуретиками или антагонистами кальция. Кардиологический вестник 2015 (1): 3-30. **4.** Адаптировано из: Dahlöf B., et al. Lancet, 2002; 359: 995–1003. **5.** Государственный реестр лекарственных средств// Регистрационное удостоверение лекарственного препарата Лозап®Плюс, ЛСР-000084 [Электронный ресурс], 11.09.2017. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=16784c89-a748-4cb0-90fb-d4c4bace2222&t=85f14a54-bab3-4c19-93e5-585105fcedee.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лозап® Плюс

Регистрационный номер: ЛСР-000084, дата последнего изменения инструкции – 04.07.2016. **Международное непатентованное название:** лозартан + гидрохлоротиазид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное комбинированное средство (ангиотензина **II** рецепторов антагонист + диуретик). **Код АТХ:** C09DA01. **Показания к применению:** артериальная гипертензия (у пациентов, для которых комбинированная терапия является оптимальной); снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или к другим производным сульфониламида; рефрактерная гипокалиемия или гиперкальциемия; тяжелое нарушение функции печени; обтурационные заболевания желчевыводящих путей; холестаз; рефрактерная гипонатриемия; симптоматическая гиперурикемия и/или подагра; тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м^2); одновременное применение с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) у пациентов с диабетической нефропатией; анурия; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, гиповолемические состояния, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия, заболевания соединительной ткани, нарушения функции печени или прогрессирующие заболевания печени, сахарный диабет, бронхиальная астма, отягощенный аллергологический анамнез, ангионевротический отек в анамнезе, одновременное применение с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2 ингибиторами); представители негроидной расы; сердечная недостаточность с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, тяжелая хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, сердечная недостаточность, сопровождающаяся жизнеугрожающими аритмиями, ишемическая болезнь сердца, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, цереброваскулярные заболевания, гиперкалиемия, пациенты в возрасте старше 75 лет, состояние после трансплантации почки, аортальный и митральный стеноз, первичный гиперальдостеронизм, острый приступ миопии и/или закрытоугольная глаукома. **Способ применения и дозы:** внутрь, вне зависимости от приема пищи. Артериальная гипертензия: начальная и поддерживающая доза составляет 1 таблетку в день. При недостижении контроля АД доза препарата может быть увеличена до 2 таблеток 1 раз в день. Максимальная доза: 2 таблетки 1 раз в день. Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка: начальная доза лозартана составляет 50 мг 1 раз в сутки. Пациентам, у которых не удается достичь целевых значений АД, требуется подбор терапии путем комбинации лозартана с низкими дозами гидрохлоротиазида (12,5 мг). В случае необходимости требуется увеличение дозы лозартана до 100 мг/сут в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг/сут, в дальнейшем – увеличение дозы до 2 таблеток 1 раз в сутки. **Побочное действие:** (см. полную инструкцию по применению, приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): бессонница, головная боль, головокружение, ангионевротический отек, кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, боль в животе, тошнота, диарея, диспепсия, мышечные судороги, боли в спине, боли в нижних конечностях, миалгия, нарушение функции почек, почечная недостаточность, астения, повышенная утомляемость, боли в груди, гиперкалиемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина, анемия, агранулоцитоз, гипокалиемия, респираторный дистресс-синдром. **Формы выпуска:** 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида в таблетке. **Условия хранения:** при температуре до 30ºС в сухом месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед назначением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.**

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

SARU.GLOSZ.17.09.1440

SANOFI

сартаном), PRoFESS, TRANSCEND и ONTARGET (с телмисартаном) – подтвердили способность антагонистов рецепторов AT_1 при длительном применении снижать риск развития инсульта и улучшать когнитивную функцию. Более того, риск неблагоприятного исхода инсульта у пациентов на фоне начала терапии БРА был достоверно более низким по сравнению с таковым у больных, не получавших терапию [29, 38]. Отмечено также, что предшествующее лечение сартанами значительно снижало тяжесть инсульта в случае его развития [40]. По мнению некоторых авторов, церебропротективные эффекты БРА определяются не только их влиянием на АД, но и прямым воздействием на рецепторы AT_1 нейронов и эндотелия артерий мозга [9–11], вследствие чего препараты могут быть рекомендованы пациентам с нормальным уровнем АД и высоким риском развития церебральных сосудистых осложнений, а также при нейродегенеративных заболеваниях и травматических расстройствах головного мозга.

Заключение

Антигипертензивные и органопротективные эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II, подтвержденные результатами многочисленных клинических исследований, позволяют с успехом использовать препараты данной группы в разных клинических ситуациях (см. таблицу 1).

Таким образом, вследствие приблизительно схожей антигипертензивной активности сартанов выбор препарата для больного должен определяться конкретной клинической ситуацией, основанной в первую очередь на этапах ремоделирования сердечно-сосудистой системы на различных стадиях сердечно-сосудистого и почечного континуума (рис. 2 [7, 25–50]).

Так, пациентам на конечных стадиях континуума, страдающим тяжелой хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, как и с целью первичной профилактики фибрилляции предсердий, показано назначение лозартана, валсартана и кандесартана;

Таблица 1. Особенности назначения БРА в различных клинических ситуациях.
Показания к приему сартанов и клинические исследования, подтвердившие эффективность препаратов

Показание	Лозартан	Валсартан	Кандесартан	Ирбесартан	Олмесатрана медоксомил	Эпросартан	Телмисартан
АГ	LIFE CORD	Val-Syst VALUE VALISH VART+	SCOPE SCAST ACCESS CASE-J	IDNT	ROADMAP	MOSES	PRISMA I, II
АГ и ГЛЖ	LIFE		CATCH				TRANSCEND
Нефропатия, в том числе диабетическая	RENAAL ROAD	MARVAL NAVIGATOR	CORAL	IRMA-2 IDNT	ROADMAP		INNOVATION DETAIL VIVALDI AMADEOTRENDY
Дисфункция эндотелия	LIFE						TRENDY
ХСН (ФВ <40%)	ELITE ELITE II HEAAL	VAL-HeFT	CHARM-Added CHARM-Alternative				
ХСН с сохраненной ФВ		VALUE	CHARM-Preserved	I-PRESERVE	ROADMAP		
Острый ИМ		VALIANT					
Перенесенный ИМ	OPTIMAAL			SCOPE			
Острый период ишемического инсульта			SCAST	ACTIVE I			PRoFESS
Первичная профилактика инсульта	LIFE		ACCESS NAGOYA HEART			MOSES	TRANSCEND
Вторичная профилактика инсульта			SCOPE			MOSES	ONTARGET
Профилактика ФП	LIFE	VALUE	CHARM				TRANSCEND
Вторичная профилактика ССЗ у больных из группы высокого риска		JUKEI-HEART KYOTO HEART					ONTARGET TRANSCEND
Профилактика СД (через рецепторы PPAR-γ)		VALUE					TRANSCEND

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АГ – артериальная гипертензия; ГЛЖ – гипертрофия миокарда ЛЖ; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(10).

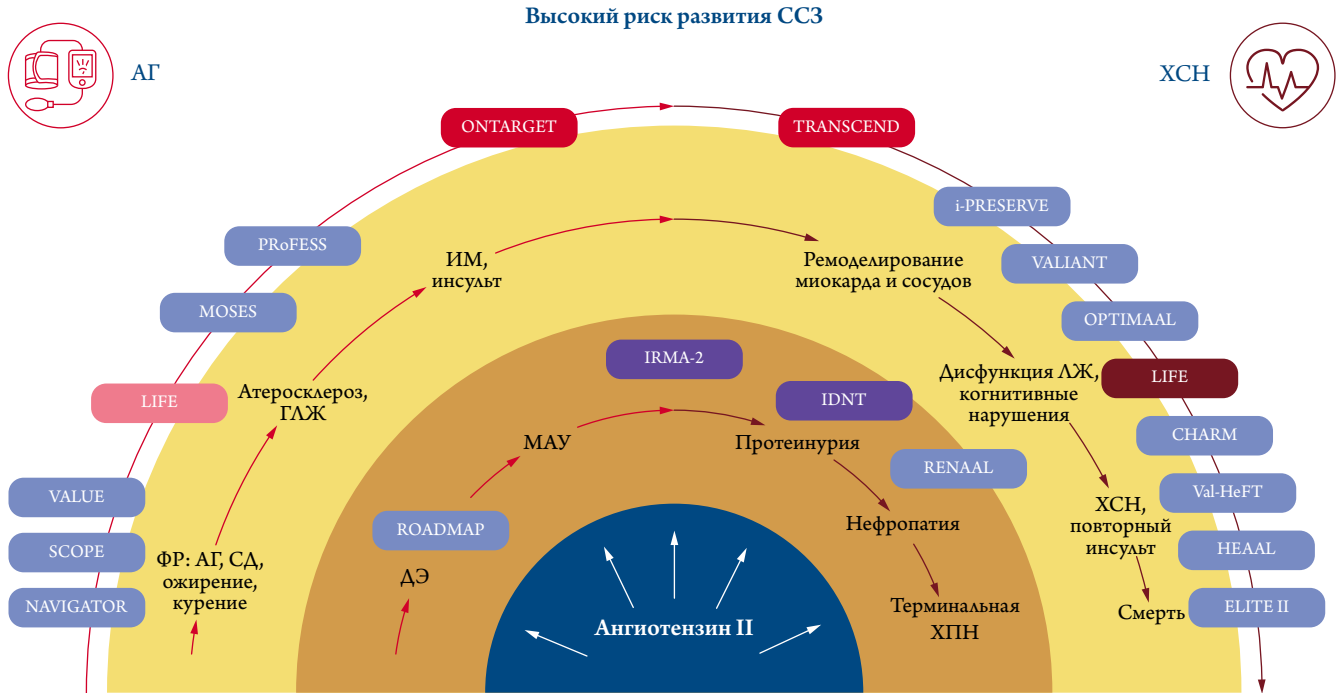

Рис. 2. Исследования по оценке эффективности БРА на различных стадиях сердечно-сосудистого и почечного континуума.

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ГЛЖ – гипертрофия миокарда ЛЖ; ДЭ – дисфункция эндотелия; МАУ – микроальбуминурия.

перенесшим острый инфаркт миокарда рекомендовано использование валсартана; страдающим сахарным диабетом 2-го типа, инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом – валсартана и телмисартана. С целью нефропротекции, уменьшения микроальбуминурии и профилактики хронической болезни почек могут быть использованы любые блокаторы рецепторов ангиотензина II, кроме эпросартана, но ирбесартан эффективен на всех стадиях нефропатии. В неврологической практике предпочтение должно быть отдано лозартану, кандесартану и телмисартану.

Ориентируясь на профилактический принцип, которого вот уже на протяжении нескольких столетий традиционно придерживается отечественная медицина, основное внимание должно быть уделено больным из группы высокого риска развития осложнений. В данной клинической ситуации безусловное доказанное преимущество принадлежит телмисартану, чьи нефро-, церебро- и кардиопротективные эффекты сочетаются со способностью активации рецепторов PPAR-γ, которые играют важную роль в регуляции метаболизма углеводов и процессах атерогенеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Сведения об авторах:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кафедра факультетской терапии № 2 лечебного факультета

Подзолков В. И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой, директор клиники факультетской терапии УКБ № 4.

Драгомирецкая Н. А. – к.м.н., доцент кафедры.

E-mail: galanina_natalia@mail.ru

Information about the authors:

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

Natalia A. Dragomiretskaya – PhD, associate professor.

E-mail: galanina_natalia@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2001 Guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension. Consilium medicum. Suppl.: Arterialnaya hypertonia 2001;1 (3):3–21. Russian (Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2001. Consilium medicum. Приложение: Артериальная гипертония 2001;1 (3):3–16.)
2. McMurray J. ACE-inhibitors in cardiovascular disease – unbeatable? N Eng J Med 2008;358:1615–1616.
3. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (fourth revision). Sistemnye Gipertenzii 2010;3:3–25. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010;3:5–25)
4. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nehproprotection strategies. Russian Journal of Cardiology 2014;8:7–37. Russian (Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Российский кардиологический журнал 2014;8:7–37).
5. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37:2129–2200.
6. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2013;34:3035–3087.
7. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J 1991;121 (4 Pt 1):1244–1263.
8. Wagner M., Tiffe T., Morbach C., et al. STAAB-Consortium. Characteristics and Course of Heart Failure Stages A – B and Determinants of Progression – design and rationale of the STAAB cohort study. Eur J Prev Cardiol 2017;24 (5):468–479. doi: 10.1177/2047487316680693
9. O'Rourke M. F., Safar M. E., Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. Vasc Med. 2010;15 (6):461–468. doi: 10.1177/1358863X10382946
10. Kim S. A., Park J. B., O'Rourke M. F. Vasculopathy of aging and the revised cardiovascular continuum. Pulse (Basel) 2015;3 (2):141–147. doi: 10.1159/000435901
11. Morgan L., Broughton P. F., Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. Int J Biochem Cell Biol 1996;28:1211–1222.
12. Ahmad S., Varagic J., Groban L., Dell'Italia L. J. et al. Angiotensin-(1-12): a chymase-mediated cellular angiotensin II substrate Curr Hypertens Rep 2014;16 (5):429. doi: 10.1007/s11906-014-0429-9
13. Ferrario C. M. Cardiac remodelling and RAS inhibition. Ther Adv Cardiovasc Dis 2016;10 (3):162–171. doi: 10.1177/1753944716642677.
14. Liao Y., Husain A. The chymase-angiotensin system in humans: biochemistry, molecular biology and potential role in cardiovascular diseases. Can J Cardiol 1995;11 Suppl F:13F – 19F.
15. Dell'Italia L. J., Ferrario C. M. The never-ending story of angiotensin peptides: beyond angiotensin I and II. Circ Res 2013;112 (8):1086–1087. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301246.
16. Zhang H., Han G. W., Batyuk A., Ishchenko A. et al. Structural basis for selectivity and diversity in angiotensin II receptors. Nature 2017; 544 (7650):327–332. doi: 10.1038/nature22035.
17. Tadevosyan A., Xiao J., Surinkaew S., Naud P. et al. Intracellular angiotensin-II interacts with nuclear angiotensin receptors in cardiac fibroblasts and regulates RNA synthesis, cell proliferation, and collagen secretion. J Am Heart Assoc 2017;6 (4):e004965. doi: 10.1161/JAHA.116.004965
18. Sugawara A., Takeuchi K., Uruno A., Ikeda Y. et al. Transcriptional suppression of type 1 angiotensin II receptor gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in vascular smooth muscle cells. Endocrinology 2001;142 (7):3125–3134.
19. de Kloet A. D., Steckelings U. M., Sumners C. Protective Angiotensin Type 2 Receptors in the Brain and Hypertension. Curr Hypertens Rep 2017;19 (6):46. doi: 10.1007/s11906-017-0746-x
20. Pharmacologic group – angiotensin II receptor antagonists. (Фармакологическая группа – Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АТ1-подтип)) http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_187.htm. (20.06.2017)
21. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2002;89 (2A): 3A – 10A.
22. Hass A., Oz H., Mashavi M., Shargorodsky M. Role of RAAS and adipokines in cardiovascular protection: effect of different doses of angiotensin II receptor blocker on adipokines level in hypertensive patients. J Am Soc Hypertens 2014;8 (10):709–714. doi: 10.1016/j.jash.2014.07.033.
23. James P. A., Oparil S., Carter B. L. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) JAMA 2014;311 (5):507–520. doi:10.1001/jama.2013.284427
24. Weber M. A., Schiffrin E. L., White W. B., Mann S. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. http://www.ash-us.org/documents/JCH_HTN_Guidelines_2013.pdf (18.06.2017)
25. Dahlot B., Devereux R. D., Kjeldsen S. E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995–1003.
26. Julius S., Kjeldsen S. E., Weber M. et al., VALUE trial group. Outcomes inhypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004;363:2022–2031.
27. Ogihara T., Saruta T., Matsuoka H. et al. Valsartan in elderly isolated systolic hypertension (VALISH) study: rationale and design. Hypertens Res 2004;27 (9):657–661.
28. Lithell H., Hansson L., Elmfeldt D. et al. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). J Hypertens 2003;21:875–886.
29. Yusuf S., Teo K., Anderson C., Pogue J. et al. The TRANSCEND investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008;372:1174–1183. doi: 10.1016/S0140–6736 (08) 61242–8.
30. Williams B., Lacourcière Y., Schumacher H., Gosse P. et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. J Hum Hypertens 2009;23 (9):610–619. doi: 10.1038/jhh.2009.4.
31. Gurevich M. A., Kuzmenko N. A. Sartans using in cardiology praxis. Russian Medical Journal 2017;4:265–268. Russian (Гуревич М. А., Кузьменко Н. А. Использование сартанов в кардиологической практике. РМЖ 2017;4:265–268).
32. Verdecchia P., Angeli F., Repaci S. et al. Comparative assessment of angiotensin receptor blockers in different clinical settings Vasc Health Risk Manag 2009;5:939–948.
33. Cuspidi C., Muiesan M. L., Valagussa L. et al. CATCH investigators 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.
34. Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I. Telmisartan in the treatment of hypertensive patients. Ter Arkh 2017;89 (6):110–113. doi: 10.17116/terarkh2017896110–113. Russian (Подзолков В. И., Тарзиманова А. И. Телмисартан в лечении гипертензивных пациентов. Терапевтический архив 2017;89 (6):110–113).
35. Lacourcière Y., Krzesinski J. M., White W. B., at al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. Blood Press Monit 2004;9 (4):203–210.

36. National guidelines for the diagnosis and treatment of ST-segment elevation acute myocardial infarction. Cardiovascular therapy and prophylactic 2007;6 (8):Suppl. 1. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению острого инфаркта миокарда (ОИМ) с повышением сегмента ST на ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (8):Приложение 1.)
37. Velazquez E.J., Pfeffer M.A., Mc Murray J.V. et al. Valsartan In Acute myocardial Infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. Eur J Heart Fail 2003;5:537–44.
38. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547–1559.
39. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145–153.
40. Abdul-Rahim A.H., Perez A.C., MacIsaac R. L., Jhund P.S. et al. Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved (CHARM-Preserved) and the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-Preserve) Steering Committees. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials. Eur Heart J 2017;38 (10):742–750. doi: 10.1093/eurheartj/ehw50.
41. Verdecchia P., Dagenais G., Healey J. et al.; Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease Investigators. Blood pressure and other determinants of new-onset atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease studies. J Hypertens 2012;30 (5):1004–1014. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283522a51
42. Florea V.G., Rector T.S., Anand I.S., Cohn J.N. Heart failure with improved ejection fraction: clinical characteristics, correlates of recovery, and survival: results from the valsartan heart failure trial. Circ Heart Fail 2016;9 (7):pii: e003123. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003123
43. Konstam M.A., Neaton J.D., Poole-Wilson P.A. et al. ELITE II Investigators Comparison of losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the losartan heart failure survival study (ELITE II). Am Heart J 2005;150 (1):123–131.
44. Starling R.C., Estep J.D., Horstmanshof D.A. et al. ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. JACC Heart Fail 2017; pii: S2213–1779 (17):518–527. doi: 10.1016/j.jchf.2017.02.016
45. Sharma A.M., Hollander A., Koster J.; on behalf of the Efficacy and Safety in Patients with Renal Impairment treated with Telmisartan (ESPRIT) Study Group. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease. Clin Nephrol 2005;63 (4):250–257.
46. Hellemons M.E., Persson F., Bakker S.J. et al. Initial angiotensin receptor blockade-induced decrease in albuminuria is associated with long-term renal outcome in type 2 diabetic patients with microalbuminuria: a post hoc analysis of the IRMA-2 trial. Diabetes Care 2011;34 (9):2078–2083. doi: 10.2337/dc11–0324
47. Riphagen I.J., Deetman P.E., Bakker S.J. et al. Bilirubin and progression of nephropathy in type 2 diabetes: a post hoc analysis of RENAAL with independent replication in IDNT. Diabetes 2014;63 (8):2845–2853. doi: 10.2337/db13–1652
48. Viberti G., Wheeldon N.M.; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators/Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 2002;106 (6):672–678.
49. Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S. et al. VIVALDI investigators 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):3174–3183. doi: 10.1093/ndt/gfn230.
50. Bakris G., Burgess E., Weir M. et al.; on behalf of the AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. Kidney Int 2008;74 (3):364. doi: 10.1038/ki.2008.204.

Поступила 13.05.17 (Received 13.05.17)