

СИМПОЗІУМ «БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: МІФИ ТА РЕАЛЬНІСТЬ»

Проводить: Донецький національний медичний університет ім. М. Горького
Рекомендований: кардіологам, терапевтам, сімейним лікарям.

СІРЕНКО Ю.М.

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: МІФИ ТА РЕАЛЬНІСТЬ

Блокатори рецепторів ангіотензину II першого типу (БРА), введені в клінічну практику в 90-ті роки минулого століття, стали останнім класом антигіпертензивних засобів першого ряду. Тривалий час вони перебували в тіні своїх найближчих родичів — інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ): призначалися лише при непереносимості останніх або при наявності побічних ефектів при їх прийомі. Минали роки, і ефективність БРА при артеріальній гіпертензії (АГ) стала доведеним фактом, а самі препарати у світі стали популярними антигіпертензивними ліками. Паралельно з ефективністю БРА при АГ досліджували їх терапевтичний потенціал при інших серцево-судинних та суміжних захворюваннях: ішемічній хворобі серця (ІХС), інфаркті міокарда, серцевій недостатності, цукровому діабеті, ураженні нирок, метаболічному синдромі тощо.

За роки використання БРА в клінічній практиці завдяки численним контрольованим проспективним та ретроспективним дослідженням на сьогодні безсумнівно встановлено, що при порівнянні з іншими групами антигіпертензивних препаратів першого ряду вони справляють абсолютно еквівалентний антигіпертензивний ефект [15], мають позитивні метаболічні властивості [5], характеризуються дуже доброю, майже ідеальною, переносимістю [21], що сприяє високій прихильності пацієнтів до лікування БРА [13, 21] і, відповідно, їх високій ефективності в запобіганні розвитку серцево-судинних та ниркових ускладнень [31].

Найбільш часті міфи щодо використання БРА:

- мають той самий механізм дії, що й ІАПФ;
- менш ефективні в зниженні АТ;
- їх ефективність недостатньо досліджена;
- менш ефективні у хворих похилого віку;
- збільшують ризик виникнення ІМ;
- збільшують ризик виникнення раку;
- гірше знижують смертність, ніж ІАПФ;
- рідко призначають — лише при непереносимості ІАПФ.

Поява та розвиток нового класу антигіпертензивних засобів першого ряду, яким стали БРА, супрово-

джувалися і продовжують супроводжуватися цілою низкою справедливих критичних зауважень. Зокрема, є наукові дані щодо можливих недоліків та обмежень їх ефективності. У ситуаціях, коли не вистачало реальних наукових аргументів, з'явилися певні дані (часто засновані на суб'єктивній думці окремих експертів) щодо можливих серйозних недоліків та побічних ефектів БРА, які нібито можуть становити загрозу життю пацієнтів, або свідчать про їх неефективність у запобіганні серцево-судинним ускладненням АГ або смерті. Дуже часто такі матеріали замовляють конкуренти і потім використовують для нечесної промоції. Зрозуміло, що пересічному лікарю бракує часу, щоб розібратися в цій інформації об'єктивно. У той же час реальність щодо низької ефективності лікування АГ в Україні та структура призначення антигіпертензивних засобів спонукають нас до більш активних дій для поширення об'єктивної інформації про більш ефективні терапевтичні підходи. Ми вважаємо, що детальний неупереджений розбір цих аргументів може становити цікавий та важливий предмет для лікарського семінару. Для простоти термінології в цій статті ми назвали науково не обґрунтовані або неправдиві твердження щодо неефективності БРА міфами. Вище наведено перелік найбільш частих міфів щодо використання БРА. Далі в статті ми надаємо детальну та, на нашу думку, аргументовану інформацію щодо справедливості наведених тверджень.

1. БРА мають той самий механізм дії, що й інгібітори АПФ

Перший міф про БРА: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та БРА мають однаковий механізм дії. Справедливим є те, що обидва класи препаратів є блокаторами активності ренін-ангіотензинової системи (РАС), але точки їх дії є різними, і наслідки такої блокади РАС на різному рівні мають принципові біохімічні, метаболічні та клінічні наслідки. На рис. 1 подано схему функціонування РАС та механізм дії ІАПФ і БРА.

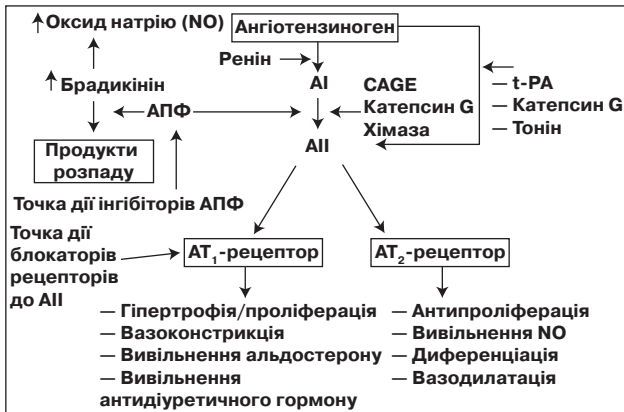


Рисунок 1. Механізм дії блокаторів рецепторів до АІІ. Адаптовано з [9, 12]

Згідно з класичними уявленнями, циркулюючий ангіотензиноген утворюється в печінці й розщеплюється протеолітичним ферментом ренином, виробленим в юктагломерулярних клітинах нирки, до утворення AI. АПФ відщеплює 2 амінокислоти від AI, утворюючи AII, що і є власне ефекторним гормоном. Він з'єднується з рецепторами до AII. У людей є такі типи рецепторів до AII — перший (AT₁) і другий (AT₂) [10]. Основні відомі судинні ефекти RAS реалізуються через вплив на AT₁-рецептори. Існує достатньо доказів, що крім ренину та АПФ інші ферменти можуть бути залучені до продукції AII [12]. Ці ферменти були виявлені в серці, нирках, судинах та інших органах і тканинах (тканинний активатор плазміногену, катепсин G, тонін, хімази, хімоглітин-чутливий фермент продукції AII — CAGE та деякі інші) [28, 33]. Ці альтернативні шляхи можуть відігравати певну роль у явищі, відомому як «втеча АПФ», коли при тривалому прийомі інгібіторів АПФ не вдається повністю пригнітити вироблення AII [34]. Крім того, АПФ бере участь у розпаді брадикиніну. Прийом інгібіторів АПФ призводить не тільки до пригнічення активності RAS, а й до зменшення розпаду брадикиніну, що є другою гілкою в реалізації клінічних ефектів цих препаратів. Із нею пов'язаний вплив інгібіторів АПФ на функцію ендотелію, згортання крові та фібриноліз. На сьогодні неможливо сказати, яка із двох гілок більше впливає на кінцевий клінічний ефект. На відміну від інгібіторів АПФ БРА мають одну точку дії — вони блокують AT₁-рецептори. Тобто AII, утворений будь-яким шляхом, не може зв'язатися із заблокованим рецептором. У той же час AII може вільно взаємодіяти з AT₂-рецепторами. Більшість експертів вважають, що активація цих рецепторів має протилежний ефект щодо активації AT₁-рецепторів. Отже, БРА більш повно блокують RAS порівняно з інгібіторами АПФ, але не мають впливу на брадикинін і безпосередньо не впливають на процеси згортання крові та фібриноліз, а також впливають на ендотелій тільки через блокаду RAS. Указані відмінності в механізмах дії інгібіторів АПФ та БРА дозволяють говорити про те, що вся так звана подібність їх дії полягає у впливі на активність RAS. У той же час кінцеві точки дії обох класів препаратів значно різняться, що приводить до

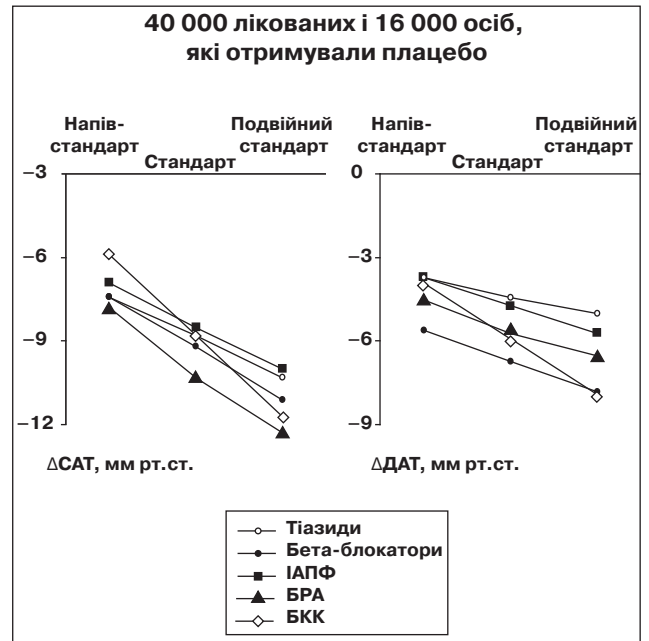


Рисунок 2. Дані метааналізу антигіпертензивної ефективності препаратів першого ряду. Адаптовано з [18]

втручання в різні біохімічні процеси в організмі та, відповідно, дає різні клінічні результати.

2. Менш ефективні в зниженні АТ

На рис. 2 подано результати метааналізу антигіпертензивної ефективності препаратів першого ряду за даними добового моніторингу АТ у 40 000 хворих та 16 000 здорових осіб. Зрозуміло, що метааналіз має меншу доказову цінність, ніж результати прямого порівняння, але він дає нам можливість подивитися на ситуацію в цілому. Результати цього метааналізу показують, що, коли ми використовуємо половинну, повну та подвійну дозу всіх класів антигіпертензивних препаратів, отримуємо практично еквівалентний дозозалежний антигіпертензивний ефект [18]. Можна з упевненістю стверджувати, що всі класи антигіпертензивних препаратів, якщо використовувати їх правильно, в еквівалентних дозах, дають еквівалентне зниження АТ. У нашому випадку важливо, що це твердження справедливо щодо БРА.

На рис. 3 наведені наші власні дані. Дуже часто говорять, що інгібітори АПФ краще знижують АТ, ніж БРА, або, принаймні, антигіпертензивний ефект спостерігається скоріше. Ми порівнювали препарат БРА кандесартан (касарк, виробництва компанії Arterium, Україна) та типовий інгібітор АПФ еналаприл (був використаний генеричний еналаприл європейського виробництва). Антигіпертензивний ефект, власне кажучи, нічим не відрізнявся. При цьому він був достатньо вираженим і насправді спостерігався уже протягом першого місяця лікування. У нашому дослідженні термін спостереження становив 2 місяці, упродовж цього строку обидва препарати справляли приблизно однаковий ефект [1].

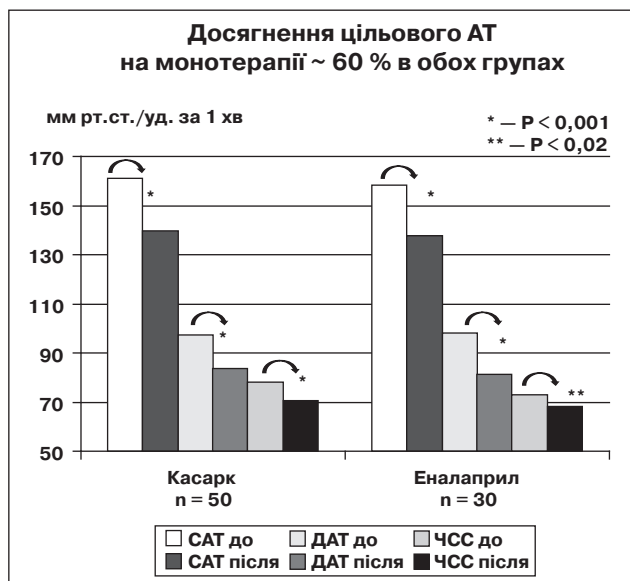


Рисунок 3. Динаміка АТ та ЧСС під впливом лікування. Адаптовано з [1]

Таким чином, спираючись на дані літератури та власний досвід, ми не можемо підтвердити міф про меншу антигіпертензивну ефективність БРА порівняно з іншими класами препаратів першого ряду.

3. Ефективність БРА недостатньо досліджена

Табл. 1 із нашими доповненнями ілюструє статтю G. Тоссі зі співавторами (2011) [30]. Для кожного препарату — лозартану, ірбесартану, валсартану, кандесартану, телмісартану, олмесартану, епросартану (ще є азилсартан, це один із найновітніших БРА) — показана кількість досліджень, категорія та кількість хворих. Число хворих у цих дослідженнях нараховує тисячі пацієнтів — у цілому десятки тисяч. У нижній частині табл. 1 наведено наші доповнення — дані досліджень, що вийшли після того, як була опублікована стаття G. Тоссі зі співавторами (після 2011 року). Це дослідження при гострому інсульті, при захворюваннях серця і при АГ, у тому числі з використанням домашнього моніторингу АТ. Тобто за останній рік було оприлюднено велику кількість досліджень із значним числом включених у них хворих.

Без упередження слід констатувати, що якщо навести дослідження інгібіторів АПФ при АГ, то і кількість досліджень, і число хворих були б значно меншими. Це має місце тому, що інгібітори АПФ при чистій АГ насправді досліджувалися дуже й дуже мало. Зрозуміло, що на той момент цього було достатньо, щоб зареєструвати показання до застосування інгібіторів АПФ при АГ. На сьогодні, коли порівнюють ефективність інгібіторів АПФ та БРА, ця різниця мимоволі впадає в око.

На рис. 4 наведені дослідження, із яких починалася доказова база для БРА. Її основу закладали дослідження при діабетичній нефропатії. Саме результати цих досліджень лягли в основу сучасного твердження, що БРА є майже еталонними препаратами в лікуванні цього ста-

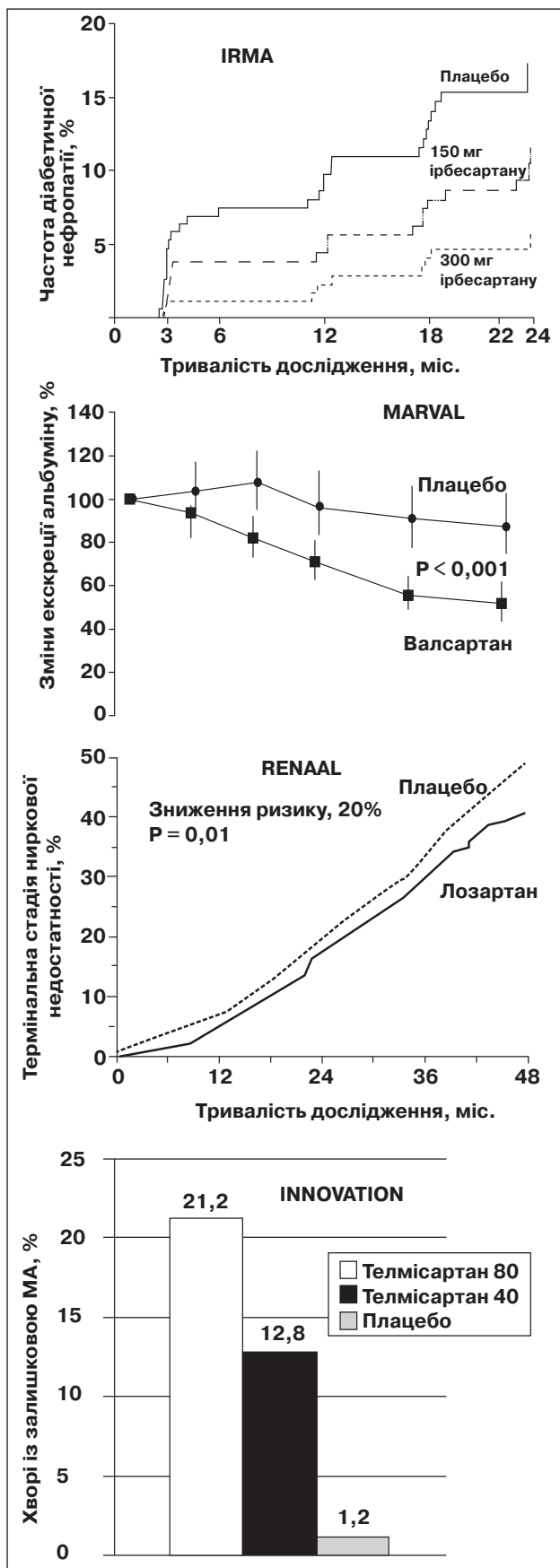


Рисунок 4. Дослідження ефективності БРА при діабетичній нефропатії. Адаптовано з [7, 25, 36]

ну. У дослідженні IRMA використовували ірбесартан, у дослідженні MARVAL — валсартан, INNOVATION — телмісартан. Це були дослідження із запобігання прогресуванню діабетичної нефропатії. Ефективність БРА

в усіх дослідженнях була достовірною та приблизно еквівалентною. У RENAAL досліджували ефективність лозартану в запобіганні розвитку кінцевої стадії ураження нирок та хронічної ниркової недостатності.

Таблиця 1

	Лозартан	Ірбесартан	Валсартан	Кандесар- тан	Телмісар- тан	Олмесар- тан	Епросартан
Вивчені фактори ризику	Дослідження (кількість пацієнтів)						
Гіпертензія	LIFE (n = 9193)	INCLUSIVE (n = 844)	Jikei Heart Study (n = 3081) Kyoto Heart Study (n = 3031)	TROPHY (n = 809)			
Високий кардіо- скульпляр- ний ризик			VALUE (n = 15 245)		ONTARGET (n = 25 620) TRANSCEND (n = 5000)		
Інсульт				SCOPE (n = 4937) ACCESS (n = 239)	PROFESS (n = 20 332)		MOSES (n = 1352)
Перенесений ІМ	OPTIMAAL (n = 5477)		VALIANT (n = 14 703)	HIJ-CREATE (n = 2049)			
Діабетична нефропатія	RENAAL (n = 1513)	IDNT (n = 1715)	MARVAL (n = 332) NAVIGATOR (n = 9306)	CALM (n = 197)	DETAIL (n = 250) AMADEO (n = 1566) VIVALDI (n = 884)	ROADMAP (n = 4447)	
Ниркова недостатність		IRMA2 (n = 389)			ARAMIS (n = 614)		
Фібриляція перед- сердь		ACTIVE I (n = 9000)	GISSI-AF (n = 1442)				
Серцева недостатність із збереженою фракцією викиду	HEAAL (n = 3846)	I-PRESERVE (n = 4100)		CHARM- Preserved (n = 3020)			
Серцева недостатність	ELITE I–II (n = 3874)		Val-HeFT (n = 5110)	RESOLVD (n = 768) CHARM- Overall (n = 7601)			
Гострий інсульт				SCAST (n = 2029)			
АГ + цукровий діабет або ПТГ			NAGOYA HEART Study (n = 1150)				
АГ	HOMED BP (n = 3518)						

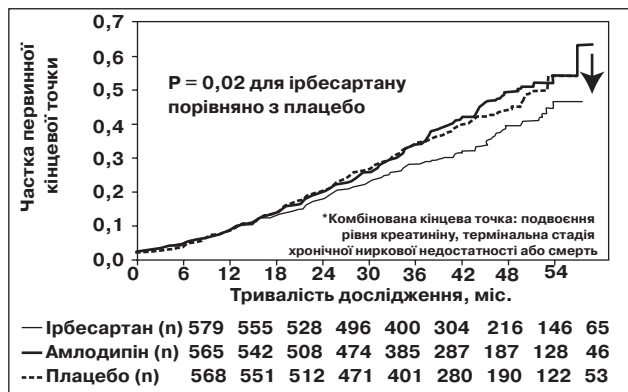


Рисунок 5. Дослідження IDNT — розвиток комбінованої кінцевої точки. Адаптовано з [19]

Зниження ризику комбінованої кінцевої точки порівняно з плацебо становило 20 %.

У дослідженні IDNT вивчали ефективність ірбесартану в такій самій категорії хворих (рис. 5). Єдиною відмінністю його була наявність групи плацебо, а також референтне лікування амлодипіном. Первинною комбінованою кінцевою точкою було збільшення удвічі відносно вихідного рівня креатиніну плазми крові, вперше виявлена термінальна стадія ниркової недостатності (що визначало необхідність розпочати діаліз, пересадки нирки або рівень креатиніну плазми крові $\geq 6,0$ мг/дл) або смерть від будь-яких причин. У групі ірбесартану спостерігалось зниження на 20 % відносного ризику досягнення комбінованої первинної точки порівняно з групою плацебо ($P = 0,02$). Також відносний ризик первинних комбінованих кінцевих точок у групах плацебо та амлодипіну достовірно не відрізнявся.

Таким чином, запобігання виникненню хронічної ниркової недостатності було доведено тільки для препаратів групи БРА.

Новітні дослідження не показали ефективності БРА

В останні роки в оглядовій літературі з'явилися численні твердження, що новітні дослідження не показали ефективності БРА щодо запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень. Перш ніж розв'язати цей міф, слід дуже уважно подивитися на результати новітніх досліджень з огляду на категорії пацієнтів, у яких проводилися дослідження із негативним результатом, та на кінцеві точки, вплив на які автори досліджень намагалися довести. Наприклад, у дослідженні I-PRESERVE (ірбесартан у хворих із діастолічною серцевою недостатністю, точніше, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка) — рис. 6. Дослідження включало понад 4000 пацієнтів, спостереження тривало 5 років, і результат лікування не відрізнявся від групи плацебо [22].

Давайте порівняємо із цим результати подібного дослідження — PEP-CHF (рис. 7), у якому застосовували інгібітор АПФ периндоприл у такій самій категорії хворих. Дослідження менше як за кількістю хворих, так і за строками спостереження, менш серйозне, але результат аналогічний — відсутність ефекту [8]. Повертаючись до предмету дискусії — ефективності ліку-

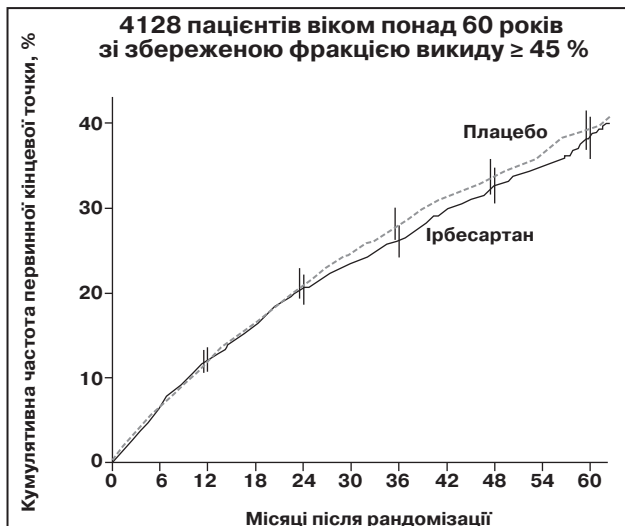


Рисунок 6. Дослідження I-PRESERVE: первинна кінцева точка — смерть від усіх причин та госпіталізація внаслідок серцево-судинних причин. Адаптовано з [22]

вання АГ, слід зауважити, що лікування власне АГ ні те, ні інше дослідження не стосується. Це специфічна категорія хворих, і на сьогодні ніхто не знає, як їх треба лікувати. Результати обох досліджень показують, що ми зайшли в глухий кут. Слід визнати, що на сьогодні в нас немає аргументів, немає ефективних ліків, немає розуміння того, що то є — діастолічна серцева недостатність. І всі дослідження показали абсолютно однакові результати. Але негативний результат стосується не лише БРА. Інші препарати, у тому числі інгібітори АПФ, так само неефективні в цій ситуації. Підсумовуючи цю частину, слід визнати, що ці дані не стосуються лікування АГ, і як БРА, так і інгібітори АПФ однаково неефективні.

На черзі інша категорія хворих — пацієнти з метаболічними порушеннями. У дослідженні NAVIGATOR застосовували валсартан у хворих із порушеною толерантністю до глюкози. Ідея дослідження полягала в тому, що якщо хворих із підвищеним АТ і так званім метаболічним синдромом лікувати за допомогою метаболічно правильного препарату, то можна зменшити

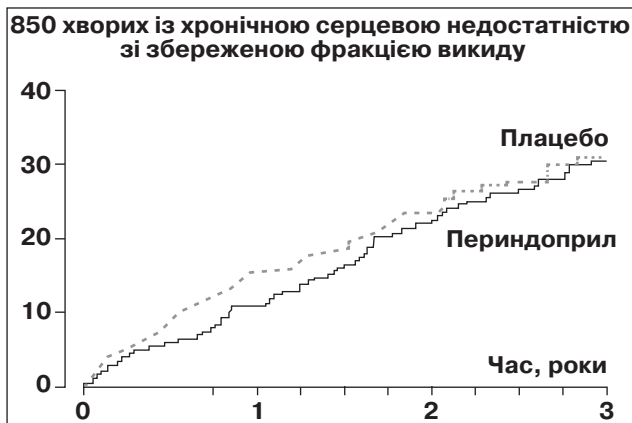
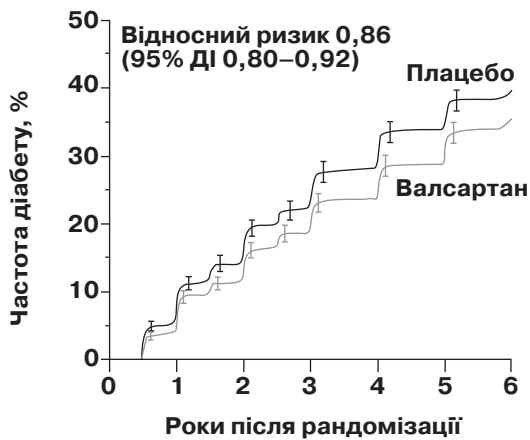


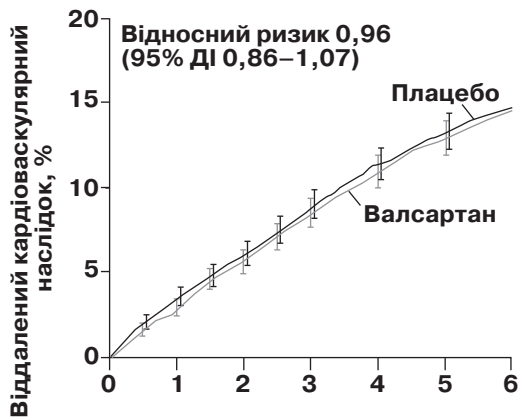
Рисунок 7. Дослідження PEP-CHF: первинна кінцева точка — смерть від усіх причин або госпіталізація через ХСН. Адаптовано з [8]

9306 хворих із порушеною толерантністю до глюкози і встановленим серцево-судинним захворюванням або серцево-судинними факторами ризику



Число пацієнтів, схильних до ризику

Валсартан	4631	3784	3335	2857	2511	2208	1533
Плацебо	4675	3743	3248	2717	2366	2070	1403



Число пацієнтів, схильних до ризику

Валсартан	4631	4367	4171	3958	3742	3540	2864
Плацебо	4675	4391	4195	3982	3769	3569	2872

Рисунок 8. Дослідження NAVIGATOR: запобігання діабету. Адаптовано з [23]

ризик розвитку як серцево-судинних ускладнень, так і нових випадків цукрового діабету. За 6 років спостереження між активним лікуванням та плацебо не було досягнуто різниці за серцево-судинними кінцевими точками, але відзначалося зниження ризику виникнення діабету (рис. 8) [23]. Це ще одне так зване негативне дослідження щодо БРА. Тим не менше негативний результат дуже легко пояснити: хворі були низького ризику, на початковому етапі кардіоваскулярного континууму, і за дуже короткий строк (5–6 років) достовірно знизити частоту серцево-судинних ускладнень надзвичайно складно. Єдине, що доведено: за допомогою БРА можна знизити ризик виникнення діабету. На нашу думку, автори дослідження переоцінили можливості БРА й помилилися при плануванні дослідження. Не було доведено серцево-судинного протекторного ефекту, але доведено позитивний метаболічний, що

n = 5269 із ПТГ і без ССЗ, тривалість 3 роки

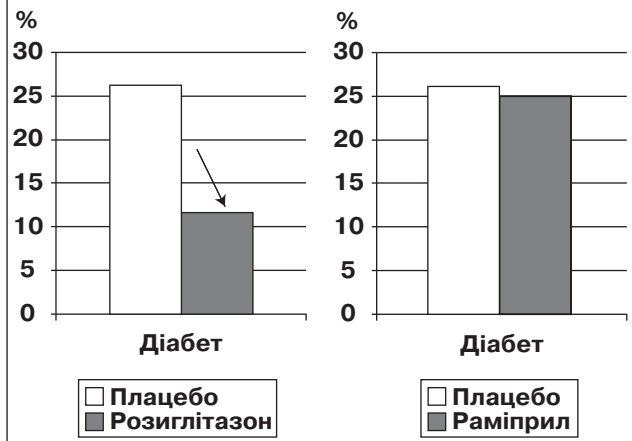


Рисунок 9. Дослідження DREAM: ІАПФ для запобігання розвитку діабету. Адаптовано з [11]

Примітки: ПТГ — порушення толерантності до глюкози; ССЗ — серцево-судинні захворювання.

при більш тривалому спостереженні повинен реалізуватися в запобігання судинним ускладненням.

За 4 роки до публікації результатів дослідження NAVIGATOR ми обговорювали результати дослідження DREAM: інгібітор АПФ порівняно з розиглітазоном у такої самої категорії хворих. Що воно показало? Розиглітазон (сенситайзер інсуліну) знижував ризик виникнення нових випадків діабету. У той же час чудовий і метаболічно ефективний препарат (на думку авторів дослідження) раміприл зовсім не впливав на ці кінцеві точки (рис. 9) [11]. У дослідженні NAVIGATOR валсартан знижував ризик розвитку діабету, а в дослідженні DREAM раміприл його не знижував. Яке з досліджень має більш негативний результат? Зрозуміло, що це питання є риторичним.

4. Менш ефективні у хворих похилого віку

На нашу думку, достатньо навести дані цього висерпного метааналізу, із яких видно, що БРА так само ефективні, як і препарати інших класів першого ряду у хворих віком як до 65 років, так і понад 65 років (рис. 10) [6]. Тобто це абсолютно неправдиве твердження. На нашу думку, міф виник під впливом положень Британських рекомендацій, де зазначено, що БРА як стартова терапія повинні призначатися у хворих віком до 55 років. Можливо, через це всі думають, якщо хворому більше ніж 55 років, то не слід призначати БРА. Як свідчать наведені дані, ніякої різниці в ефективності БРА до та після 65 років немає.

5. Збільшують ризик виникнення інфаркту міокарда

На цю тему, напевно, надруковано найбільше метааналізів. Спочатку підбирали дані під збільшення частоти інфарктів міокарда, потім — навпаки. Спробуємо бути об'єктивними: на рис. 11 наведено результати метааналізу, надруковані в журналі Circulation, найбільш впливовому кардіологічному журналі у світі, дані якого

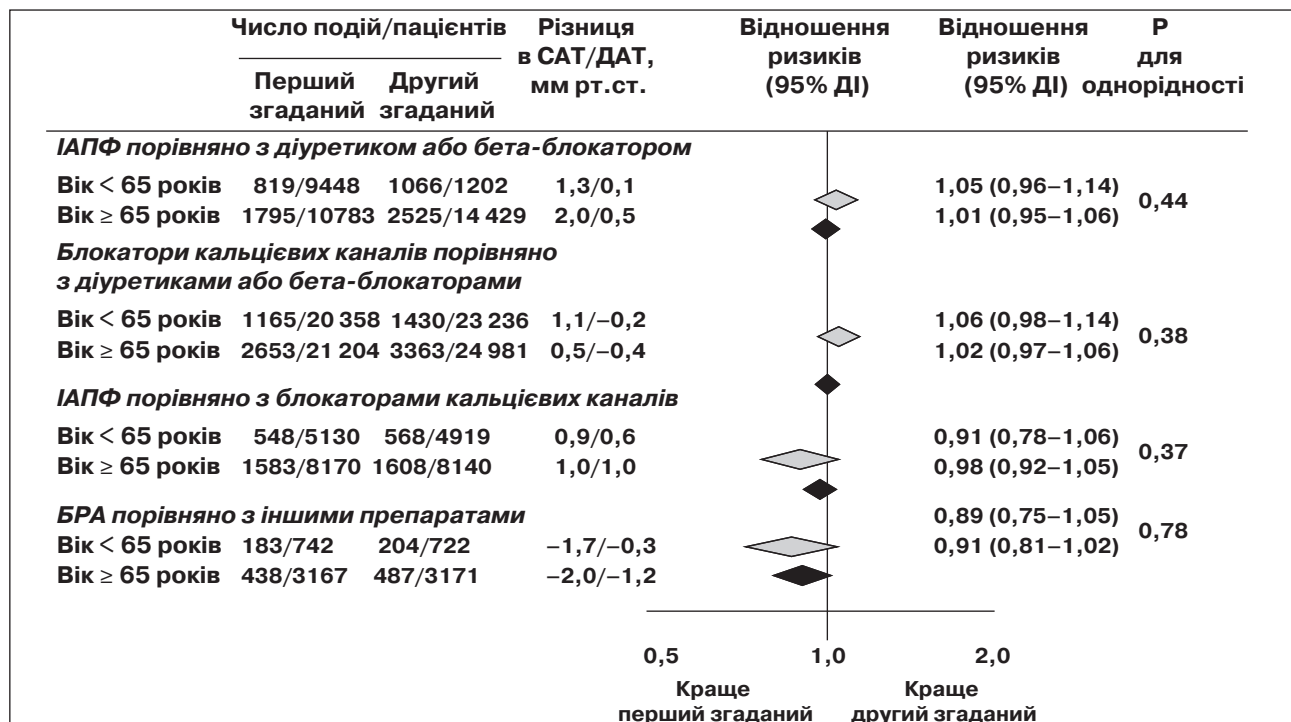


Рисунок 10. Вікові особливості ефективності застосування різних класів антигіпертензивних засобів. Адаптовано з [6]

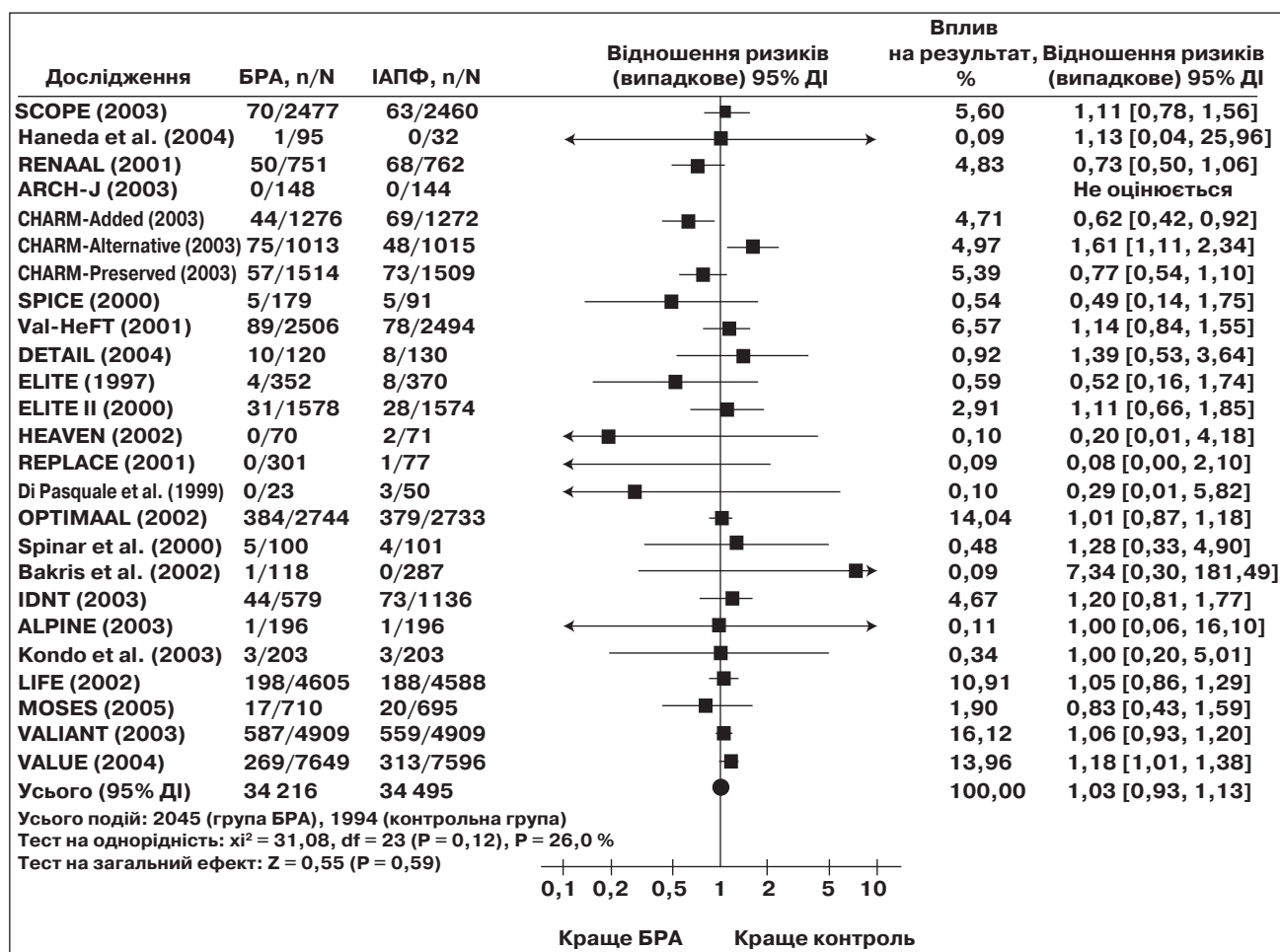


Рисунок 11. Ризик розвитку ІМ при терапії БРА. Адаптовано з [32]. У колонках наведено акроніми досліджень, число випадків інфарктів міокарда до загальної кількості хворих

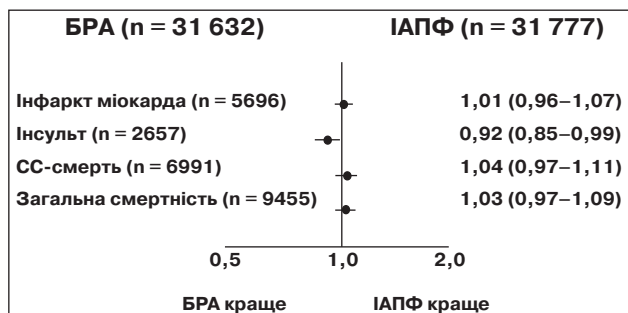


Рисунок 12. Порівняння ефективності БРА та інгібіторів АПФ. Адаптовано з [26]

чітко показують, що за результатами 25 великих клінічних досліджень БРА порівняно з іншими антигіпертензивними засобами не справляють ніякого впливу на ризик розвитку інфаркту міокарда [32].

На рис. 12 наведено дані ще одного метааналізу на цю тему: БРА порівняно з інгібіторами АПФ [26]. Обидва класи препаратів однаково ефективні в запобіганні серцево-судинним ускладненням і смерті, крім того, що ситуація з інсультами була достовірно кращою при використанні БРА. І це дуже вагомий аргумент у нашій дискусії. Якщо б вам дали право обирати, із чим завтра прокинутися — з інфарктом або інсультом, що б ви обрали? Зрозуміло, що абсолютна більшість буде за інфаркт. От, власне кажучи, і відповідь. Коли ми говоримо про те, чому ми можемо запобігти, то ми повинні усвідомлювати, чому ми запобігаємо в реальному житті. І якщо ці метааналізи дають нам право обирати, то ми дійсно говоримо навіть про те, що БРА повинні бути кращими для запобігання серцево-судинним та судинно-мозковим ускладненням.

Після публікації цих даних, напевно, далі тему збільшення ризику інфаркту міокарда не варто обговорювати, адже вона закрита. Просто деякі незадоволені таким розвитком подій представники як наукових кіл, так і фармацевтичних компаній можуть продовжувати і далі про це розповідати. Варто їм нагадати про те, що ми знаємо цей факт, у світовій літературі доведено його абсолютну неправдивість, а також, що час таких тверджень уже минув.

6. Збільшують ризик виникнення раку

На рис. 13 — сторінка на сайті Американської публічної медичної бібліотеки. Доступ до даних вільний — кожний може перевірити. Цей сайт регулярно

доповнюється. Майже два роки тому вийшла стаття I. Sirahi із співавторами в журналі *Lancet Oncology*, у якій зроблено спробу провести метааналіз досліджень із БРА, який показав, що лікування БРА нібито збільшує ризик виникнення раку і смерті від 5 до 10 % [28]. Минули два роки. Ви набираєте в пошукувачі «блокатори рецепторів ангіотензину і рак» і знаходите відповідну кількість посилань. За два роки накопичилися 432 публікації на цю тему. На нашу думку, сенсацино багато. Ідея дуже цікава. Кількість публікацій стрімко росте — тема зачепила усіх, інтерес шалений.

Але через півроку після публікації цієї сенсациноної статті більшість відомих експертів у галузі гіпертензії, щоб закрити цю тему на майбутнє, погодилися поставити свої прізвища під даними іншого метааналізу — найбільшого в наш час, що включав дані з 50-х років минулого століття до 2011 року, у якому проаналізовано не тільки вплив сартанів, але й усіх антигіпертензивних препаратів на ризик виникнення онкологічних захворювань [3].

Розгляд цієї публікації почнемо з нашої теми — міф про БРА. На рис. 14а наведено дані щодо впливу БРА та ризик виникнення раку. За даними цього аналізу, при прийомі БРА не збільшується ризик виникнення раку. На рис. 14б наведено дані щодо впливу прийому БРА на ризик смерті від раку. Автори аналізу навмисно розділили ці два ризики. Оцінка впливу така сама, як і в попередньому випадку: при прийомі БРА не збільшується ризик смерті від онкологічних захворювань.

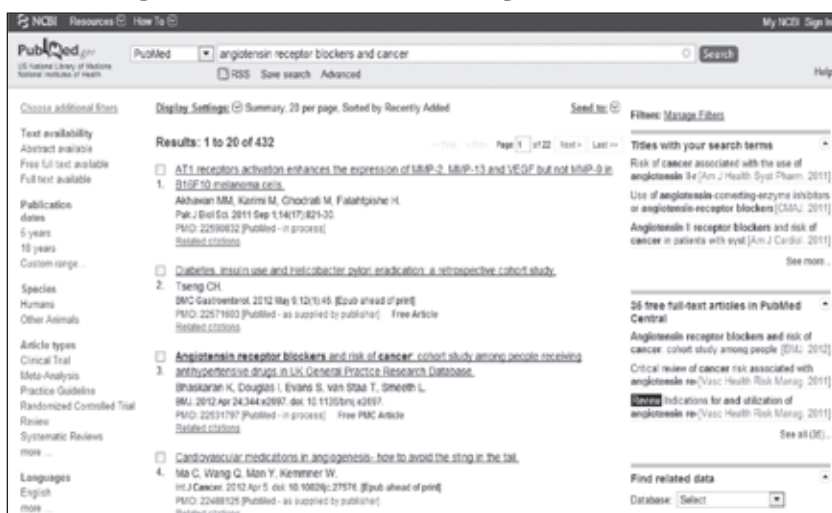


Рисунок 13. Запит у PUBMED: БРА та рак

На рис. 15 наведено підсумкові дані щодо всіх антигіпертензивних засобів. Темним кольором позначено відносний ризик розвитку онкологічних захворювань до плацебо (рівень взято за одиницю), а світлим — реальний відсоток хворих, які захворіли на рак при тривалому застосуванні антигіпертензивної

терапії. Відносний ризик розвитку раку для усіх антигіпертензивних засобів був близько одиниці, тобто він достовірно не відрізнявся від плацебо, а також між різними класами препаратів. Кількість пацієнтів, які захворіли на рак при тривалому прийомі різних антигіпертензивних засобів, так само достовірно не відрізнялася (близько двох відсотків). Ця величина відповідає ризику виникнення раку в популяції загалом. Основний висновок метааналізу: антигіпертензивна терапія не асоціюється з ризиком як захво-

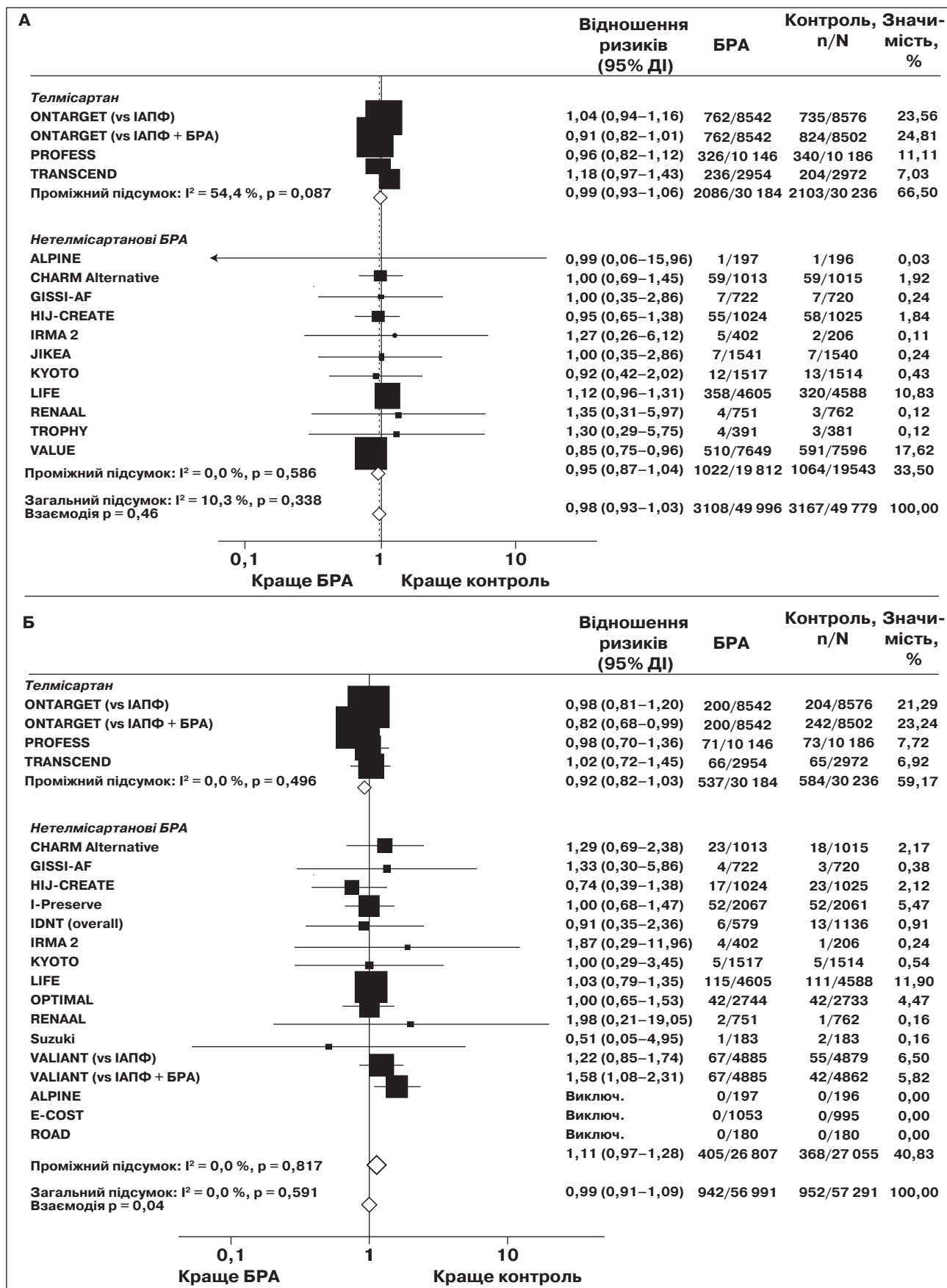


Рисунок 14. БРА і ризик раку (А) та смерті від раку (Б). Адаптовано з [3]. Наведено акроніми досліджень, величину відносного ризику, число випадків раку та загальне число хворих у групі



Рисунок 15. Антигіпертензивні засоби і ризик раку: метааналіз 70 досліджень. Адаптовано з [3]. Пояснення в тексті

рювань на рак, так і смерті від онкологічної патології. Єдині сумніви залишилися щодо комбінації БРА та інгібіторів АПФ: відносний ризик становив 1,14, а кількість захворілих — 2,3%. Обидва показники достовірно більші за інші препарати. Єдине зауваження: вони отримані з бази даних тільки дослідження ONTARGET, і ми можемо продовжувати критикувати дане дослідження, але це неважливо для нашої основної теми: збільшення ризику раку при прийомі БРА не виявлено.

Адміністрація з лікарських засобів та харчових продуктів США — FDA провела своє незалежне розслідування, і рік тому (02.06.2011) на своєму сайті оприлюднила такий висновок: «Немає збільшення ризику виникнення раку при застосуванні препаратів, що знижують артеріальний тиск, — блокаторів рецепторів ангіотензину II». Таке саме рішення прийняла і Європейська медична агенція за результатами свого незалежного аналізу, оприлюднивши його 20 жовтня 2011 року. Таким чином, міф про можливий зв'язок між лікуванням БРА й онкологічною патологією на сьогодні не знайшов наукового підтвердження.

7. Менше зменшують смертність, ніж інгібітори АПФ

У квітні 2012 року опублікований метааналіз, під яким підписалися серйозні вчені. Він породив новий міф стосовно БРА: вони не впливають на загальну смертність, тому, маючи на меті не просто кардіоваскулярну протекцію, а зниження смертності, слід призначати інші групи антигіпертензивних засобів, на-

приклад інгібітори АПФ [35]. Автори проаналізували результати 20 багатоцентрових проспективних контрольованих досліджень, у яких вивчався вплив препаратів, які блокують РАС.

Розгляд цієї публікації краще почати з оцінки впливу БРА на загальну смертність, наведену авторами і подану на рис. 16а. Згідно з цими даними, БРА загалом недостовірно (на 1 %) зменшують величину ризику смерті від усіх причин. Виникає цілком логічне питання: навіщо тоді їх призначати?

На рис. 16б наведено дані цього метааналізу щодо впливу інгібіторів АПФ на смертність. За даними авторів, вони достовірно знижують смертність від усіх причин на 10 %. Різниця із БРА становить 9 %, і після ознайомлення з такими результатами напрошується простий висновок, який автори і виносять у назву своєї роботи.

Розглядаючи цей міф, слід починати з того, що висновок зроблено на підставі даних метааналізу, що ніколи не становлять основу доказової медицини: відповідно до градацій доказової медицини метааналіз стоїть на передостанньому місці за рівнем доказовості, за ним — лише думка експерта. По-друге, на наш погляд, автори дуже вільно підібрали дослідження, які включили в метааналіз для оцінки ефективності антигіпертензивної терапії, причому як для БРА, так і для інгібіторів АПФ. Почнемо з БРА. Так, дослідження RENAAL та IDTN, які ми вже згадували, проводилися у хворих із вираженою діабетичною нефропатією і ставили за мету уповільнення розвитку кінцевої стадії ниркової недостатності. Дослідження TRANSCEND проводили у хворих високого серцево-судинного ризику з непереносимістю інгібіторів АПФ. У дослідження включали хворих і без АГ, у ньому не було цільового рівня АТ, титрування дози антигіпертензивного засобу тощо. У дослідження PROFESS та MOSES включали хворих після перенесеного інсульту, а в NAVIGATOR, як уже згадувалося, — хворих низького ризику з метаболічними порушеннями. Тепер порівняємо з інгібіторами АПФ. Дослідження Pilot HYVET та HYVET проводилися у хворих віком понад 80 років. Дослідження ADVANCE — у хворих на цукровий діабет, у тому числі без АГ. У ньому також не було цільового рівня АТ та відповідного титрування дози препарату. У дослідження JMIC-B включали хворих віком до 75 років, але обов'язково з наявною ІХС. Не менш важливим був дизайн досліджень: у частині з них група порівняння отримувала активне лікування, у частині — плацебо. Із рис. 16б видно, що достовірність переваги інгібіторів АПФ була забезпечена результатами 3 досліджень, серед яких у 2 — ADVANCE та HYVET — активне лікування антигіпертензивними засобами порівнювали з плацебо. На нашу думку, такий строкатий підбір досліджень не може дати твердих наукових обґрунтувань для серйозних висновків, які зробили автори.

Критичний підхід до дизайну та оцінки результатів такого метааналізу — це тільки мала частина айсберга. На сьогодні ми маємо достатню кількість досліджень,

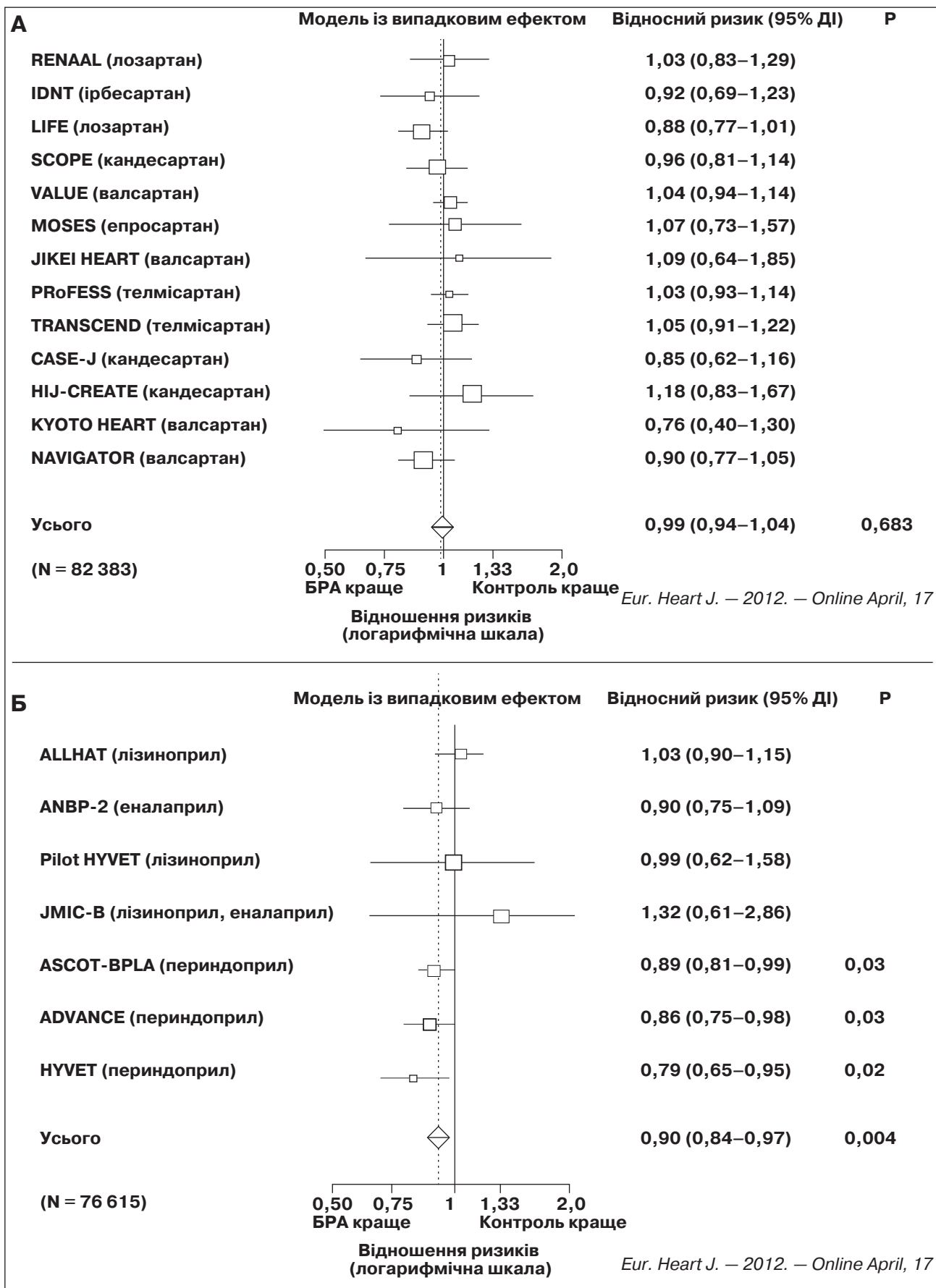


Рисунок 16. Метааналіз 2012: вплив ІАПФ (А) та БРА (Б) на загальну смертність. Адаптовано з [35]

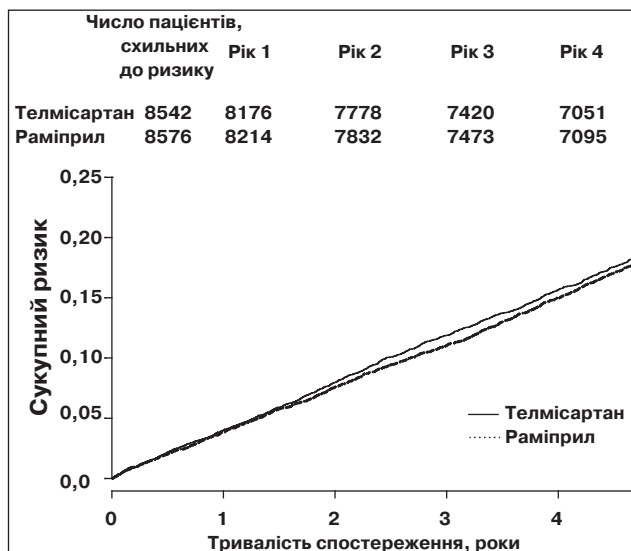


Рисунок 17. ONTARGET монотерапія: час до розвитку кінцевої точки. Адаптовано з [24]. Пояснення в тексті

у яких на відміну від непрямого метааналізу напряду порівнювали ефективність терапії БРА та інгібіторами АПФ. Розглянемо результати декількох із них. Почнемо з ONTARGET. Це найбільше дослідження, у яке включено більше ніж 28 тисяч хворих високого ризику, 8,5 тис. хворих — у групі телмісартану, 8,5 тис. — у групі раміприлу, 8,5 тис. хворих — комбінація [24]. Мета — пряме порівняння ефективності. Результат: комбінована кінцева точка (смертність від серцево-судинних причин, інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізація з приводу серцевої недостатності) була абсолютно однаковою (рис. 17). Ідея авторів дослідження полягала в тому, щоб довести: телмісартан має не гірші протектор-

ні властивості, ніж раміприл. Результат дослідження позитивний — різниці дійсно не було виявлено.

Але давайте подивимось на показник загальної смертності (табл. 2): 11,8 % у групі раміприлу та 11,6 % — у групі телмісартану. Достовірної різниці немає.

Більш нове японське дослідження — HJ-CREATE. У нього включали хворих на АГ та ІХС. Усі хворі отримували якісне лікування: статини, бета-блокатори, ацетилсаліцилову кислоту та інгібітори АПФ для запобігання коронарним подіям. Мета дослідження — порівняти ефективність БРА кандесартану з традиційно призначеними інгібіторами АПФ: половині хворих замість них призначили кандесартан. Строк спостереження — 5 років [16]. Ефективність терапії у групах порівняння була однаковою (рис. 18). Кандесартан був дещо кращим у хворих із порушеною функцією нирок та краще запобігав виникненню діабету. Але рівень смерті від усіх причин в обох групах був абсолютно однаковим (рис. 19). Друге дослідження показує, що при прямому порівнянні різниці у впливі на показник загальної смертності ефективність БРА й інгібіторів АПФ була еквівалентною.

Третє дослідження, яке ми обрали, — DETAIL (дослідження при діабетичній нефропатії). У ньому набагато менша вибірка хворих (250 пацієнтів), але було пряме порівняння телмісартану та еналаприлу, а також тривалий період спостереження (5 років): дослідження зроблене дуже ретельно й закінчилося «вничію». При аналізі показника загальної смертності достовірної різниці між групами не виявлено (табл. 3) [4].

І останнє рандомізоване дослідження. Воно більш нове, його результати були презентовані 22 травня 2012 року на щорічній сесії Американського товариства гіпертензії. У нього були включені хворі на АГ, які

Таблиця 2. ONTARGET: первинні кінцеві точки та смертність від усіх причин. Адаптовано з [24]

Результат	Раміприл (N = 8576)	Телмісартан (N = 8542)	Комбінована те- рапія (N = 8502)	Телмісартан порівняно з ра- міприлом
	Число пацієнтів, %			Відношення ризиків
Смерть від кардіоваскуляр- них причин, інфаркт міокарда, інсульт або госпіталізація з при- воду серцевої недостатності	1412 (16,5)	1423 (16,7)	1386 (16,3)	1.01 (0,94–1,09)
Смерть від кардіоваскулярних причин, інфаркт міокарда або інсульт	1210 (14,1)	1190 (13,9)	1200 (14,1)	0,99 (0,91–1,07)
Інфаркт міокарда	413 (4,8)	440 (5,2)	438 (5,2)	1,07 (0,94–1,22)
Інсульт	405 (4,7)	369 (4,3)	373 (4,4)	0,91 (0,79–1,05)
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	354 (4,1)	394 (4,6)	332 (3,9)	1,12 (0,97–1,29)
Смерть від кардіоваскулярних причин	603 (7,0)	598 (7,0)	620 (7,3)	1,00 (0,89–1,12)
Смерть від некардіоваскуляр- них причин	411 (4,8)	391 (4,6)	445 (5,2)	0,96 (0,83–1,10)
Смерть від будь-якої причини	1014 (11,8)	989 (11,6)	1065 (12,5)	0,98 (0,90–1,07)



Рисунок 18. Дослідження HJ-CREATE. Адаптовано з [16]

лікувалися амбулаторно, самостійно вимірювали АТ вдома, залежно від цього титрували дози препарату. Завдяки такому дизайну дослідження досягався дуже добрий антигіпертензивний ефект. Хворі отримували лікування на основі БРА, інгібітора АПФ або дигідропіридинового антагоністу кальцію. У кожній групі — понад 1100 пацієнтів. Період спостереження — понад 5 років [17]. Комбінована кінцева точка включала серцево-судинну захворюваність та смертність від усіх причин. Основний результат наведено на рис. 20: між БРА та інгібіторами АПФ достовірної різниці не виявлено. У групі антагоністів кальцію результати були трохи гір-

шими. На жаль, даних щодо окремого впливу на показник загальної смертності в публікації не наведено.

І нарешті, щойно опубліковані результати великого когортного дослідження, зробленого на основі електронної бази даних хворих Гейсінджерського шпиталю (штат Пенсильванія, США) за 2001–2008 роки. В аналіз були включені 25 035 хворих на АГ, яким уперше призначалися або ІАПФ, або БРА [27]. Порівняння ефективності обох класів препаратів не показало достовірної різниці в запобіганні розвитку таких ускладнень, як смерть від усіх причин, коронарні та ниркові події, а також інсульт (рис. 21). Автори, усвідомлюючи обмеження сили доказів, отриманих у подібних ретроспективних дослідженнях, дійшли висновку, що в даних немає доказів того, що ІАПФ або БРА по-різному впливають на ризик розвитку основних ускладнень АГ.

Таким чином, сьогодні твердження про те, що при лікуванні АГ інгібітори АПФ зменшують показник загальної смертності, а БРА — ні, абсолютно несправедливе. Прямі порівняння впливу цих препаратів у різних дослідженнях у різних категорій хворих не показали такої різниці. Таким чином, міф про неефективність БРА щодо запобігання смерті від усіх причин може бути так само спростований, як і інші міфи.

8. Рідко призначають, лише при непереносимості інгібіторів АПФ

Цей міф у площині не наукових доказів, а практичних аспектів. Він значною мірою впливає на рішення практикуючих лікарів і часто використовується для

Кінцеві точки	Терапія, заснована на прийомі кандесартану (n = 1024)		Терапія не-БРА (n = 1025)		Відношення ризиків (95% ДІ)		Р
	Число подій, %	Частота на 1000 пацієнтів-років	Число подій, %	Частота на 1000 пацієнтів-років			
Усього смертей	69 (6,7)	16,7	59 (5,8)	14,3	1,18 (0,83–1,67)		0,358
Первинна кінцева точка							
Основні несприятливі серцево-судинні події	264 (25,8)	64,0	288 (28,1)	69,7	0,89 (0,76–1,06)		0,194
Кардіоваскулярна смерть	28 (2,7)	6,8	25 (2,4)	6,0	1,14 (0,66–1,95)		0,645
Нефатальний інфаркт міокарда	29 (2,8)	7,0	26 (2,5)	6,3	1,12 (0,66–1,88)		0,679
Нестабільна стенокардія	151 (14,7)	36,6	171 (16,7)	41,4	0,87 (0,70–1,08)		0,204
Серцева недостатність	40 (3,9)	9,7	44 (4,3)	10,6	0,91 (0,59–1,40)		0,667
Інсульт	45 (4,4)	10,9	49 (4,8)	11,9	0,92 (0,61–1,37)		0,672
Інші кардіоваскулярні події	35 (3,4)	8,5	37 (3,6)	9,0	0,94 (0,59–1,50)		0,801
Вторинні кінцеві точки							
Черезшкірне коронарне втручання/аорто-коронарне шунтування	256 (25,0)	62,0	271 (26,4)	65,6	0,93 (0,78–1,10)		0,414
Цукровий діабет	7/645 (1,1)	2,7	18/624 (2,9)	7,2	0,37 (0,16–0,89)		0,027

Рисунок 19. Основні результати дослідження HJ-CREATE. Адаптовано з [16]

Таблиця 3. Дослідження DETAIL: основні результати. Адаптовано з [4]

Кінцеві точки	Події (%)		Відносний ризик	95% ДІ
	Телмісартан	Еналаприл		
Серцево-судинна смертність	3/120 (2,5)	2/130 (1,5)	1,63	[0,28; 9,56]
Інсульт (фатальний/нефатальний)	6/120 (5,0)	6/130 (4,6)	1,08	[0,36; 3,27]
Інфаркт міокарда (фатальний/нефатальний)	9/120 (7,5)	6/130 (4,6)	1,63	[0,60; 4,43]
Серцева недостатність	9/120 (7,5)	7/130 (5,4)	1,39	[0,54; 3,62]
Смертність від усіх причин	6/120 (5,0)	6/130 (4,6)	1,08	[0,36; 3,27]

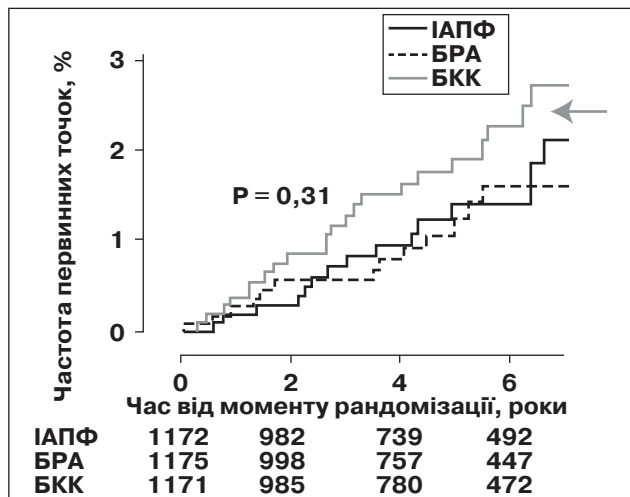


Рисунок 20. Дослідження HOMED BP: частота первинних точок для 3 класів препаратів. Адаптовано з [17]

нечесної промоції на ринку. В Україні призначення БРА становлять не більше ніж 5 % від усіх антигіпертензивних засобів, у тому числі фіксовані комбінації в одній таблетці на основі БРА. Багато це чи мало? Почнемо зі статистики. На рис. 22 наведені дані 10-річ-

ної динаміки призначень антигіпертензивних препаратів у США починаючи з 2000 року [29]. У США з кінця 2004 року проходила дуже активна промоція ідей щодо необхідності збільшення призначення тiazидних діуретиків на основі результатів дослідження ALLHAT. Призначення препаратів класу БРА у 2000 році становило до 15 % від усіх призначень. У 2009 році частота їх призначень сягнула 33 %, приблизно як інгібіторів АПФ та діуретиків. Важливим є те, що зростала частота призначень діуретиків та БРА, тоді як призначення інших класів препаратів не змінювалися або зменшувалися.

На рис. 23 наведені дані щодо структури призначень антигіпертензивних засобів у країнах Європи. Опитування проходило в 5 країнах (Франція, Німеччина, Великобританія, Італія, Іспанія) [14]. Кінцевий результат було презентовано у квітні 2012 року в Лондоні на конференції Європейського товариства гіпертензії. Частка БРА становила відповідно 25,8; 21,6; 18,6; 24,2; 28,4 % призначень у цих розвинених країнах Євросоюзу. Фіксовані комбінації в одній таблетці, у тому числі на основі БРА, у цій статистиці враховані окремим пунктом. На основі цих даних можна зробити висновок, що БРА в країнах Євросоюзу призначаються набагато частіше, ніж в Україні.

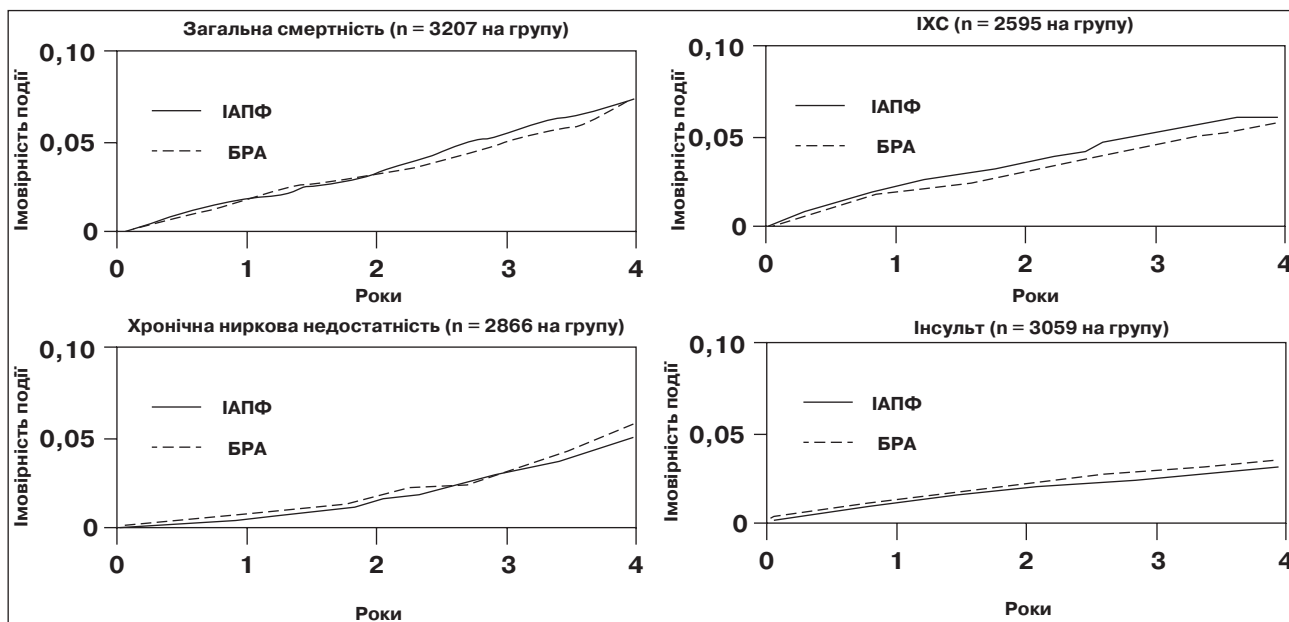


Рисунок 21. Ефективність ІАПФ та БРА в когортному дослідженні. Адаптовано з [27]. Вплив на загальну смертність, частоту коронарних, ниркових подій та інсульт у 25 035 хворих на АГ, яким уперше призначено або ІАПФ, або БРА (Пенсильванія, США)

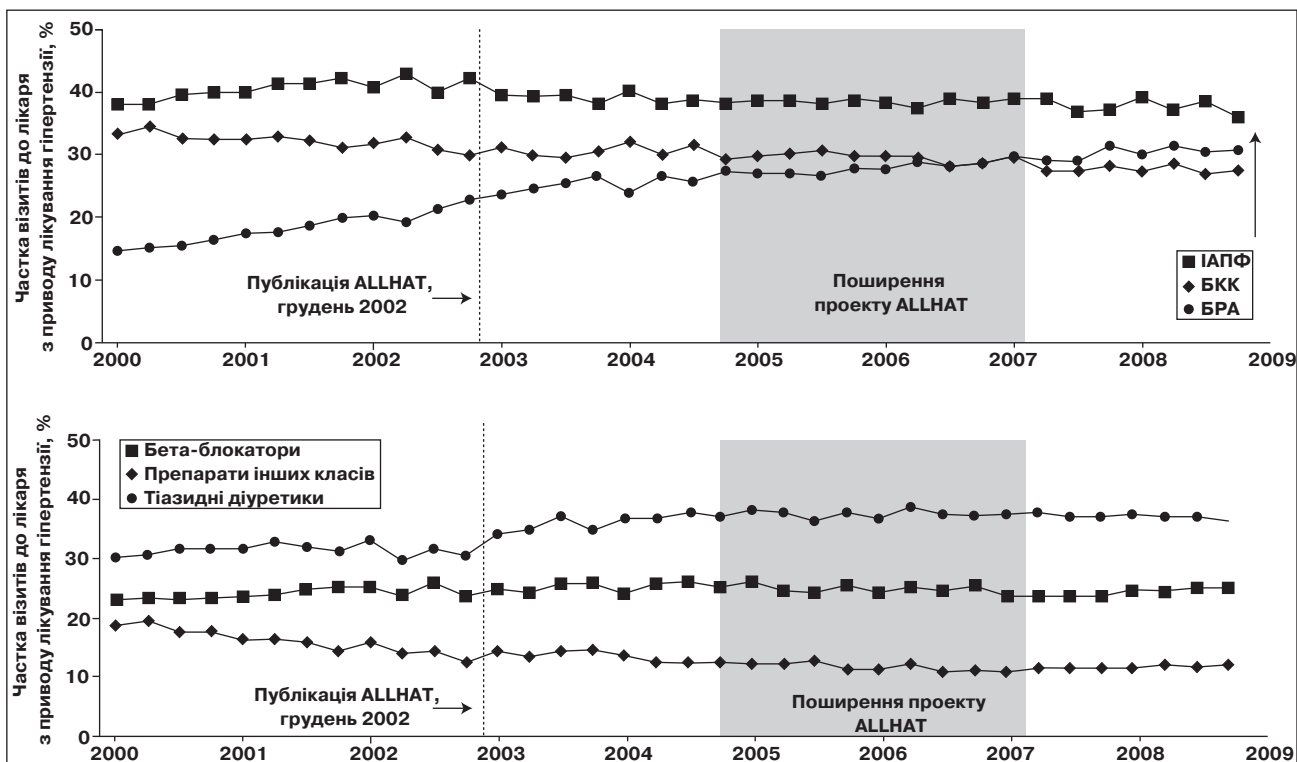


Рисунок 22. Частота призначення різних антигіпертензивних засобів у США з 2000 до 2009 року. Адаптовано з [29]

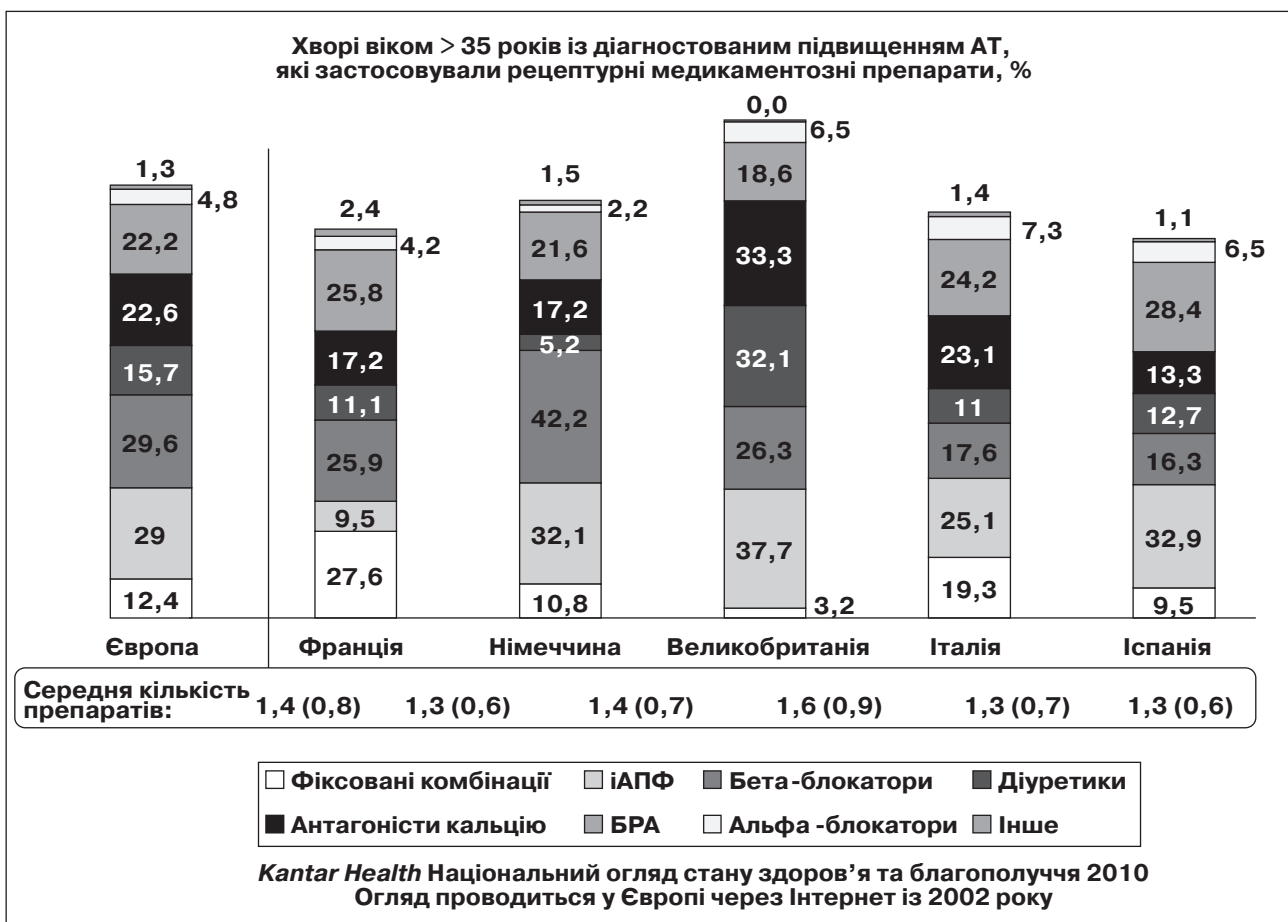


Рисунок 23. Класи антигіпертензивних препаратів, що найбільш часто застосовували в ЄС у 2010 році. Адаптовано з [14]

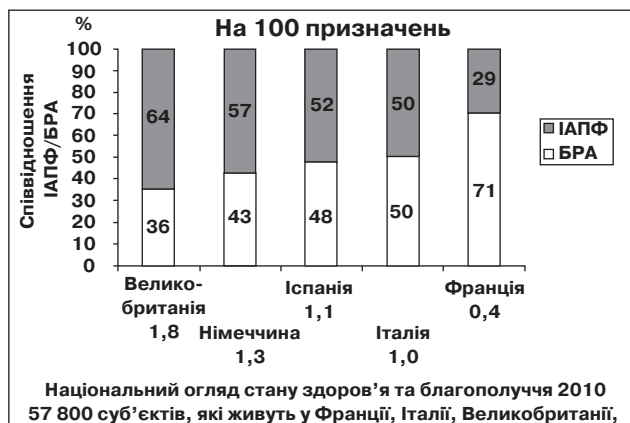


Рисунок 24. Пріоритет використання ІАПФ і БРА в Європі у 2010 році. Адаптовано з [14]

На рис. 24 наведено співвідношення призначень інгібіторів АПФ та БРА, за даними тих же авторів. Як видно з рис. 24, це співвідношення в різних країнах різне, але в деяких із них воно становить: БРА — 70 % і ІАПФ — 30 %. За даними SMD data base (квітень 2012 року), в Україні інгібітори АПФ призначаються у 25 % випадків, ще у 25 % призначаються фіксовані комбінації на їх основі. БРА становлять 2 і 2 % відповідно. Таким чином, співвідношення призначень інгібіторів АПФ та БРА — більше ніж 10. Цю цифру неможливо порівнювати з даними країн Євросоюзу.

На рис. 25 наведено структуру призначень фіксованих комбінацій в одній таблетці. Видно, що комбінації БРА з діуретиками в країнах Євросоюзу становлять більше ніж 50 % від усіх фіксованих комбінацій. Тобто міф про те, що БРА призначаються тільки там, де «кашляють», є абсолютно неправдивим. У США та Європі лікарі призначають БРА інакше: частіше як у моно-, так і комбінованій терапії.

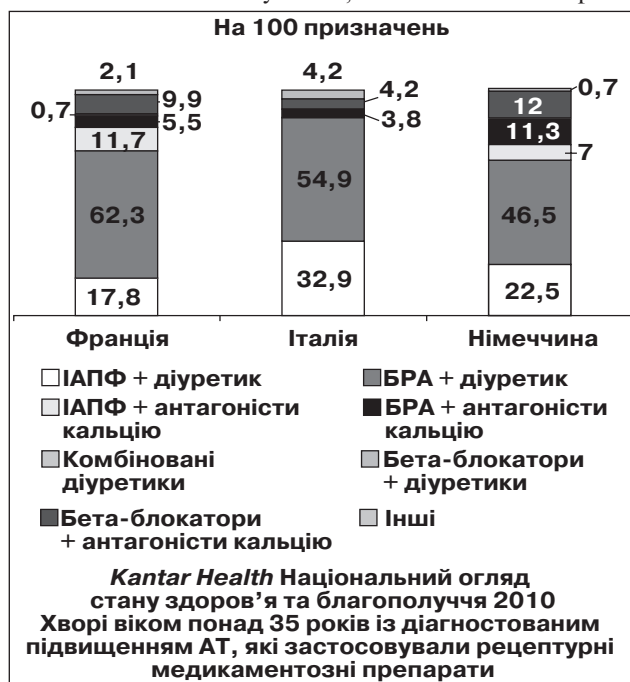


Рисунок 25. Використання фіксованих комбінацій у Франції, Італії та Німеччині у 2010 році (%). Адаптовано з [14]

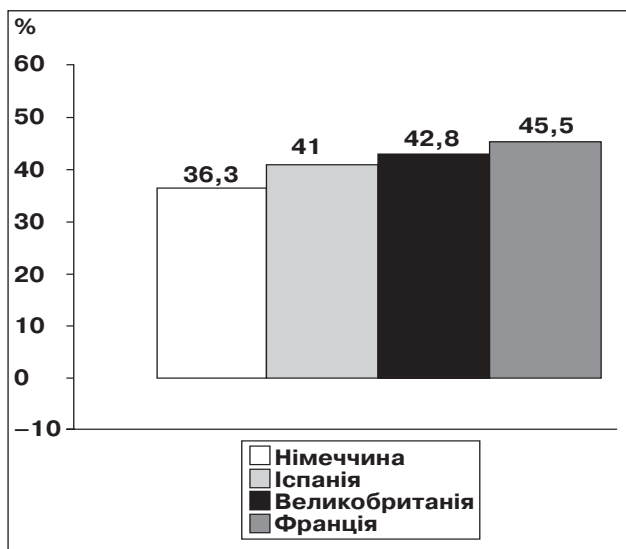


Рисунок 26. Дослідження EURICA: досягнення цільового АТ у клінічній практиці різних країн Європи. Адаптовано з [2]

Тепер подивимось, як така структура призначень антигіпертензивних препаратів впливає на якість контролю АТ. На рис. 26 наведені дані дослідження EURICA щодо ефективності контролю АТ, що було проведено одночасно з попереднім опитуванням. Воно включало 7641 амбулаторного хворого віком понад 50 років у 15 країнах Європи. За результатами цього дослідження, ефективність контролю АТ серед країн, дані яких ми аналізували, була найбільшою у Франції. Саме там співвідношення призначень БРА до інгібіторів АПФ найбільше (70 до 30 %). Такі результати можуть свідчити про те, що більш широке призначення БРА може сприяти більш ефективному контролю АТ у популяції хворих на АГ.

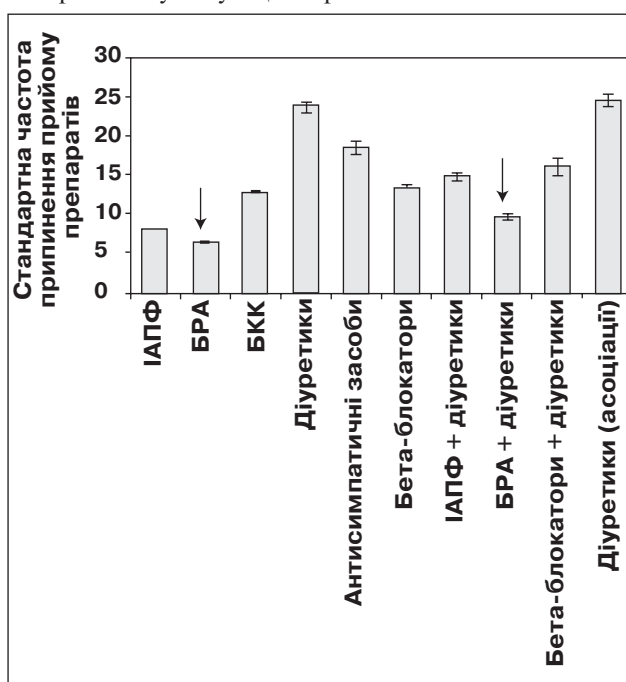


Рисунок 27. Стандартизована частота припинення прийому антигіпертензивних засобів. Адаптовано з [20]

На рис. 27 наведено дані щодо частоти відміни антигіпертензивних препаратів протягом місяця на основі 5-річного спостереження за 131 472 хворими на АГ віком 40–80 років, жителів Ломбардії. Подано стандартизовані показники за всіма параметрами (за віком, статтю, рівнем АТ та іншими факторами ризику) [20]. Для БРА цей показник становив приблизно 5 %, для комбінацій на їх основі — близько 7 %, що було набагато менше, ніж для всіх інших антигіпертензивних препаратів. Уже багато було написано і сказано про те, що якщо пацієнт буде приймати препарат, то той діятиме. Власне кажучи, зовсім неважливо, який плейотропний ефект справляє той або інший препарат порівняно з іншими молекулами, цікаво те, що пацієнт не буде його відміняти і буде приймати тривалий час, а саме тоді ефект буде набагато більшим, ніж коли пацієнт періодично не приймає або назавжди припиняє прийом препарату.

Висновок

Після аргументованого розвінчання усіх згаданих міфів про БРА в нас залишається принципове запитання: чому ми в нашій практиці набагато менше призначаємо БРА, ніж інгібіторів АПФ? Вищезазначене дозволяє говорити про те, що БРА призначають у 10 разів рідше, ніж інгібітори АПФ. Повинно бути логічне пояснення цієї ситуації. На нашу думку, можливими варіантами відповідей могли б бути такі: через те що інгібітори АПФ використовуються в клінічній практиці більш тривалий час, досвід їх призначення більший. Створюється відчуття, що в інгібіторів АПФ більша доказова база. Не менш важливим варіантом відповіді є те, що ціна на препарати інгібіторів АПФ (особливо генеричних) більш низька. Більше розумних відповідей на це запитання немає. Стосовно доказової бази, напевне, наведені вище дані можуть переконати, що у БРА на сьогодні з доказовою базою все гаразд. Для спростування другого твердження слід нагадати, що на українському ринку присутні виробники, у тому числі й вітчизняні, які мають генеричні БРА, належної якості, із доступною для наших споживачів ціною.

Таким чином, слід визнати, що БРА — ефективні антигіпертензивні препарати першого ряду. Їх ефективність у запобіганні серцево-судинним та судинно-мозковим ускладненням доведена численними дослідженнями. Вони ефективні в усіх категоріях хворих. На українському ринку наявні як брендові, так і генеричні препарати. Для більш ефективного контролю АТ у популяції хворих на АГ необхідно більш широке призначення БРА та фіксованих комбінацій на їх основі.

Список літератури

1. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Поліщук С.А та ін. Досвід застосування кандесартану (Касарк) порівняно з еналаприлом у пацієнтів із м'якою та помірно артеріальною гіпертензією (результати одномісячного спостереження) // *Артеріальна гіпертензія*. — 2009. — № 1. — С. 30–37.
2. Banegas J.R., López-García E., Dallongeville J. et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study // *Eur. Heart J.* — 2011 Sep. — 32(17). — 2143–52. Epub 2011 Apr 6.

3. Bangalore S., Kumar S., Kjeldsen S.E. et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials // *Lancet Oncol.* — 2011 Jan. — 12(1). — 65–82. Epub 2010 Nov 29.
4. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2004 Nov 4. — 351(19). — 1952–61. Epub 2004 Oct 31.
5. Barra S., Vitagliano A., Cuomo V. et al. Vascular and metabolic effects of angiotensin II receptor blockers // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2009 Feb. — 10(2). — 173–89.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F., Neal B., Ninomiya T., Algert C. et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials // *BMJ.* — 2008 May 17. — 336(7653). — 1121–3. Epub 2008 May 14.
7. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2001 Sep 20. — 345(12). — 861–9.
8. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study // *Eur. Heart J.* — 2006 Oct. — 27(19). — 2338–45. Epub 2006 Sep 8.
9. De Gasparo M., Bottari S., Levens N.R. Characteristics of angiotensin II receptors and their role in cell and organ physiology // *Hypertension. Pathophysiology, Diagnosis, and Management* / Laragh J.H., Brenner B.M., eds. — 2nd ed. — New York, NY: Raven Press, 1995. — P. 1695–1720.
10. De Gasparo M., Siragy H.M. The AT₂ receptor: fact, fancy and fantasy // *Regul. Pept.* — 1999 May 31. — 81(1–3). — 11–24.
11. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J. et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2006 Sep 23. — 368(9541). — 1096–105.
12. Dzau V.J. Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall: evidence, possibilities and hypotheses // *J. Hypertens.* — 1989 Dec. — 7(12). — 933–6.
13. Friedman O., McAlister F.A., Yun L. et al. Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Taskforce. Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in Ontario // *Am. J. Med.* — 2010 Feb. — 123(2). — 173–81.
14. Girerd X. et al. Analysis of the use of antihypertensive drugs in five European countries in 2010 // *ESH.* — 2012.
15. Heran B.S., Wong M.M.Y., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension // *The Cochrane Library.* — 2009. — 4. — P. 1–152.
16. Katanuki H., Hagiwara N., Hosoda S. et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE) // *Eur. Heart J.* — 2009 May. — 30(10). — 1203–12. Epub 2009 Apr 4.
17. Kei Asayamata, et al. Cardiovascular Outcomes in the First Trial of Antihypertensive Therapy Guided by self-Measured Home Blood Pressure // 27th Annual Scientific Meeting, American Society of hypertension (New York, May 22, 2012).
18. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K. et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials // *BMJ.* — 2003 Jun 28. — 326(7404). — 1427.

19. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2001 Sep 20. — 345(12). — 851-60.
20. Mancia G., Parodi A., Merlino L. et al. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class // *J. Hypertens.* — 2011 May. — 29(5). — 1012-8.
21. Mancia G., Seravalle G., Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists // *Am. J. Hypertens.* — 2003 Dec. — 16(12). — 1066-73.
22. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* — 2008 Dec 4. — 359(23). — 2456-67. Epub 2008 Nov 11.
23. NAVIGATOR Study Group, McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M. et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2010 Apr 22. — 362(16). — 1477-90. Epub 2010 Mar 14.
24. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008 Apr 10. — 358(15). 1547-59. Epub 2008 Mar 31.
25. Parving H.H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2001 Sep 20. — 345(12). — 870-8.
26. Reboldi G., Angeli F, Cavallini C et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis // *J. Hypertens.* — 2008 Jul. — 26(7). — 1282-9.
27. Roy J., Shah N.R., Wood G.C. et al. Comparative effectiveness of Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin receptor blockers for hypertension on clinical end points: a cohort study // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2012 Jul. — 14(7). — 407-14. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00617.x. Epub 2012 Apr 9.
28. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y. et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet Oncol.* — 2010 Jul. — 11(7). — 627-36. Epub 2010 Jun 11.
29. Stafford R.S., Bartholomew L.K., Cushman W.C. et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Impact of the ALLHAT/JNC7 Dissemination Project on thiazide-type diuretic use // *Arch. Intern. Med.* — 2010 May 24. — 170(10). — 851-8.
30. Tocci G., Castello L., Volpe M. A Review of Angiotensin Receptor Blocker-based Therapies at all Levels of Cardiovascular Risk // *European Cardiology*. — 2011. — 7(4). — 254-56.
31. Tocci G., Sciarretta S., Facciolo C. et al. Antihypertensive strategy based on angiotensin II receptor blockers: a new gateway to reduce risk in hypertension // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2007 Jul. — 5(4). — 767-76.
32. Tsuyuki R.T., McDonald M.A. Angiotensin receptor blockers do not increase risk of myocardial infarction // *Circulation*. — 2006 Aug 22. — 114(8). — 855-60.
33. Urata H., Healy B., Stewart R.W. et al. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts // *Circ. Res.* — 1990 Apr. — 66(4). — 883-90.
34. Van den Meiracker A.H., Man in't Veld A.J., Admiraal P.J. et al. Partial escape of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition during prolonged ACE inhibitor treatment: does it exist and does it affect the antihypertensive response? // *J. Hypertens.* — 1992 Aug. — 10(8). — 803-12.
35. Van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients // *Eur. Heart J.* — 2012 Aug. — 33(16). — 2088-97. Epub 2012 Apr 17.
36. 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 Aug 6. — 106(6). — 672-8.