

ИННОВАЦИОННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ В СВЕТЕ ЗАВЕРШЕННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Н.А. Николаев*

Омская государственная медицинская академия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12

Инновационная антигипертензивная терапия в свете завершенных научных исследований

Н.А. Николаев*

Омская государственная медицинская академия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12

Обсуждаются инновационные подходы к антигипертензивной фармакотерапии и преимущества современных препаратов на основе результатов рандомизированных контролируемых исследований. Обобщены рекомендации для применения препаратов различных групп, в том числе в виде комбинаций.

Ключевые слова: инновационная фармакотерапия, антигипертензивные препараты, артериальная гипертензия.

РФК 2009;2:89-97

Innovative antihypertensive therapy in the light of completed clinical trials

N. A. Nikolaev*

Omsk State Medical Academy, Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

The innovative approaches to antihypertensive pharmacotherapy and advantages of modern antihypertensive drugs are discussed on the basis of randomized controlled trial. The recommendations for usage of different class of antihypertensive drugs including their combinations are presented.

Key words: innovative pharmacotherapy, antihypertensive drugs, arterial hypertension.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:89-97

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: niknik.67@mail.ru

Как показали международные эпидемиологические программы последних лет, у больных артериальной гипертензией (АГ) требуемый эффект терапии, по самым оптимистичным оценкам, достигается не более чем в 40–60% случаев [1]. Тем самым экстенсивные модели монотерапии АГ высокими дозами гипотензивных препаратов короткого действия себя исчерпали.

Неудовлетворительный контроль артериального давления (АД) и связанная с этим высокая сердечно-сосудистая и общая смертность во многом определяются низкой приверженностью пациентов лечению. Последняя обусловлена недостаточной осведомленностью пациентов о своем заболевании и отсутствием мотивации к лечению [2] из-за плохой организации лечебного процесса. Об этом свидетельствует целый ряд крупных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). В исследовании HDFP (1979) показано, что пятилетняя смертность больных АГ, получавших систематическое лечение в специализированных центрах, оказалась на 16,9% ниже, чем у больных, наблюдавшихся традиционным образом. При этом в первой группе было достигнуто более низкое диастолическое АД и отмечалась лучшая приверженность лечению [3]. В продолжавшемся более 16 лет РКИ MRFIT (1982) изучались активная гипотензивная терапия и, как альтернатива, обычное лечение АГ. Через 10 и 16 лет наблюдения смертность была на 10,6% ниже в группе больных, получавших разнотерапевтическое лечение [4,5]. В исследовании BBB (1994) у больных АГ при отсутствии необходимого эффекта гипотензивной терапии последнюю усиливали или

продолжали без изменений. При интенсификации терапии подтверждена возможность дальнейшего снижения диастолического АД, что сопровождалось значительным уменьшением частоты нежелательных явлений [6]. При этом в российском исследовании РЕЛИФ (2007) показано, что современным стандартам фармакотерапии АГ соответствует лишь незначительная доля врачебных назначений [7,8].

Таким образом, до сих пор не решена важнейшая тактическая задача лечения больных АГ, заключающаяся в стабильности контроля АД, необходимость которой была обоснована ещё в исследовании The Veterans Administration Study (1967) [9].

Инновационные подходы к гипотензивной терапии

Получить желаемый результат возможно лишь при использовании инновационных подходов на всех этапах лечения больных (модификация образа жизни, повышение мотивации к терапии и др.) и при применении современных гипотензивных препаратов.

По определению Европейского агентства по оценке медицинских продуктов (ЕМЕА), инновационный препарат – это новая активная субстанция или уже известный фармакологический продукт при новом показании к его применению. Американское управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) подразумевает под этим термином новое активное вещество, ранее не используемое, или известное активное вещество, которое применяется в другой дозе либо поступает в организм иным способом (модифицированное ле-

карстенное средство (ЛС)) [10, 11].

Нам представляется, что в клинической практике гипотензивный инновационный препарат должен обладать следующим комплексом свойств [12]:

- длительность контролируемого терапевтического эффекта 24 часа и более;
- наличие высокой тропности к рецепторам;
- минимальная выраженность нежелательных явлений;
- наличие позитивных плейотропных эффектов;
- минимальные требования к активирующему метаболизму;
- незначительность фармацевтических взаимодействий.

Доказано, что применение инновационных препаратов повышает эффективность лечения и приводит к отказу от использования менее эффективных и устаревших способов лечения. При этом сокращается период нетрудоспособности и увеличивается возврат к активному образу жизни [13]. По мнению В. Achilladelis и соавт. [14], снижение смертности больных на 45 % в 1970-2000 гг. произошло именно за счет применения инновационных препаратов. В конце прошлого столетия впервые на рынке появились ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, статины, тромболитики и многие другие. Постоянно появляются более эффективные, безопасные и удобные для применения ЛС. Это привело к существенному прогрессу в лечении больных АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС) и cerebrovasкулярными заболеваниями [15].

Доказательная база современных гипотензивных препаратов

Для повышения качества контроля АД за последние 50 лет в мире выполнено более 200 крупномасштабных РКИ, базирующихся на принципах доказательной медицины. Однако, несмотря на разнообразие дизайнов, количество участников и используемых средств, все эти исследования были нацелены на изучение свойств отдельных ЛС и поиск преимуществ одних ЛС или их комбинаций перед другими. В большинстве РКИ присутствовали препараты 5 основных групп: тиазидные диуретики (ТДУ), бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК), ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).

Тиазидные диуретики

Международных РКИ, посвященных ТДУ, сравнительно немного. В исследовании MIDAS (1996) в течение 3 лет сравнивали влияние гидрохлортиазида и исландина на прогрессирование атеросклероза у 880 больных АГ старше 40 лет. Не было установлено раз-

личий в динамике толщины внутреннего слоя стенки сонной артерии на фоне терапии исследуемыми препаратами. Однако в группе больных, получавших исландин, отмечалась тенденция к более высокой частоте инсультов, инфарктов миокарда и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [16]. В исследовании LIVE (2000) в течение 12 мес у больных АГ изучали эффективность индапамида SR (1,5 мг/сут) и эналаприла (20 мг/сут). Показан достоверно больший регресс гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) на фоне лечения индапамидом SR по сравнению с эналаприлом при сопоставимом снижении АД [17]. В исследованиях HARPHY (1987) [18] и STOP-Hypertension-2 (1991) [19] эффекты ТДУ оказались сопоставимыми с эффектами БАБ.

Наибольшие дискуссии вызвало исследование ALLHAT (2002). Оно показало, что ингибитор АПФ лизиноприл, БМК амлодипин и ТДУ хлорталидон не имели достоверных различий в плане снижения частоты смертельных исходов от ИБС и нефатальных инфарктов миокарда. В процессе исследования также выяснилось, что ни амлодипин, ни лизиноприл не имели преимуществ перед хлорталидоном в профилактике основных коронарных событий или увеличении продолжительности жизни. При этом хлорталидон был эффективнее в профилактике сердечной недостаточности и имел преимущество перед лизиноприлом в предупреждении инсультов и развития ХСН [20]. Впрочем, в некоторых публикациях преимущество ТДУ по вторичным точкам в ALLHAT объяснялось тем, что около трети включенных в исследование принадлежали к негроидной расе, представители которой плохо отвечают на назначение ИАПФ. Также были отмечены недостатки в организации исследования [21, 22].

Бета-адреноблокаторы

Несколько больше РКИ посвящено изучению БАБ. Одним из важнейших следует признать австралийское исследование ANBP (1980). В нем у больных АГ было установлено статистически значимое снижение частоты развития инсультов на фоне активной терапии БАБ [23].

В большинстве других РКИ оценивали эффективность метопролола. В многоцентровом исследовании MAPHY (1988) метопролол сравнивался с ТДУ (гидрохлортиазид или бендрофлюметиазид) в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у мужчин в возрасте 40-64 лет с диастолическим АД 100-130 мм рт.ст. На фоне лечения метопрололом ССО наблюдались существенно реже, чем при лечении ТДУ [24]. В РКИ MENP (1992) оценивались эффективность и безопасность метопролола при лечении больных АГ в возрасте 50-75 лет. Метопролол как при монотерапии, так и в комбинации с диуретиками является эффективным и безопасным препаратом у по-

жилых пациентов [25]. Эффективность и безопасность монотерапии метопрололом или его комбинацией с небольшими дозами гидрохлортиазида у пациентов с АГ 1-2-й степени в возрасте 50-75 лет изучали в РКИ SAFE (1992). При этом у 94% пациентов отмечалась хорошая или отличная переносимость препаратов [25].

Преимущества ателолола продемонстрировало исследование HANE (1997), в котором сравнивали эффективность и переносимость гидрохлортиазида (ГХТ), ателолола, нитрендипина и эналаприла у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Через 8 нед терапии целевое АД было достигнуто у 63,7% пациентов в группе ателолола. Это оказалось значительно больше, чем в группах приема эналаприла, ГХТ и нитрендипина (50%, 44,5% и 44,5%, соответственно). Даже через 48 нед ателолол оставался более эффективным, чем гидрохлортиазид и нитрендипин [26]. В исследовании IPPPSH (1985) гипотензивная эффективность окспренолола сравнивалась с эффектами ТДУ, БКК и ИАПФ. Было пролечено 6 357 мужчин в возрасте 40-64 лет с диастолическим АД 100-125 мм рт.ст. При этом не выявлено достоверных различий между группами по частоте сердечно-сосудистых конечных точек [27].

Следует отметить, что применение БАБ в последние годы критиковалось многими клиницистами. Это было связано с тем, что присущие отдельным представителям БАБ нежелательные эффекты и особенности механизма действия были распространены на всю группу.

Связь терапии БАБ с повышением риска сахарного диабета (СД) подтверждена в РКИ ARIC (2000) [28,29]. А в недавно завершённых крупномасштабных исследованиях (серия INVEST) показано, что частота развития СД при приеме ТДУ и БАБ была достоверно выше, чем при лечении БКК, ингибиторами АПФ и БРА [30,31]. Некоторые авторы предлагали вообще изъять БАБ из арсенала лечения больных неосложненной АГ, оставив их только для вторичной профилактики [32]. Но дальше всех в этом отношении пошли эксперты Британских рекомендаций по лечению АГ (2006), предложившие использовать БАБ у больных АГ лишь в качестве средств четвертой линии [33].

В то же время, для ряда БАБ (бисопролол, карведилол, небиволол) значимые неблагоприятные метаболические эффекты не подтверждены [34]. Так, по результатам исследования NEBIS (2003), небиволол и бисопролол эффективны и безопасны при лечении больных АГ. При этом частота и выраженность неблагоприятных эффектов не превышали таковые в группе контроля [35,36]. Об этом же свидетельствуют результаты исследований серии CIBIS (1994-2008) [37,38], а также работа Galatius S. et al. (2004) [39]. Клиническая и метаболическая безопасность различных доз

и режимов применения бисопролола подтверждены также в РКИ BISOCOR (2003) и BISEX (2005) [40,41].

Блокаторы кальциевых каналов

Существенная доказательная база накоплена в РКИ, посвящённых изучению фенилалкиламиновых, бензотиазепиновых и дигидропиридиновых БКК. Было установлено, что все они у больных АГ улучшают прогноз и увеличивают переносимость физических нагрузок [42].

Эффективность производных фенилалкиламина иллюстрирует итальянское РКИ VHAS, где оценивалось влияние верапамила и хлорталидона на толщину стенки сосудов и атеросклеротические бляшки сонной артерии у 1 414 больных АГ. Исследователями не выявлено достоверных различий по изучаемым параметрам между двумя режимами лечения. Однако отмечены метаболические преимущества верапамила по сравнению с хлорталидоном [26].

Преимущество бензотиазепиновых БКК показано в исследовании NORDIL (2000), в котором сравнивалась эффективность терапии дилтиаземом с традиционной терапией ТДУ и/или БАБ в отношении предупреждения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности больных АГ. Авторы продемонстрировали сопоставимую с ТДУ и БАБ гипотензивную эффективность дилтиазема, а также его способность снижать частоту основных ССО и инсультов [43].

В большинстве других РКИ изучались эффекты дигидропиридиновых БКК. Так, в РКИ STONE (1996) в течение 30 мес проводилась терапия нифедипином или плацебо 1 632 больных АГ в возрасте 60-79 лет. На фоне терапии нифедипином происходило достоверное снижение риска развития инсульта и тяжелых нарушений ритма [44]. В международном исследовании HOT (1998) приняли участие 18 790 мужчин и женщин в возрасте 50-80 лет, получающих фелодипин. Было показано, что снижение диастолического АД до оптимального сопровождалось 30%-ным снижением частоты всех ССО [45]. Изучение эффективности амлодипина у пациентов с мягкой и умеренной АГ в зависимости от возраста, пола и расы проводилось в исследовании ACCT (1996). Показано, что амлодипин эффективен и достаточно безопасен в качестве монотерапии в общей популяции больных АГ; при этом ответ на терапию у женщин был несколько выше, чем у мужчин [46]. Интересны результаты РКИ GLANT (1995), в котором изучали эффективность делаприла в сравнении с большой группой дигидропиридиновых БКК (манидипин, нифедипин, нисолдипин, никардипин, нилвадипин, нитрендипин). Наиболее выраженное снижение АД на фоне терапии наблюдалось в группе больных, получавших БКК, по сравнению с исследуемым ИАПФ [47].

Ингибиторы АПФ

Существенная доля всех РКИ в области гипертензиологии посвящена изучению ИАПФ. Целью исследования по программе CAICAMS (2000) была оценка влияния БКК, ИАПФ, БАБ и ТДУ на эндотелиальную функцию у больных АГ. Было показано, что ИАПФ усиливают реактивную гиперемию и увеличивают показатель эндотелий-зависимой вазодилатации [48].

В большом количестве исследований в качестве ИАПФ фигурирует рамиприл. Наиболее известно международное исследование HOPE (2000). В нем сравнивали влияние рамиприла или витамина Е и плацебо на частоту ССО и смертность у пациентов старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском. Установлено, что рамиприл способен снизить риск сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда и инсульта (соответственно, на 26%, 20% и 32%). Помимо этого, применение рамиприла позволило снизить частоту новых случаев СД на 34% [49]. Влияние рамиприла и БАБ атенолола на ГЛЖ и уровень АД у больных АГ оценивалось в исследовании RACE (1995). Систолическое и диастолическое АД сопоставимо снизились в обеих группах, однако масса миокарда ЛЖ достоверно уменьшилась только в группе рамиприла [50]. Влияние гипотензивной терапии рамиприлом на скорость клубочковой фильтрации и прогрессирование ХПН у пациентов с различными заболеваниями почек было изучено в исследовании REIN (1999). Было показано, что рамиприл замедляет прогрессирование ХПН у пациентов с недиабетическим поражением почек. В исследовании AASK (2002) у афроамериканцев с АГ оценивали влияние рамиприла, амлодипина и метопролола на скорость прогрессирования ХПН. Применение рамиприла более эффективно замедляло прогрессирование ХПН у пациентов с гипертонической нефропатией и протеинурией, чем амлодипин [51]. Эффективность и безопасность рамиприла подтверждены также в исследовании CARE (1996), где у пациентов с систоло-диастолической АГ рамиприл снижал АД с 167/102 до 146/89 мм рт.ст., при этом у пожилых пациентов наблюдался более высокий ответ на лечение (87%) [52].

Ряд РКИ посвящён изучению свойств периндоприла. В исследовании EUROPA назначение периндоприла больным с ИБС (n=7064), в том числе в сочетании с АГ, привело к снижению АД и значительному снижению риска кардиальных осложнений [53,54]. Определение влияния ИАПФ на жесткость артериальной стенки было проведено в исследовании CAFÉ-COMPLIOR. Показано, что длительный прием периндоприла может снижать жесткость артерий у больных АГ [55,56]. В исследовании PERTINENT установлено, что терапия периндоприлом в течение года приводит к достоверному уменьшению эндотелиальной дисфункции.

Помимо этого, наблюдается увеличение экспрессии и активности отвечающего за синтез оксида азота фермента eNOS, замедление скорости апоптоза, повышение уровня брадикинина и уменьшение признаков воспаления в сосудистой стенке [57]. Российскими исследованиями ПРЕМЬЕРА (2006) и ПРИВИЛЕГИЯ (2007) показано, что добавление периндоприла к базовому лечению больных АГ и ИБС способствует не только значительному снижению АД, но и улучшению клинического состояния [58-60]. Благоприятное влияние периндоприла на течение сопутствующих заболеваний у больных АГ продемонстрировало РКИ PUTS (1993) [61].

Из других ИАПФ в РКИ изучались каптоприл, квинаприл и фозиноприл. В шведско-финском РКИ CAPPP (1999) изучалась эффективность каптоприла и традиционной терапии (БАБ и/или ТДУ) у пациентов с диастолической АГ. Была впервые продемонстрирована эффективность ИАПФ, сопоставимая с таковой у БАБ и ТДУ в отношении предотвращения всех ССО и сердечно-сосудистой смертности. Также показаны преимущества применения ИАПФ у больных АГ с сопутствующим СД [62]. Сравнить эффекты каптоприла и атенолола в отношении профилактики микро- и макрососудистых осложнений у больных АГ с СД 2-го типа позволило РКИ UK-PDS 38&39 (1998). Подтверждено, что тщательный контроль АД приводит к снижению риска заболеваемости и смертности от диабетических осложнений у больных АГ и СД 2-го типа [63]. При этом снижение АД может быть более эффективным, чем специальная терапия, направленная на профилактику осложнений СД [64].

Изучение эффективности и безопасности ИАПФ квинаприла у больных АГ в исследовании АССЕРТ (1994) показало более значимое снижение САД и ДАД у пациентов, не прерывавших прием препарата [65].

В РКИ Fosinopril vs Enalapril (1996) показано, что фозиноприл и эналаприл одинаково эффективны в снижении АД у пациентов с АГ 1-2-й степени. Однако фозиноприл был связан с лучшим ингибированием АПФ сыворотки крови [66]. Влияние фозиноприла и нифедипина GITS на прогрессирование ХПН у пациентов с нарушением функции почек на фоне АГ изучалось в многоцентровом исследовании ESPERAL (2002). Показано, что у пациентов с ХПН и АГ фозиноприл приводил к большему замедлению скорости прогрессирования почечной недостаточности по сравнению с нифедипином GITS [67].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Все последние годы неуклонно увеличивалось количество исследований, посвященных блокаторам рецепторов ангиотензина II. По данным исследований LIFE (2002) и VALUE (2004), БРА (лозартан, валсартан)

уменьшают риск развития новых случаев фибрилляции предсердий у пациентов с АГ [68]. Этот эффект подтвержден также у больных ХСН [69]. Некоторые БРА (лозартан, валсартан, кандесартан) в качестве самостоятельного показателя имеют ХСН, основанием для чего послужили результаты исследований ELITE II (2000) и Val-HeFT (2000) [70]. Более того, у больных АГ БРА уменьшают риск госпитализаций по поводу ХСН. В частности, это показано в исследованиях VALUE (2004) и LIFE Heart Study (2007) [71]. Сравнительно недавно были доказаны кардиопротективные свойства БРА, в первую очередь, способность уменьшать степень ГЛЖ. По данным мета-анализа, этот эффект выражен в наибольшей степени по сравнению с препаратами других классов [72]. Уменьшение риска СД у больных АГ показано также для лозартана (на 25% в сравнении с ателололом), кандесартана (на 22% в сравнении с плацебо) и валсартана (на 23% в сравнении с амлодипином) [73]. Однако статистически значимые различия выявлены только с ТДУ и БАБ [74]. По данным ретроспективного анализа базы данных медицинского страхования США, валсартан уменьшает риск СД на 23% в сравнении с лозартаном [75]. БРА способны предупреждать развитие и замедлять прогрессирование диабетической нефропатии и уменьшать степень протеинурии, что показано в исследованиях IDNT (2002) и RENAAL (2001) [76,77]. В исследованиях IRMA (2001) и MARVAL (2002) доказан нефропротективный эффект БРА на стадии микроальбуминурии [78].

Из БРА в РКИ чаще всего фигурируют кандесартан, валсартан, ибесартан и лозартан. В исследовании LIFE (2002 г.) изучались эффекты БРА в сравнении с БАБ у больных АГ. При одинаковой степени изменения АД в плечевой артерии лозартан уменьшал систолическое АД в аорте больше, чем ателолол. При этом существенно снижалась величина отраженной пульсовой волны в лучевой артерии и аорте, что в значительной степени и определило больший клинический эффект этого препарата [79-81]. Влияние лозартана на риск ССО и смертность, протеинурию и скорость прогрессирования ХПН выясняли в исследовании RENAAL (2001). Оказалось, что лозартан существенно улучшает показатели функции почек у пациентов с СД 2-го типа и уменьшает число первичных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [82].

В исследовании VALIANT (2003) показано снижение смерти от любых причин при применении валсартана у пациентов (в том числе больных АГ), перенесших инфаркт миокарда [83].

Сравнение влияния ирбесартана и амлодипина на прогрессирование нефропатии у пациентов с СД 2-го типа независимо от степени снижения АД проводилось в РКИ IDNT (2002). Установлено, что ирбесартан способствует ренопротекции и существенно замедляет

прогрессирование гломерулопатии независимо от снижения АД. Оценку оптимальных доз ирбесартана, обеспечивающих ренопротекцию, проводили в РКИ IRMA (2001). Было подтверждено, что ирбесартан предотвращает развитие диабетической нефропатии у больных АГ с СД 2-го типа и микроальбуминурией независимо от снижения АД [84].

Эффективность кандесартана и лозартана у больных АГ сравнивали в РКИ CANDLE (1999). При этом выяснилось, что кандесартан более эффективно снижает АД, чем лозартан [85]. В исследовании CHARM-ALTERNATIVE (2003) изучалась эффективность кандесартана у больных ХСН, не принимающих ИАПФ из-за их непереносимости. Показано, что применение БРА приводит к достоверному уменьшению частоты ССО и смерти от них [86]. Сравнить эффективность и переносимость кандесартана и БКК амлодипина у пациентов с АГ 1-й степени решили организаторы исследования CASTLE (2001). Оказалось, что амлодипин и кандесартан одинаково эффективны у этих пациентов, но амлодипин более часто вызывает развитие обратимых периферических отеков [87]. Влияние терапии кандесартаном циклосетилем в сравнении с эналаприлом на регрессию ГЛЖ у больных АГ выясняли в исследовании CATCH (2002). Было установлено, что кандесартан циклосетилем сравним по эффективности с ИАПФ [88].

К исследованиям, в которых наличие АГ не являлось стратифицирующим признаком, но которые представляют интерес в плане понимания плеiotропных эффектов БРА, в первую очередь следует отнести ONTARGET [89] и TRANSCEND [83]. Однако пока материалы TRANSCEND не опубликованы, а первые результаты ONTARGET продемонстрировали, что добавление БРА к ИАПФ не дает дополнительного эффекта, но увеличивает риск побочных реакций [90].

Комбинированная фармакотерапия АГ

Исследования последних десятилетий обосновали необходимость проведения гипотензивной терапии как важнейшего средства реального снижения общей и сердечно-сосудистой смертности. Одновременно была выявлена проблема использования любых представителей гипотензивных средств в виде монотерапии. Невозможно достичь требуемого эффекта у большинства больных при применении субмаксимальных доз, которое сопровождается значимым увеличением нежелательных эффектов.

Это ярко продемонстрировано в проспективном исследовании ANBP-2 (2003). В нем 6 083 больным по открытому протоколу назначали ИАПФ или ТДУ, допуская также использование других гипотензивных препаратов. В результате к концу исследования 24% больных получали также БКК, 13% – БРА и 12% – БАБ [72]. Такая ситуация привела к необходимости орга-

низации РКИ, прицельно изучающих эффективность комбинированной гипотензивной терапии.

Одним из первых началось изучение нефиксированных комбинаций БКК с ИАПФ. Установлено, что такие комбинации, помимо собственно гипотензивного действия, обладают целым рядом плеiotропных эффектов. Первые оказывают антиишемическое и антиатерогенное действие, а ИАПФ обладают ренопротективными свойствами и оказывают положительное влияние на свойства крупных артерий [81,91,92]. Это было подтверждено исследованиями PREVENT (2000) [93], INSIGHT (2000) [94] и SECURE (2001) [95]. Важным аспектом органопротективного действия комбинации БКК и ИАПФ является предупреждение или замедление ремоделирования сосудов (с изменением их структуры и эндотелиальной дисфункцией) [96].

В большинстве исследований изучалась комбинация амлодипина и лизиноприла. В РКИ ELVERA (2001) у пожилых больных АГ была показана её высокая эффективность, сопровождающаяся уменьшением гипертрофии и улучшением диастолической функции ЛЖ. При этом гипотензивный эффект не сопровождался снижением кровотока в органах-мишенях (сердце, мозг, почки) [97]. В исследовании HAMLET (2004) сравнивалась монотерапия лизиноприлом или амлодипином с комбинированным применением этих препаратов в тех же дозах. Доказана большая эффективность комбинации препаратов в снижении АД по сравнению с монотерапией. К тому же, частота развития побочных эффектов (в частности, отеков голеней) на фоне комбинированной терапии была значительно ниже [98,99]. В ряде РКИ выявлены истинно синергические (не зависящие от снижения АД) органопротективные эффекты комбинированной гипотензивной терапии. В частности, показано, что комбинация амлодипина и лизиноприла в большей степени вызывает регресс ГЛЖ, чем каждый из препаратов в отдельности [98,100].

В подисследовании ASCOT-BPLA (2005) сравнивали комбинацию амлодипина и периндоприла с традиционным режимом терапии (БАБ и ТДУ) по влиянию на суммарную частоту нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС. В группе амлодипина/периндоприла наблюдали снижение на 10% показателя первичной конечной точки и достоверное снижение частоты ряда вторичных конечных точек по сравнению со стандартной терапией [101-104].

В исследовании EFFS (1997) изучались эффективность и безопасность комбинированного лечения больных АГ эналаприлом и фелодипином. Было установлено, что комбинация препаратов обладает синергичным эффектом [56]. Влияние комбинации рамиприла и фелодипина на прогрессирование хронических заболеваний почек у больных АГ с недиабетической нефропатией изучалось в исследовании

NEPHROS (2001). Комбинация рамиприла и фелодипина в низких дозах, используемая в дополнение к исходной терапии диуретиками и ББ, способствовала большему снижению АД. Также наблюдалось замедление прогрессирования ХПН по сравнению с монотерапией фелодипином [105]. В крупном исследовании ACCOMPLISH (2008) подтверждено преимущество комбинации амлодипина и беназеприла над комбинацией беназеприла с гидрохлортиазидом [106].

Из других исследований отметим РКИ Enalapril/Diltiazem ER Dose Response Group (1996), в котором показано, что комбинация низких доз эналаприла и дилтиазема ER эффективно снижает АД у пациентов с АГ 1-2-й степени [107].

Оценке преимуществ комбинации БКК и БРА посвящено исследование ALPINE (2003), в котором изучался риск развития СД 2-го типа у больных АГ на фоне двух стратегий лечения (кандесартан/фелодипин и гидрохлортиазид/атенолол). При одинаковой частоте достижения целевого АД риск развития СД был достоверно выше в группе пациентов, лечившихся БАБ и ТДУ. Более дорогой режим терапии может оправдать экономические затраты в долгосрочной перспективе, поскольку не связан с развитием метаболических нарушений, являющихся причиной дополнительных расходов на лечение [108-110].

Свойства комбинации ИАПФ с ТДУ оценивали в нескольких крупных РКИ, посвящённых изучению периндоприла. В международном исследовании ADVANCE (2007) изучалось влияние гипотензивной и сахароснижающей терапии на риск ССО у пациентов с СД 2-го типа, в том числе имеющих АГ (n=11 140). Применение комбинированного препарата (периндоприл + индапамид) при дополнительном снижении АД у больных СД позволило значительно уменьшить риск развития ССО и смертности [111]. Важным результатом исследования ADVANCE явилось указание на необходимость достижения более низкого (<130/80 мм рт.ст.) уровня АД у больных СД [112]. Исследование REASON (2004) продемонстрировало, что комбинация периндоприла с индапамидом гораздо больше, чем атенолол, уменьшала систолическое АД и пульсовое давление в аорте. При этом снижение скорости распространения пульсовой волны по эластическим сосудам было одинаковым [113]. Эффективность и безопасность снижения АД комбинацией периндоприла и индапамида у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, по сравнению с неэффективной (по снижению риска cerebrovasкулярных катастроф) монотерапией периндоприлом доказана исследованием PROGRESS (2001) [114].

В последние годы пристальное внимание привлекали РКИ, посвященные совместному применению ИАПФ и БРА, в связи с ожидаемой более высокой эффектив-

ностью полной блокады РААС. Из них следует отметить исследование CALM (1999), где изучалось влияние кандесартана, лизиноприла и их комбинации на уровень АД и микроальбуминурию у больных АГ в сочетании с СД 2-го типа. Было показано, что двойная блокада РААС более эффективна в отношении снижения АД [115, 116]. Эффекты монотерапии лизиноприлом и лозартаном и их комбинации у больных с повышенным риском развития и прогрессирования почечной недостаточности сравнивали в исследовании COOPERATE (2003). Продemonстрировано, что совместное применение ИАПФ и БРА на 23% снижает относительный риск двукратного увеличения уровня креатинина и терминальной почечной недостаточности [116].

В РКИ Losartan and low dose hydrochlorothiazide in essential hypertension (1996) оценивалась эффективность лозартана в комбинации с низкими дозами гидрохлортиазида в качестве начальной терапии больных АГ. Такая комбинация хорошо переносилась и обеспечивала более выраженное снижение систолического и диастолического АД, чем раздельное применение этих препаратов [117].

Возросшая роль оценки метаболических эффектов гипотензивной терапии затронула комбинацию ТДУ с БАБ. Широкому распространению таких комбинаций в течение длительного времени способствовали рекомендации к их назначению у больных с неосложнённой АГ. Эти рекомендации базировались на результатах крупномасштабных интервенционных исследований MRC (1985) [118], STOP (1991) [19], ALLHAT (2002) [119]. Однако результаты мета-анализов последних лет привели к существенному пересмотру взглядов на применение таких сочетаний, что нашло своё отражение в Европейских (2007) и Российских (2008) рекомендациях.

В опубликованном в 2007 г мета-анализе 22 исследований ($n > 160000$) было показано, что применение БАБ и ТДУ ассоциируется с более высоким риском СД, чем плацебо [74]. Наименьший риск СД имели стратегии, основанные на назначении ИАПФ и БРА. Комбинация БАБ и ИАПФ, несмотря на менее выраженный по сравнению с ТДУ + БАБ гипотензивный

эффект [120], может применяться у больных АГ, перенесших инфаркт миокарда, при наличии ИБС и/или ХСН. В настоящее время доказано, что при наличии ГЛЖ у пациентов с АГ более эффективной является комбинация ТДУ и БРА [121-123].

Заключение

Таким образом, обширная доказательная база РКИ, накопленная в отношении гипотензивных средств (БАБ, БКК, БРА, ИАПФ, ТДУ), предоставляет нам неожиданно скудный выбор:

- амлодипин и фелодипин (БКК);
- валсартан, ирбесартан и кандесартан (БРА);
- рамиприл, периндоприл и лизиноприл (ИАПФ);
- индапамид (ТДУ).

Ещё меньше в РКИ изучено комбинированное применение этих средств. В настоящее время мы можем отметить лишь пять инновационных комбинаций:

- БКК (амлодипин) + ИАПФ (лизиноприл или периндоприл);
- БКК (фелодипин) + БРА (кандесартан);
- ТДУ (индапамид) + ИАПФ (периндоприл);
- ИАПФ (лизиноприл) + БРА (кандесартан).

Исследования, в которых прицельно изучались комбинации трёх и более инновационных гипотензивных препаратов, отсутствуют.

При этом за рамками масштабных РКИ оказались практически все (!) современные БАБ, обладающие дополнительным вазодилатирующим действием (небиволол и карведилол), а также бопиндоллол, бетаксоллол, бисопролол и пр. Не рассматриваются и многие ИАПФ (спираприл, трандолаприл, цилазаприл), БКК (лазидипин), БРА (телмисартан), и ТДУ (метиклотиазид, трихлорметилазид, циклотиазид, метолазон). Это делает необходимым применение всех гипотензивных средств, исходя лишь из их групповой принадлежности и характеристик производителей. Возможно также расширение границ приемлемости путем использования в качестве доказательной базы исследований с меньшим, чем РКИ, уровнем доказательности, но способных мобильнее и более прицельно восполнять существующие информационные пробелы.

Литература

1. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006;295(2):180-9.
2. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С.В. Является ли обучение больных фактором, повышающим эффективность контроля артериальной гипертензии? Кардиология 2007;(10):75-82.
3. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA 1979;242(23):2562-71.
4. Davey Smith G., Neaton J.D., Wentworth D. et al. Mortality differences between black and white men in the USA: contribution of income and other risk factors among men screened for the MRFIT. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Lancet 1998;351(9107):934-9.
5. Davey Smith G., Bracha Y., Svendsen K.H. et al. Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial. Ann Intern Med 2005;142(5):313-22.

6. Hansson L. The BBB Study: the effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side-effects, morbidity and mortality in "well-treated" hypertensive patients. Behandla Blodtryck Bättre. Blood Press 1994;3(4):248-54.
7. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ - Регулярное Лечение И профилактики - ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть 2. Кардиология 2007;(11):30-9.
8. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ - Регулярное Лечение И профилактики - ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть 3. Кардиология 2008;(4):46-53.
9. Bianchi G., Cusi D., Gatti M. et al. A renal abnormality as a possible cause of "essential" hypertension. Lancet 1979;1(8109):173-7.
10. DiMasi J.A., Hansen R.W., Grabowski H.G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. J Health Econ 2003;22(2):151-85.
11. Lloyd I. The R @ D revolution remains elusive. SCRIP Magazine 2004;2:52-3.
12. Николаев Н.А. Принципы полифокальной терапии больных артериальной гипертензией (тезисы). Современные наукоемкие технологии 2007;(12):80.

13. Fontanarosa P.B., Rennie D., DeAngelis C.D. Postmarketing surveillance--lack of vigilance, lack of trust. *JAMA* 2004;292(21):2647-50.
14. Achilladelis B., Antonakis N. The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry. *Research policy* 2001;30:535-88.
15. Безюк Н. Н. Инновационные препараты – стандарт с доказанной эффективностью и безопасностью. Доступно по адресу: <http://www.health-ua.org/article/health/878.html>
16. Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A. et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276(10):785-91.
17. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18(10):1465-75.
18. Mahmud A., Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1(1):65-78.
19. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281-5.
20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
21. Moser M. Results of the ALLHAT trial: is the debate about initial antihypertensive drug therapy over? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5(1):5-8.
22. Weber M. A. The ALLHAT report: a case of information and misinformation. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5(1):9-13.
23. Insua J.T., Sacks H.S., Lau T.S. et al. Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121(5):355-62.
24. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991;17(4):579-88.
25. LaPalo L., Schork A., Glasser S., Tift C. Safety and efficacy of metoprolol in the treatment of hypertension in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(4):354-8.
26. Zanchetti A., Rosei EA, Dal Palù, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens*. 1998;16(11):1667-76.
27. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *J Hypertens* 1985;3(4):379-92.
28. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342(13):905-12.
29. Gupta A.K., Dahlof B., Dobson J. et al. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care* 2008;31(5):982-8.
30. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(21):2805-16.
31. Wilhelmssen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5(5):561-72.
32. Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet* 2005;366(9496):1510-2.
33. New BHS-NICE guidelines (June 2006). Prescription guidelines in cardiology. Editions Frison-Roche. 2006.
34. Nur-Mammadova G.S., Mustafayev I.I. Effect of bisoprolol and nebivolol on the state of pituitary-gonadal system, penile haemodynamics and sexual function in men with hypertension (abstract). XVI European meeting on hypertension, Madrid, June 12-16, 2006. *J Hypertens* 2006;24 Suppl. 4:S173.
35. Czurgala I., Rieckens I., Bodnar J. et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17(3):257-63.
36. Owada A., Suda S., Hata T., Miyake S. The effects of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001;23(4):305-16.
37. Leizorovicz A., Lechat P., Cucherat M., Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Am Heart J* 2002;143(2):301-7.
38. Willenheimer R., Erdmann E., Follath F. et al. Comparison of treatment initiation with bisoprolol vs. enalapril in chronic heart failure patients: rationale and design of CIBIS-III. *Eur J Heart Fail* 2004;6(4):493-500.
39. Galatius S., Gustafsson F., Atar D., Hildebrandt P.R. Tolerability of beta-blocker initiation and titration with bisoprolol and carvedilol in congestive heart failure - a randomized comparison. *Cardiology* 2004;102(3):160-5.
40. González-Juanatey J.R., Alegría Ezquerro E., García Saavedra V. et al. Use of bisoprolol in heart failure. The BISOCOR observational study. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(9):873-9.
41. Schuchert A. On behalf of the BISEX Investigators. Effects of bisoprolol treatment for chronic heart failure initiated and followed up by primary care physicians. *Eur J Heart Fail* 2005;7(4):604-11.
42. Гилман А.Г., редактор. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: Практика, 2006.
43. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356(9227):359-65.
44. Gong L., Zhang W., Zhu Y. et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14(10):1237-45.
45. Hansson L., Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 24-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Press* 1997;6(5):313-7.
46. Kloner R.A., Sowers J.R., DiBona G.F. et al. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1996;77(9):713-22.
47. A 12-month comparison of ACE inhibitor and CA antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension-The GLANT Study. Study Group on Long-term Antihypertensive Therapy. *Hypertens Res* 1995;18(3):235-44.
48. Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K. et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2):284-91.
49. 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(3):145-53.
50. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palù C. et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J Hypertens* 1995; 13(11):1325-34.
51. Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288(19):2421-31.
52. Kaplan N. M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin Ther* 1996;18(4):658-70.
53. Curran M.P., McCormack P.L., Simpson D. Perindopril: a review of its use in patients with or at risk of developing coronary artery disease. *Drugs* 2006;66(2):235-55.
54. Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-8.
55. Topouchian J., Brisac A.M., Pannier B. et al. Assessment of the acute arterial effects of converting enzyme inhibition in essential hypertension: a double-blind, comparative and crossover study. *J Hum Hypertens* 1998;12(3):181-7.
56. Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17(2):118-23.
57. Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study, EUROPA-PERTINENT Investigators. PERTINENT--perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17(1):83-91.
58. Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей — участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ — Престариум в лечении артериальной гипертонии: гипотензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом. *Кардиология* 2007;(7):35-40.
59. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престариум у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) — безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. *Кардиология* 2006;(6):32-8.
60. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертония и ИБС в амбулаторной практике врача кардиолога. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(2):73-80.
61. Stumpe K.O., Overlack A. A new trial of the efficacy, tolerability, and safety of angiotensin-converting enzyme inhibition in mild systemic hypertension with concomitant diseases and therapies. Perindopril Therapeutic Safety Study Group (PUTS). *Am J Cardiol* 1993;71(17):32E-37E.
62. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):611-6.
63. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
64. Weinberger J. Morbidity and mortality after stroke--eposartan compared with nifedipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Curr Cardiol Rep* 2007;9(1):5.
65. Larochelle P., Haynes B., Maron N., Dugas S. Accupril Canadian Clinical Evaluation and Patient Teaching. *Clin Ther* 1994;16(5):838-53.
66. Hansson L., Forslund T., Höglund C. et al. Fosinopril versus enalapril in the treatment of hypertension: a double-blind study in 195 patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28(1):1-5.
67. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001;19(10):1871-6.
68. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(5):712-9.
69. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149(3):548-57.
70. Cohn J.N., Tognoni G.; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.
71. Mochizuki S., Dahlöf B., Shimizu M. et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369(9571):1431-9.

72. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115 (1):41-46.
73. Deedwania P.C., Fonseca V.A. Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: shifting the paradigm. *Am J Med* 2005;118(9):939-47.
74. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9557):201-7.
75. Weycker D., Edelsberg J., Vincze G. et al. Risk of diabetes in a real-world setting among patients initiating antihypertensive therapy with valsartan or amlodipine. *J Hum Hypertens* 2007;21(5):374-80.
76. Atkins R.C., Briganti E.M., Lewis J.B. et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45(2):281-7.
77. Hollenberg N.K., Parving H.H., Viberti G. et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007;25(9):1921-6.
78. Viberti G., Wheelton NM; 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):672-8.
79. Brown D.W., Giles W.H., Croft J.B. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J* 2000;140(6):848-56.
80. Fossum E., Moan A., Kjeldsen S.E. et al. The effect of losartan versus atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension taking aspirin: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(5):770-5.
81. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental and clinical principles. 5th ed. London: Edward Arnold, 2005.
82. 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;345(12):861-9.
83. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893-906.
84. 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;345(12):870-8.
85. Gradman A.H., Lewin A., Bowling B.T. et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with systemic hypertension. Candesartan Versus Losartan Efficacy Comparison (CANDLE) Study Group. *Heart Dis* 1999;1(2):52-7.
86. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772-6.
87. Kloner R.A., Weinberger M., Pool J.L. et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. Comparison of Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy (CASTLE) Study Investigators. *Am J Cardiol* 2001;87(6):727-31.
88. Cuspidi C., Muesan M.L., Valagussa L. et al. 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.
89. Teo K., Yusuf S., Sleight P. et al. The ONTARGET /TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148(1):52-61.
90. 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;358(15):1547-59.
91. Asmar R.G., Benetos A., Chouche-Teyara K. et al. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993;72(11):794-8.
92. Kool M.J., Lustermaans F.A., Breed J.G. Effect of perindopril and amlodipine/hydrochlorothiazide on haemodynamics and vessel wall properties of large arteries. *J Hypertens Suppl* 1993;11(5):S362-3.
93. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102(13):1503-10.
94. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356(9227):366-72.
95. 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;345(12):861-9.
96. Muesan M.L., Salvetti M., Monteduro C. et al. Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Hypertension* 1999;33(1 Pt 2):575-80.
97. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;19(2):303-9.
98. Csaba F. A HAMLET Vizsgálók nevében. A lisinopril és az amlodipin kombinációjának előnyei az antihypertenzív terápiaiban. A Hypertoniában adott Amlodipin 5 mg és Lisinopril 10 mg tabletták hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata külön és Együtt alkalmazott Terápiáként (HAMLET). Multicentrikus vizsgálat eredményei. *Hypertonia és nephrologia* 2004;8(2):72-8.
99. Páll D., Katona E., Juhász M., Paragh G. Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents. *Orv Hetil* 2006;147(32): 1505-11.
100. Dahlöf B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5(2):95-110.
101. Sever P. on behalf of the ASCOT investigators. ASCOT-LLA revisited: Interaction of antihypertensive and lipid-lowering therapy. American Heart Association Scientific Sessions; November 14, 2005; Dallas, TX.
102. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
103. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
104. Poulter N.R., Wedel H., Dahlöf B. et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366(9489):907-13.
105. Herlitz H., Harris K., Risler T. et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(11):2158-65.
106. Kjeldsen S.E., Jamerson K.A., Bakris G.L. et al. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study. *Blood Press* 2008;17(1):7-17.
107. Applegate W.B., Cohen J.D., Wolfson P. et al. Evaluation of blood pressure response to the combination of enalapril (single dose) and diltiazem ER (four different doses) in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;78(1):51-5.
108. Smith T.R., Philipp T., Vaisse B. et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(5):355-64.
109. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P. et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21(8):1563-74.
110. Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther* 2007;29(2):279-89.
111. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, et al. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829-40.
112. London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F. et al. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(1):92-9.
113. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287): 1033-41.
114. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321(7274):1440-4.
115. Higashiura K., Ura N., Miyazaki Y., Shimamoto K. Effect of an angiotensin II receptor antagonist, candesartan, on insulin resistance and pressor mechanisms in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999;13 Suppl 1:S71-4.
116. Nakao N., Yoshimura A., Morita H. et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9352): 117-24.
117. MacKay J.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I. et al. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components. *Arch Intern Med* 1996;156(3):278-85.
118. MRC trial of treatment of mild hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6490):277-8.
119. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23): 2981-97.
120. Kjeldsen S.E., Dahlöf B., Devereux R.B. et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288(12):1491-8.
121. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363(9426):2049-51.
122. Dahlöf B., Devereux R.B., 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(9311):995-1003.
123. Nichols W. W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 2005;18(1 Pt 2):35-105.