

УДК

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФАКТОРА И БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

С.В. Столов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## COMPARATIVE ANALYSIS THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE BY THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR AND ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER

S.V. Stolor

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© С.В. Столов, 2012

В статье проведён сравнительный анализ эффективности двух классов лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Показано негативное влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II на течение сердечно-сосудистой патологии.

**Ключевые слова:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, сердечно-сосудистые заболевания.

The article presents a comparative analysis the treatment of patients with cardiovascular disease by the angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker. There are shown some negative effects angiotensin receptor blocker on prognosis that patients.

**Key words:** angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, cardiovascular disease.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в настоящее время рассматривается как ключевое звено в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. От эффективной блокады РААС во многом зависит прогноз у больных высокого кардиоваскулярного риска. Патологически активированную РААС в той или иной степени способны контролировать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II – так называемые «сартаны») и прямой ингибитор ренина (алискирен). Перед клиницистом стоит сложная задача выбора препарата, который наиболее оптимально способен контролировать активность РААС и эффективно модифицировать ключевые звенья патогенеза сердечно-сосудистой патологии.

До настоящего времени ингибиторы АПФ остаются препаратами выбора для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В целом ряде исследований доказано их преимущество в инактивации РААС у пациентов с различной кардиоваскулярной патологией, а также при эндокринопатиях и заболеваниях почек. Появление в последние годы относительно

нового класса препаратов – БРА II, для которых помимо артериальной гипертензии появились дополнительные показания, включающие сердечную недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, мерцательную аритмию и микроальбуминурию, индуцировало спор о приоритетах ингибиторов АПФ и/или БРА II.

Начало дискуссии о роли сартанов в профилактике осложнений у больных ИБС было положено более 10 лет назад, когда стали известны данные E.J. Lewis о способности БРА II ирбесартана наряду с нефропротекцией увеличивать на 24% риск сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2 типа [1].

Вслед за публикацией E.J. Lewis появились данные о 10% увеличении частоты развития фатального и нефатального инфаркта миокарда у лиц пожилого возраста на фоне приёма другого БРА – кандесартана (исследование «SCOPE») [2].

Однако настоящая дискуссия, посвящённая проблемам БРА II у лиц с сердечно-сосудистой патологией, развернулась после появления аналитических обзоров S. Verma (2004) и M.H. Strauss (2005), в которых авторы доказывали наличие

связи между увеличением частоты возникновения инфарктов миокарда и приёмом сартанов. Один из разделов анализа, посвящённый исследованию VALUE, начался с фразы: «Эти лекарственные средства (сартаны) могут повысить риск развития ОИМ и пациент должен быть об этом предупрежден». В исследовании VALUE, в частности, не было выявлено преимущество БРА II валсартана в предотвращении развития ОИМ по сравнению с антагонистом кальция амлодипином [3].

В другом обзоре, который представили S. Hall и M. Strauss, были отражены данные о ре-

зультатах применения БРА II в крупных (число пациентов не менее 1000) рандомизированных исследованиях: ELITE II, IDNT, CARM-Alt, SCOPE, LIFE, VALUE, VALIANT [4]. Авторы показали, что в группе сартанов риск развития ОИМ оказался выше по сравнению с другими классами кардиотропных лекарственных препаратов. И хотя в большинстве случаев (кроме исследования CARM-Alt) статистической достоверности для этого феномена получено не было, тенденция к увеличению частоты ОИМ у принимавших БРА II прослеживалась весьма отчётливо (рис. 1).

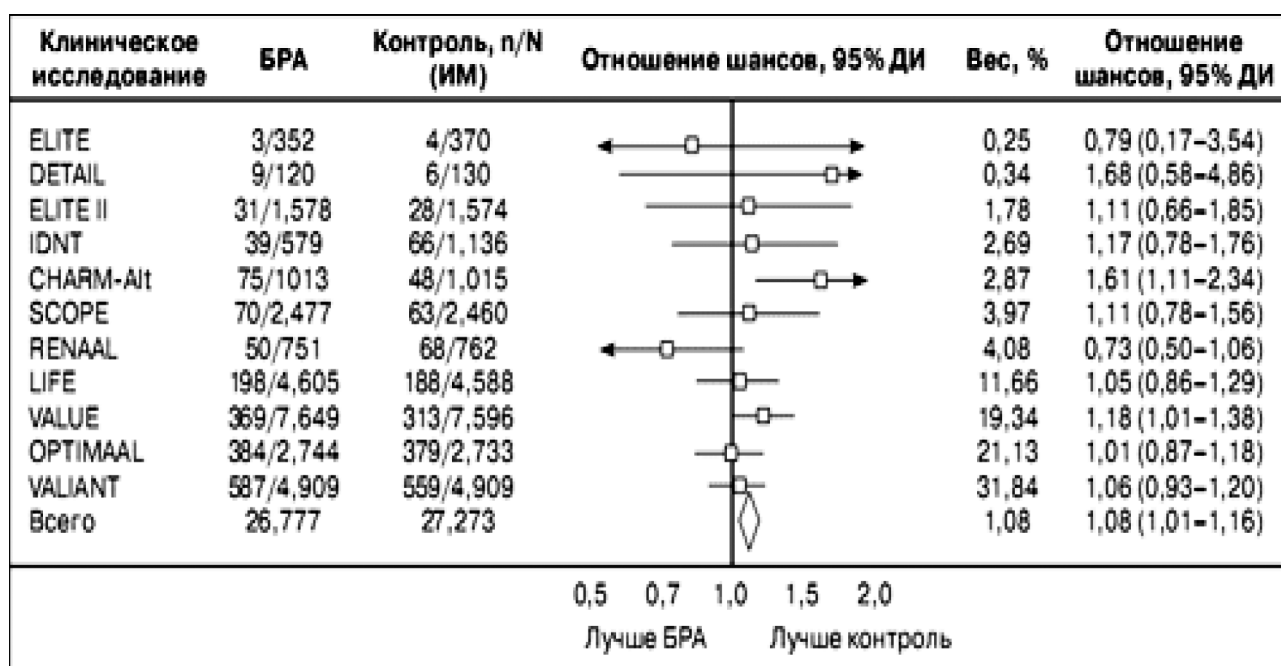


Рис. 1. Результаты метаанализа, выполненного M. Strauss S. и Hall и включавшего 11 клинических исследований, свидетельствуют о том, что БРА увеличивают риск развития инфаркта миокарда (ИМ)

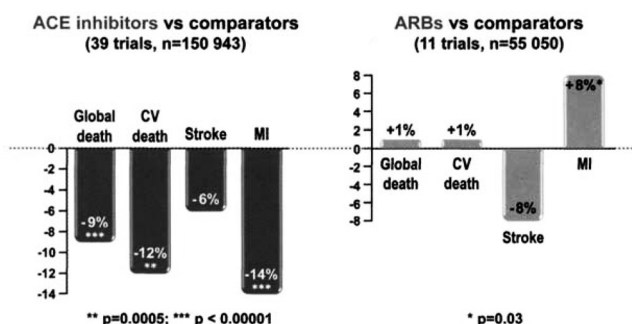
Многофакторный анализ, проведенный M. Strauss и S. Hall в 2006 году на достаточно большом по объёму материале (55 тыс. больных принимали БРА II и 150 тыс. – ингибиторы АПФ), подтвердил отсутствие кардиопротективного эффекта в подгруппе сартанов. В отличие от ингибиторов АПФ сартаны на 8% повышали частоту развития ОИМ ( $p = 0,03$ ) и к тому же имели тенденцию к увеличению кардиоваскулярной и общей смертности (рис. 2). При этом ингибиторы АПФ демонстрировали высоко достоверное снижение этих же показателей.

Отрицательное влияние БРА II на риск формирования ОИМ поначалу связывали с более слабым их влиянием на системное артериальное давление. Это утверждение базировалось на данных крупного метаанализа, который

включал 21 исследование (137 356 пациентов): в 16 из них использовались ингибиторы АПФ (AASK, ABCD-H, ABCD-N, ALLHAT, ANBP2, CAPPP, DIAB-HYCAR, EUROPA, HOPE, JMIC-B, PART-2, PEACE, PROGRESS, SCAT, STOP-2, UKPDS-HDS), а в 5 – сартаны (IDNT, LIFE, RENAAL, SCOPE, VALUE). Согласно результатам этого метаанализа, также выявлялось достоверное увеличение числа ОИМ на 15% ( $p=0,001$ ), хотя различий в профилактике новых случаев сердечной недостаточности и инсульта в группах не отмечалось [5]. Однако степень снижения артериального давления, как основного фактора, влияющего на течение ИБС, не находил подтверждения в крупном рандомизированном исследовании LIFE, в котором БРА II лозартан в сравнении с ателололом не умень-

шал риск ОИМ, несмотря на большее (на 1,7 мм рт. ст.) снижение систолического артериального давления [6].

### ACE inhibitors and ARBs differ regarding myocardial infarction and mortality



Adapted from: Strauss MH, Hall AS. *Circulation*. 2006;114:838-854.

Рис. 2. Ингибиторы АПФ и БРА II по-разному влияют на сердечно-сосудистые осложнения

По следам вышеуказанных метаанализов в медицинской литературе проблема повышения кардиоваскулярного риска на фоне приёма сартанов получила название «БРА II-парадокс».

Вслед за публикациями о негативном влиянии БРА II на течение ИБС в печати появились другие обзоры и метаанализы, в которых кардиодепрессивное действие сартанов опровергалось, а S. Verma и M. Strauss обвинялись в недобросовестной обработке фактографического материала и искажении данных. Так, в метаанализе M. McDonald и соавт., посвящённом формированию первичного или вторичного ОИМ, в 11 рандомизированных исследованиях изучалась эффективность сартанов против плацебо (21 062 пациента), а в 9 – изучалась эффективность сартанов против ИАПФ (10 625 пациентов). Согласно полученным данным использование БРА II не ассоциировалось с риском развития ОИМ как против плацебо (отношение рисков (ОР) составило 0,94), так и против ингибиторов АПФ (ОР = 1,01). В заключении авторы резюмировали, что «...как пациенты, так и врачи могут быть спокойны в отношении назначения сартанов в целях профилактики любого сердечно-сосудистого осложнения, включая ОИМ, независимо от наличия у больного какой-либо сердечно-сосудистой патологии...» [7].

Другой автор – R. Tsuyuki, представил более объёмный метаанализ эффективности использования сартанов в сравнении с любой другой лекарственной стратегией, включавший в два раза больше пациентов (25 исследований, n = 68

711). Анализ большого числа конечных точек показал отсутствие негативного влияния сартанов на риски развития ОИМ (ОР = 1,03). В заключении R. Tsuyuki указал на безопасность применения сартанов при любой сердечно-сосудистой патологии: «... сартаны являются альтернативой ингибиторам АПФ в профилактике сердечно-сосудистой смертности и ОИМ» [8].

В метаанализе M. Law и J. Morris (2009 г.) у больных с артериальной гипертензией и сопутствующей ИБС при применении сартанов против других гипотензивных средств, включая ИАПФ, также не подтверждалось их менее эффективное влияние на профилактику сердечно-сосудистых осложнений [9]. Однако наиболее убедительные данные о наличии у сартанов дополнительных кардиопротективных свойств по сравнению с другими классами лекарственных препаратов были показаны в исследовании Kyoto Heart Study (в японской популяции). Назначение валсартана больным с сердечно-сосудистой патологией привело к существенному снижению сердечно-сосудистых осложнений (рис. 3).

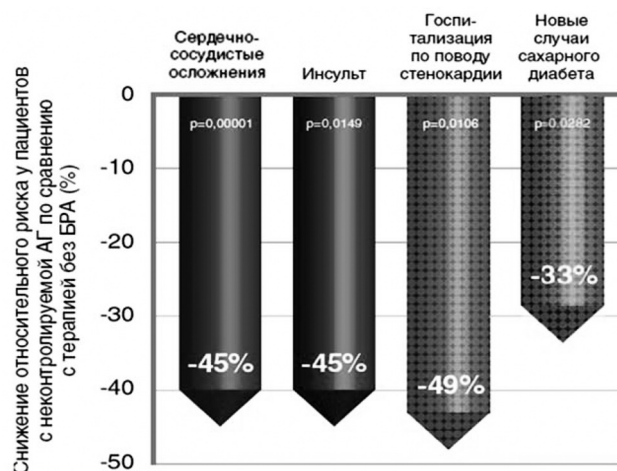


Рис. 3. Результаты исследования Kyoto Heart Study

При обсуждении результатов исследований Jikei Heart Study и Kyoto Heart Study было подтверждено, что сартаны в целом не увеличивают частоту развития ОИМ, а валсартан даже способствует профилактике данного осложнения ИБС – снижение риска ОИМ составило 35% [10]. В этой связи признанный эксперт в области кардиологии F.H. Messerli заметил, что «...внушительные результаты исследования Kyoto приводят к пониманию того, что сартаны сегодня достигли как класс своего совершенствования и должны теперь рассматриваться как предпочтительные или базисные в терапии

гипертонии» [11]. При этом, однако, F.H. Messerli не счёл нужным акцентировать внимание на позитивном эффекте лишь одного из представителей БРА II – валсартана, причём в японской популяции.

Определённого внимания заслуживает «веский аргумент» в защиту сартанов следующего содержания: «При проведении плацебоконтролируемого исследования CHARM-Alternative (2028 больных) в подгруппе кандесартана действительно наблюдалось увеличение количества ОИМ на 36%(!), но при этом происходило высокодостоверное снижение вероятности сердечно-сосудистой смерти и необходимости госпитализаций по поводу ХСН на 23% ( $p < 0,0004$ )» [12].

Всё вышеуказанное позволило «защитникам» БРА II прийти к заключению о том, что сартаны так же как ингибиторы АПФ улучшают прогноз больных ИБС и/или артериальной гипертензией, подчёркивая при этом, что «БРА II-парадокса» нет и «...обсуждение данного вопроса имеет в основном академический интерес и не касается практической деятельности врача».

Однако сторонники «БРА II-парадокса» оппонировали Kyoto Heart Study/Jikei Heart Study аналогичными исследованиями – CASE-J и НИJ-CREATE, которые были проведены ранее на таких же выборках японской популяции [13]. В них не были доказаны преимущества применения БРА II кандесартана по снижению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний ни в сравнении с антагонистом кальция – амлодипином, ни со стандартной терапией. Приняв во внимание данные 4-х исследований (Kyoto Heart Study, Jikei Heart Study, CASE-J и НИJ-CREATE), «противники» БРА II сделали предварительный вывод о том, что групповой эффективности сартанов при лечении больных ИБС не существует [14]. В группу БРА II входят разные представители, которые имеют неодинаковую эффективность в профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В японской популяции кардиопротективным эффектом обладает валсартан, но не кандесартан. Однако в европеоидной популяции потенциал валсартана оказался существенно меньше (исследование VALUE). В этом наиболее крупном исследовании (более 15 000 пациентов) проводилось прямое сравнение валсартана с другим антигипертензивным препаратом (амлодипин) у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Через 5 лет

лечения различий по первичной точке – эффективности предупреждения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности – получено не было [15]. Аналогичные результаты были получены и в рандомизированном исследовании GISSI-AF, в котором валсартан использовался уже в максимальной суточной дозе (320 мг).

В 2009 г. Al Khalaf и соавт. вернулись к обсуждению БРА II-парадокса и опубликовали систематический обзор и метаанализ сердечно-сосудистых исходов у пациентов из группы высокого риска, получавших сартаны, но без хронической сердечной недостаточности (ХСН). После объединения данных более 89 тысяч пациентов указаний на то, что БРА II оказывают сходное с ингибиторами АПФ кардиопротективное действие авторами обнаружено не было (рис. 4); отношение шансов развития инфаркта миокарда на фоне использования сартанов было повышено и составляло 1,09 ( $p = 0,05$ ). Справедливости ради необходимо отметить, что при сравнении других исходов ИБС, в частности смерти от сердечно-сосудистых причин, статистически значимой разницы в группах ингибиторов АПФ и сартанов выявлено не было (рис. 5). По мнению авторов этого обзора, полученные результаты свидетельствовали не в пользу БРА II при замене ими блокаторов АПФ у больных без ХСН. На основании полученных данных было подтверждено наличие БРА II-парадокса и высказано предположение о преимуществе БРА II перед ингибиторами АПФ лишь в отношении снижения риска инсульта, да и то с оговоркой о неоднородности имеющихся исследований, что подтверждало бы церебропротективное свойство сартанов. В заключении обзора авторы предложили практическим врачам следующие рекомендации: «...принимая во внимание тот факт, что ингибиторы АПФ снижают риск развития как инфаркта миокарда, так и инсульта, следует соблюдать осторожность при их замене на БРА II у больных без ХСН или при непереносимости ингибиторов АПФ» [16].

Дальнейшее изучение эффективности БРА II у больных с сердечно-сосудистой патологией также не выявило их протективного действия при ИБС (например, исследования TRANSCEND и PRoFESS). В сравнительном исследовании TRANSCEND, включавшем 5926 человек с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и не переносящих ИАПФ из-за кашля, пациенты были рандомизированы в группы телмисартана в суточной дозе 80 мг ( $n = 2954$ ) или плацебо ( $n = 2972$ ).

Результаты исследования показали, что длительная комбинированная терапия БРА II телмисартаном не способствовала предупреждению прогрессирования ХСН, не приводила к органопротекции в плане профилактики СД 2 типа, но при этом увеличивала частоту развития почечной недостаточности на 59%(!) в отличие от  $\beta$ -адреноблокатора или диуретика (рис. 6) [17].

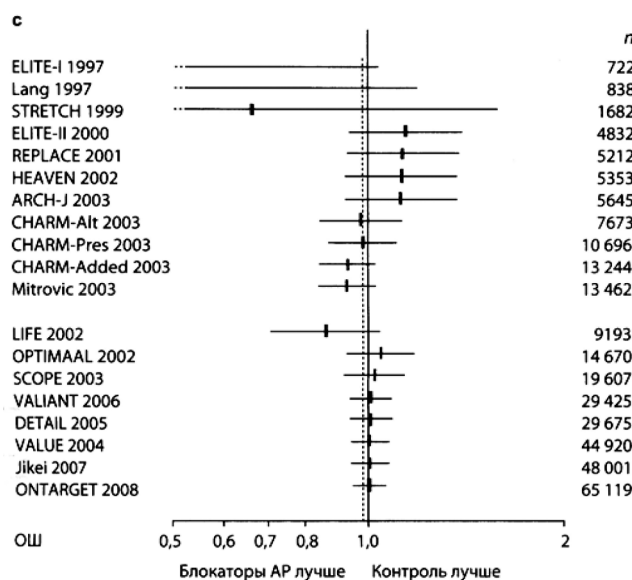
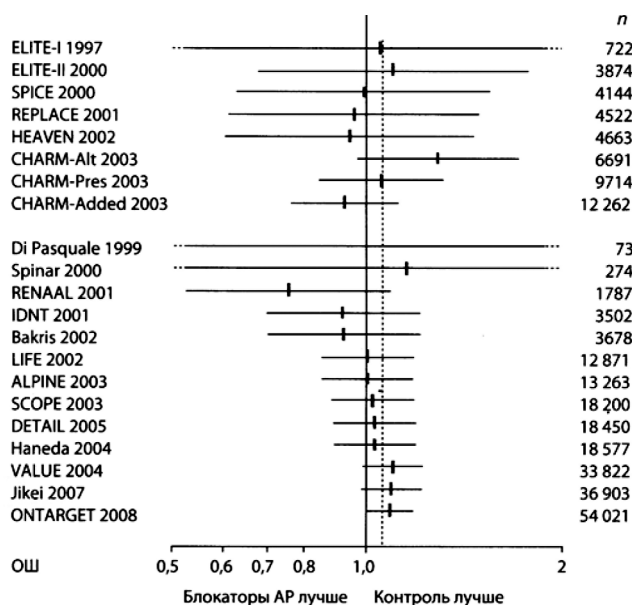


Рис. 4 и 5. Кумулятивные форест-графики (двусторонние 95% ДИ) в зависимости от наличия инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин

## БРА и ССЗ (ИБС, ЦВБ)

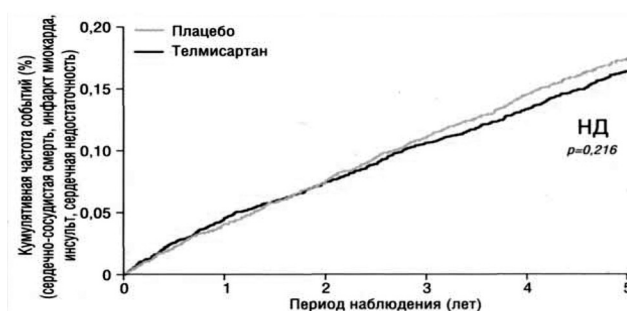


Рис. 6. Результаты исследования TRANSCEND

Таким образом, в исследовании TRANSCEND также не подтвердилось наличие у БРА II телмисартана способности снижать вероятность сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС с высоким риском, но без артериальной гипертензии, которая была бы сопоставима с ингибиторами АПФ (например, рамиприлом или периндоприлом).

В ещё одном крупнейшем (21000 человек), недавно закончившемся исследовании (PRoFESS), изучалось влияние этого же БРА II (телмисартана) на частоту повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по сравнению с плацебо [18]. Главные сердечно-сосудистые события, такие как сердечно-сосудистая смертность, повторное ОНМК, острый инфаркт миокарда и возникновение/прогрессирование ХСН (комбинированная вторичная конечная точка), возникали у 1 367 (13,5%) в группе телмисартана и у 1 463 (14,4%) в группе плацебо (ОР = 0,94,  $p = 0,11$ ). Исследование PRoFESS, таким образом, также показало неспособность телмисартана контролировать течение не только ИБС, но и ЦВБ (рис. 7). За весь период наблюдения частота возникновения ОНМК на фоне приёма этого сартана достоверно не отличалась от контрольной группы плацебо!

## БРА и ЦВБ

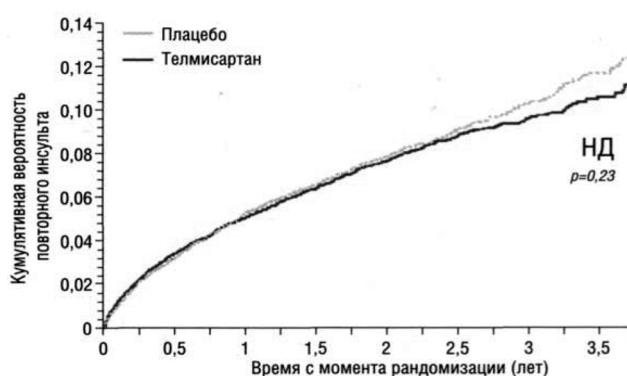


Рис. 7. Результаты исследования PRoFESS

По результатам последних двух исследований К. Maung и J. Zhang в своей презентации, подготовленной для FDA (Cardio-Renal Advisory Committee Meeting, July 29, 2009), подтвердили отсутствие кардиопротективного эффекта у телмисартана. Трёх- и четырёхкомпонентные точки, включающие сердечно-сосудистую смерть, ОИМ, ОНМК и госпитализацию в связи с прогрессированием ХСН, не показали преимущества БРА II телмисартана по сравнению с плацебо (рис. 8 и 9).

| <b>Telmisartan is NOT superior to placebo for the primary (4-component) endpoint and appears to be marginally superior for the secondary (3-component) endpoint in TRANSCEND</b> |             |             |                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                  | Telmisartan | Placebo     | HR (95% CI) / p-value*     |
| Randomized, n (%)                                                                                                                                                                | 2,954 (100) | 2,972 (100) |                            |
| Primary 4-component endpoint, n (%)                                                                                                                                              | 465 (15.7)  | 504 (17.0)  | 0.92 (0.81, 1.05) / 0.219* |
| Events per 100 patient-years                                                                                                                                                     | 3.59        | 3.87        |                            |
| Secondary 3-component endpoint, n (%)                                                                                                                                            | 384 (13.0)  | 440 (14.8)  | 0.87 (0.76, 1.00) / 0.048* |
| Events per 100 patient-years                                                                                                                                                     | 2.90        | 3.33        |                            |
| <b>Note: primary endpoint failed.</b>                                                                                                                                            |             |             |                            |
| <b>*p value is NOT adjusted for multiple comparisons.</b>                                                                                                                        |             |             |                            |

Рис. 8. Результаты исследования TRANSCEND из доклада К. Maung и J. Zhang, 2009 г.)

| <b>Telmisartan is NOT superior to placebo for the primary endpoint in PROfESS</b> |              |              |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|----------------------------|
|                                                                                   | Telmisartan  | Placebo      | HR (95% CI) / p-value      |
| Randomized, n (%)                                                                 | 10,146 (100) | 10,186 (100) |                            |
| Primary stroke endpoint, n (%)                                                    | 880 (8.7)    | 934 (9.2)    | 0.95 (0.86, 1.04) / 0.231* |
| Secondary 4-component endpoint, n (%)                                             | 1,367 (13.5) | 1,463 (14.4) | 0.94 (0.87, 1.01) / 0.107  |
| Post hoc 3-component endpoint, n (%)                                              | 1,289 (12.7) | 1,337 (13.5) | 0.94 (0.87, 1.02) / 0.126  |

Рис. 9. Результаты исследования PROfESS (из доклада К. Maung и J. Zhang, 2009 г.)

В последних рекомендациях Американской ассоциации по изучению инсульта (ASA, 2010) указано на отсутствие какое-либо особого преимущества применения БРА II у пациентов с инсультом в анамнезе [19]. В то же время в этих рекомендациях указано о пользе применения диуретиков как в отдельности, так и в комбинации с ингибиторами АПФ (Класс I; Уровень доказательности A).

Не вселяют оптимизма в отношении БРА II и два других более ранних исследования: RENAAL и IDNT [20, 21]. В этих плацебо-

контролируемых наблюдениях, выполненных у пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и имеющих проявления нефропатии, присоединение к многокомпонентной терапии лозартана и ирбесартана, соответственно, замедлило прогрессирование почечной недостаточности (первичная конечная точка). В то же время в ходе данных исследований не было получено статистически значимого снижения числа сердечно-сосудистых осложнений (вторичные конечные точки).

Таким образом, среди большинства крупных рандомизированных исследований, посвящённых клинической эффективности сартанов, установлена их лимитированная способность профилировать сердечно-сосудистые осложнения по сравнению с другими классами кардиотропных препаратов. В целом ряде случаев имела отчётливая негативная тенденция, связанная с увеличением частоты формирования ОИМ.

Среди других компонентов недостаточной кардиотропной активности БРА II можно отметить низкую эффективность контроля частоты новых пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) у больных ИБС в сравнении с ингибиторами АПФ. Так, например, в исследовании GISSI-AF у больных ИБС, артериальной гипертензией, сахарным диабетом или дилатацией левого предсердия было установлено, что валсартан в суточной дозе 320 мг (!), добавленный к стандартной терапии, не предотвращал рецидивов ФП в течение года. Более того, по вторичной конечной точке (госпитализация по сердечно-сосудистой причине, комбинация смерти и тромбоэмболических событий) также не было показано различий за исключением более частых тромбоэмболических событий в группе валсартана (10 против 2 в контроле; ОР – 5,0; p = 0,04).

Для того, чтобы попытаться объяснить возможную причину негативного влияния БРА II на течение сердечно-сосудистой патологии, необходимо коснуться основных механизмов терапевтического воздействия БРА II. Известно, что антигипертензивное действие БРА II связано с блокадой АТ1-рецепторов. В результате этой блокады в крови накапливается дополнительное количество АТ II, который начинает связываться со свободными АТ2-рецепторами (в физиологических условиях этого, как правило, не происходит). Стимуляция АТ2-рецепторов неутилизированным АТ II приводит к апоптозу структурных элементов сосудистой стенки, её фиброзу и гипертрофии,

торможению коронарного ремоделирования с нарушением неоваскуляризации миокарда, а также усилению проатерогенных и провоспалительных процессов в сердечной ткани. Кроме того, стимуляция АТ<sub>2</sub>-рецепторов способствует лейкоцитзависимому высвобождению матриксной металлопротеиназы I, которая разрушает белки внеклеточного матрикса, тем самым дестабилизируя атеросклеротическую бляшку и приводя к ее разрыву, что является одной из возможных причин увеличения риска развития инфаркта миокарда. Каскад этих негативных событий в сердечно-сосудистой системе является, по-видимому, основным механизмом

дестабилизации ИБС. В отличие от этого терапевтический потенциал ингибиторов АПФ реализуется через блокаду синтеза самого АТ II, поэтому вышеуказанных неблагоприятных эффектов не происходит. Именно по этой причине сравнительный анализ эффективности лечения сердечно-сосудистой патологии показывает преимущество ингибиторов АПФ перед БРА II. Весомым аргументом в пользу этого положения служит и недавно выполненный метаанализ L.C. van Vark и соавт. [22], наглядно демонстрирующий снижение общей смертности на 10% в подгруппе ингибиторов АПФ и отсутствие таковой при лечении БРА II (рис. 10).

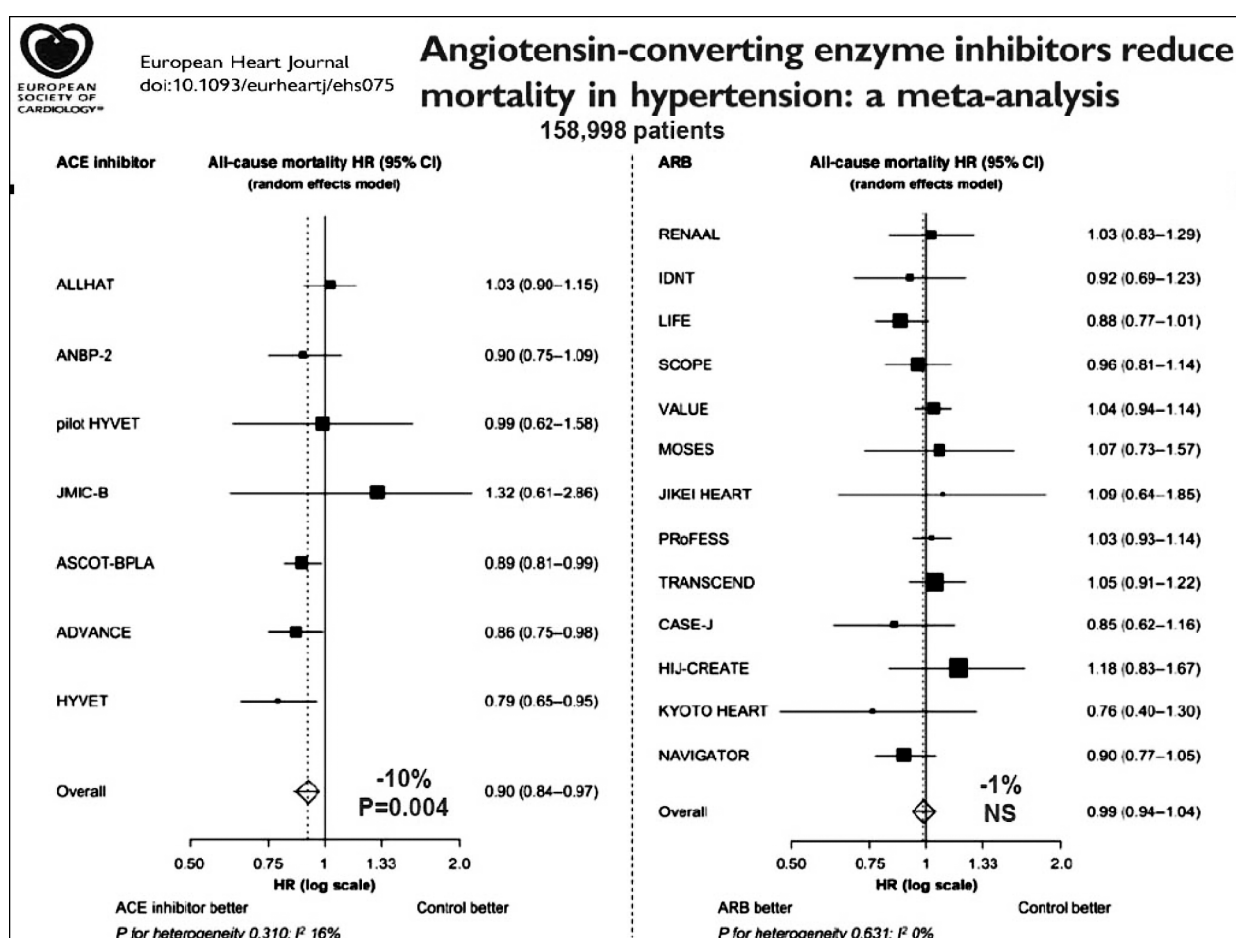


Рис. 10. Влияние ингибиторов АПФ и БРА II на общую смертность

## Заключение

Поиск новых высокоэффективных классов лекарственных препаратов является важнейшей задачей клинической фармакологии. Значимым достижением последнего времени необходимо признать широкое внедрение в клиническую практику БРА II, которые по праву занимают одно из лидирующих мест среди препаратов, обеспечивающих контроль за течением сердечно-

сосудистой патологии. Показания к назначению сартанов существенно расширились и во многом совпадают с таковыми для ингибиторов АПФ. Лучшая переносимость пациентами БРА II, по сравнению с ингибиторами АПФ также способствует более широкому их применению при сердечно-сосудистых заболеваниях, приближая их к «золотому» стандарту лечения. При всём этом мы должны учитывать все плю-

сы и минусы данного класса лекарственных препаратов. Появление последнее время обзоров и метаанализов, посвящённых ряду негативных последствий длительного применения БРА II, особенно у коронарных больных, ставит клиницистов перед непростым выбором – какой класс препаратов предпочесть? На сегодняшний день наиболее убедительно звучит ответ на этот вопрос, сформулированный Е. Nissen: «Эти препараты (сартаны) часто назначаются больше, чем нужно, и при этом отсутствуют доказательства их превосходства над ингибиторами АПФ» [23]. Считаем необходимым добавить, что рекомендации по применению БРА II в клинической практике нуждаются в проведении дополнительных рандомизированных исследований.

### Литература

1. *Lewis, E.J.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E.J. Lewis, L.G. Hunsicker, W.R. Clarke [et al.] // *N Engl J Med.* – 2001. – № 345. – P. 851–860.
2. *Papademetriou, V.* Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) / V. Papademetriou, C. Farsang, D. Elmfeldt [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – № 44(6). – P. 1175–80.
3. *Verma, S.* Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. / S. Verma, M. Strauss // *BMJ.* – 2004. – 329. – P. 1248–1249.
4. *Strauss, M.H.* Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? Angiotensin Receptor Blockers May Increase Risk of Myocardial Infarction. Unraveling the ARB-MI Paradox / M.H. Strauss, A.S. Hall // *Circulation.* – 2006. – № 114. – P. 838–854.
5. *Turnbull, F.* Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials / F. Turnbull, B. Neal, C. Algert [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2005. – № 165(12). – P. 1410–1419.
6. *Dahlof, B.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlof, R.B. Devereux, S.E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet.* – 2002. – № 359. – P. 995–1003.
7. *McDonald, M.A.* Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review / M.A. McDonald, S.H. Simpson, J.A. Ezekowitz [et al.] // *BMJ.* – 2005. – № 331. – P. 873–879.
8. *Tsuyuki, R.T.* Angiotensin Receptor Blockers Do Not Increase Risk of Myocardial Infarction / R.T. Tsuyuki, M.A. McDonald // *Circulation.* – 2006. – № 114. – P. 855–860.
9. *Law, M.R.* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. / M.R. Law, J.K. Morris, N.J. Wald // *BMJ* 2009; 338: b1665, doi: 10.1136/bmj.b1665.
10. *Sawada, T.* KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study / T. Sawada, H. Yamada, B. Dahlof, H. Matsubara // *Eur Heart J.* – 2009. – № 30. – P. 2461–2469.
11. *Messerli, F.H.* Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? / F.H. Messerli, S. Bangalore, F. Ruschitzka // *Eur Heart J.* – 2009. – № 30. – P. 2427–2430.
12. *Ducharme, A.* Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program / A. Ducharme, K. Swedberg, M.A. Pfeffer [et al.] // *Am Heart J.* – 2006. – № 152(1). – P. 86–92.
13. *Mochizuki, S.* Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study / S. Mochizuki, B. Dahlf, M. Shimizu [et al.] // *Lancet.* – 2007. – № 369. – P. 1431–1439.
14. *Strauss, M.H.* Is the jury out? Class specific differences on coronary outcomes with ACE-inhibitors and ARBs: insight from meta-analysis and The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration / M.H. Strauss, E.M. Lonn, S. Verma // *Eur Heart J.* – 2005. – № 26. – P. 2351–2353.
15. *Julius, S.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimes based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial / S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber [et al.] // *Lancet.* – 2004. – № 363. – P. 2022–2031.

16. *Khalaf, Al. S.A.R. Doi.* в Cardiovascular Outcomes in High-Risk Patients without Heart Failure Treated with ARBs: A Systematic Review and Meta-Analysis / Khalaf, Al., L. Thalib // Am J Cardiovasc Drugs. – 2009. – № 9 (1). – P. 29–43.

17. *The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators.* Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial // Lancet. – 2008. – № 372. – P. 1174–1183.

18. *Yusuf, S.* Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events / S. Yusuf, H.C. Diener, R.L. Sacco [et al.] // N Engl J Med. – 2008. – № 359. – P. 1225–1237.

19. *Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association* // American Stroke

Association. Stroke. – 2011. – № 42. – P. 227–276; originally published online Oct 21, 2010.

20. *Brenner, B.M.* RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. de Zeeuw [et al.] // N Engl J Med. – 2001. – № 345. – P. 861–869.

21. *Lewis E.J.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. / E.J. Lewis, L.G. Hunsicker, W.R. Clarke [et al.] // N Engl J Med. – 2001. – № 345 – P. 851–860.

22. *Vark, L.C. van* 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 // L.C. van Vark, M. Bertrand, K. M. Akkerhuis, J.J. Brugts, K. Fox [et al.] // European Heart Journal Advance Access published. – April 17, 2012. Doi:10.1093/eurheartj/ehs 075.

23. *Nissen, S. E.* The Lancet Oncology. Published Online June 14, 2010.

---

*С.В. Столов*

*e-mail: sergey.stolov@spbmapo.ru*