

# От артериальной гипертензии к сердечной недостаточности: терапевтическая роль блокады рецепторов ангиотензина II

**Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная**

ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

В цепи сердечно-сосудистых событий – от факторов риска до развития застойной сердечной недостаточности (СН) – артериальная гипертензия (АГ) является наиболее значимым заболеванием в отношении риска развития осложнений, что объясняется ее широкой распространенностью и ролью в поражении органов-мишеней: сердца, мозга, почек, сетчатки.

По данным Фремингемского исследования, у лиц с повышенным уровнем артериального давления (АД) в возрасте от 35 до 64 лет риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и СН возрастает в зависимости от пола в 2-4 раза [17]. D. Levy и соавт. (1996) приводят данные, согласно которым повышение АД предшествует развитию СН в 91% случаев [21]. Значительно ускоряет процесс формирования СН и отягощает ее течение сочетание АГ с сахарным диабетом (СД) и заболеваниями сердца, из которых наибольшее значение имеет перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), предшествующий развитию СН у 54% мужчин и 34% женщин, далее следует стенокардия, которую наблюдают у 35% лиц обоего пола, и СД, выявляемый у 24% мужчин и 28% женщин с СН, осложнившей течение АГ [21].

Одним из наиболее важных последствий сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ считают гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), являющуюся важным независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, значимость которого возрастает пропорционально степени увеличения массы миокарда [34]. При наличии электрокардиографических признаков ГЛЖ риск развития ИБС повышается в 3-5 раз, застойной СН – в 6-17 раз независимо от уровня АД [20].

Из основных причин, приводящих к СН (АГ, ИМ, ГЛЖ, СД, поражение клапанов сердца, кардиомиопатия), АГ является наиболее существенным

фактором риска развития застойной СН в связи с ее широкой распространенностью [16]. Поиск терапевтических подходов, способных предотвратить переход патологического процесса от одной ступени сердечно-сосудистого континуума к другой – от АГ к застойной СН, – является в настоящее время приоритетным направлением в кардиологии. Достижение успеха в решении этой задачи связывают с эффективным вмешательством на ранних этапах упомянутого континуума, что предусматривает воздействие на факторы риска, в том числе нормализацию АД.

Доказано, что применение антигипертензивной терапии способствует снижению риска развития инсульта на 30-40%, ИМ – на 20%, СН – на 50% [14]. Регрессия ГЛЖ также предотвращает развитие сердечно-сосудистых осложнений, благоприятно сказывается на прогнозе больного. По данным Фремингемского исследования, обратное развитие ГЛЖ ассоциируется со значительным уменьшением риска сердечно-сосудистой смерти и частоты случаев развития ИМ, инсульта, застойной СН [7].

Связующим звеном между АГ и субклиническим поражением органов-мишеней, а также развитием ИБС, инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН), является чрезмерная активация ряда нейрогуморальных факторов и систем, из которых наиболее важной считают ренин-ангиотензиновую систему (РАС). Ключевая роль в реализации большинства ее неблагоприятных эффектов принадлежит ангиотензину II (рис. 1), ответственному за вазоконстрикцию, высвобождение альдостерона и вазопрессина, стимуляцию симпато-адреналовой системы и процессов атерогенеза, гипертрофии, пролиферации и других неблагоприятных трофических эффектов [11].



Рис. 1. Патологические эффекты ангиотензина II

Поэтому такое важное значение в предотвращении развития сердечно-сосудистых заболеваний и их лечении имеют препараты, блокирующие активность РАС на различных ее уровнях, – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), прямые ингибиторы ренина, антагонисты альдостерона, – из которых блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АТ<sub>1</sub>), наиболее полно нейтрализуют действие ангиотензина II, прерывая каскад реакций РАС на конечной его ступени. Благодаря блокаде АТ<sub>1</sub>-рецепторов предотвращается большинство нежелательных эффектов ангиотензина II. Наблюдающееся при этом повышение его уровня в крови способствует стимуляции АТ<sub>2</sub>-рецепторов, что подавляет процессы вазоконстрикции и пролиферации – эффект, которого лишены прямые ингибиторы ренина и ИАПФ. В отличие от последних, для БРА II не свойственен феномен ускользания, обусловленный не-АПФ-зависимыми механизмами образования ангиотензина II, которые участвуют в его образовании при применении ИАПФ. Вследствие накопления ангиотензина II в крови эффективность

лечения ингибиторами АПФ через некоторое время снижается.

Роль блокады РАС в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ хорошо изучена [9]. В многоцентровых исследованиях доказано также, что препараты, блокирующие РАС, снижают частоту развития осложнений при ряде других патологических процессов – дисфункции ЛЖ, нефропатии, СД 2 типа, ИБС, перенесенном ИМ и инсульте, СН (табл.).

Огромная доказательная база (более 100 тыс. больных, обследованных в рандомизированных исследованиях) свидетельствует о высокой эффективности БРА II в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Длительное время эта группа препаратов рассматривалась в качестве резерва, используемого при непереносимости ИАПФ, что было связано с отсутствием веских доказательств их органопротекторных свойств и высокой стоимостью. В настоящее время БРА II имеют важное самостоятельное значение благодаря полученным в многоцентровых исследованиях данным об их выраженном органопротекторном действии и появлению относительно дешевых качественных генериков.

Метаанализы последних лет и крупное рандомизированное исследование ONTARGET показали, что сартаны не уступают ИАПФ ни по антигипертензивному эффекту, ни по способности предотвращать сердечно-сосудистые осложнения [35]. У них более благоприятный профиль переносимости, неоднократно отмечена высокая приверженность к лечению

Согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ (2007) наиболее целесообразно назначение БРА II при:

Таблица. Положительная роль блокады РАС в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, доказанная в многоцентровых исследованиях (M. Volpe и соавт., 2005)					
Патология	Доказанные преимущества			Препараты	
	↓ смертность	↓ СН	↓ ИМ		
АГ с дисфункцией ЛЖ или СД	↓ смертность	↓ СН	↓ ИМ	ИАПФ, БРА II	
АГ с ГЛЖ	↓ сочетанные конечные точки		↓ инсульт	БРА II	
АГ у пожилых	↓ сочетанные конечные точки			ИАПФ, БРА II	
Пациенты высокого риска	↓ смертность	↓ СН	↓ ИМ	ИАПФ, БРА II	
ИБС без дисфункции ЛЖ	↓ смертность	↓ СН	↓ ИМ	ИАПФ	
Острый ИМ	↓ смертность	↓ СН		ИАПФ, БРА II	
ИБС с дисфункцией ЛЖ	↓ смертность	↓ СН	↓ ИМ	ИАПФ, БРА II	
СН	↓ смертность	↓ СН	↓ ИМ	ИАПФ, БРА II	
Нефропатия	↓ частота развития конечной стадии почечной недостаточности/смертность		↓ СН	↓ ИМ	ИАПФ, БРА II
Инсульт	↓ смертность		↓ ИМ	ИАПФ, БРА II	
СД II типа + нефропатия	↓ первичные конечные точки			ИАПФ, БРА II	

- СН;
- перенесенном ИМ;
- диабетической нефропатии;
- протеинурии/микроальбуминурии;
- ГЛЖ;
- фибрилляции предсердий;
- метаболическом синдроме;
- непереносимости ИАПФ.

В крупных международных исследованиях доказана способность БРА II (частично не зависящая от их антигипертензивного эффекта) влиять на факторы риска, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Первые весомые свидетельства этому получены в исследовании LIFE у больных с АГ и ГЛЖ, в котором лосартан превосходил атенолол по снижению риска развития инсульта, ИМ и сердечно-сосудистой смерти на 13%, фатального и нефатального инсульта – на 25% при сопоставимом снижении АД, имея значительное преимущество над атенололом в отношении предупреждения случаев развития СД [5]. В ряде исследований также показано, что БРА II обладают выраженными нефропротекторными (MARVAL, IRMA II, IDNT, DETAIL, RENAAL) и церебропротекторными свойствами (LIFE, MOSES, ACCESS), которые не зависят от снижения АД.

Кардиопротекторное действие БРА II длительное время подвергали сомнению. Считали, что ИАПФ превосходят в этом отношении сартаны. Высказывалась гипотеза о повышении риска развития ИМ при применении БРА II, однако данные последних метаанализов (G. Reboldi и соавт., 2008; M.R. Law и соавт., 2009; M. Volpe и соавт., 2009) [19, 31, 38], а также результаты исследования ONTARGET (2008) не подтвердили

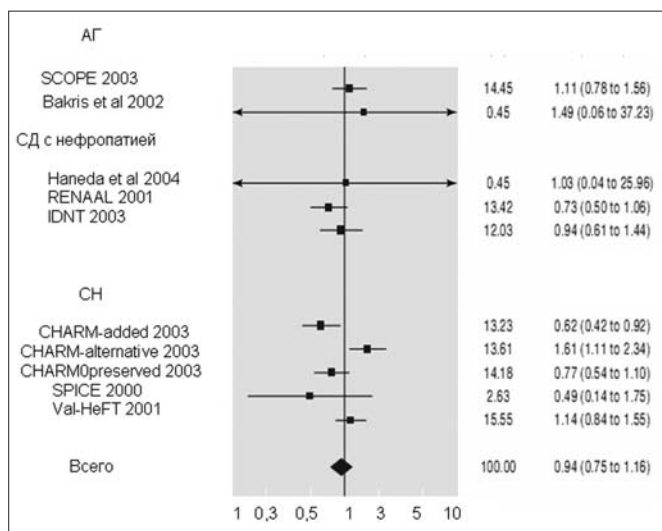


Рис. 2. Эффективность БРА II в отношении снижения риска развития ИМ по сравнению с ИАПФ (M.A. McDonald, 2005)

это предположение и свидетельствуют о том, что оба класса препаратов эффективно предотвращают коронарные события (рис. 2).

Положительное влияние БРА II на сердечно-сосудистую систему достаточно убедительно доказано на примере валсартана – одного из наиболее изученных в крупных клинических исследованиях препаратов этого класса [39]. Он имеет обширную доказательную базу относительно эффективности предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и положительного влияния на прогноз у широкого контингента больных. С 2005 года валсартан лидирует на мировом рынке по темпам роста продаж среди препаратов этого класса.

### Антигипертензивная эффективность

Основным гемодинамическим эффектом блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов является вазодилатация, проявляющаяся стойким снижением АД в течение 24 ч. Практически все препараты этой группы, включая валсартан, оказывают дозозависимый антигипертензивный эффект. Метаанализ 43 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований доказал сопоставимую эффективность всех сартанов в снижении АД [3]. Авторы метаанализа при сравнении влияния на уровень АД различных БРА II в комбинации с гидрохлортиазидом (ГХТ) показали, что такая комбинация по эффективности превосходит каждый из препаратов в отдельности. При этом сочетание диуретика с валсартаном было более эффективным, чем с кандесартаном, ирбесартаном или лосартаном в сопоставимых дозах (рис. 3). Валсартан (160 мг/сут) в сочетании с амлодипином оказывал антигипертензивное действие, аналогичное эффекту олмесартана (20 мг/сут) в комбинации с амлодипином в той же дозе [12].

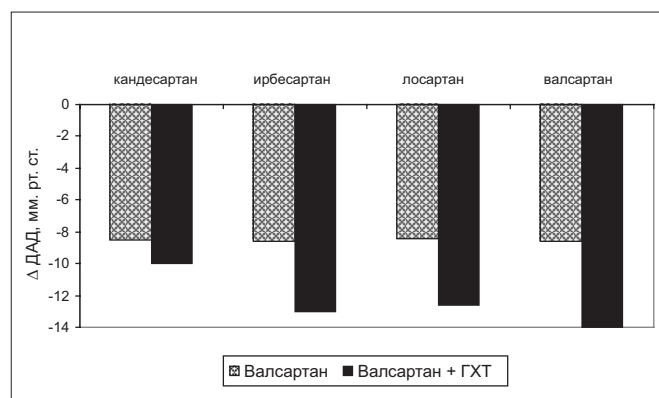


Рис. 3. Антигипертензивный эффект БРА II при монотерапии и в комбинации с ГХТ (Colin P.R. и соавт., 2000)

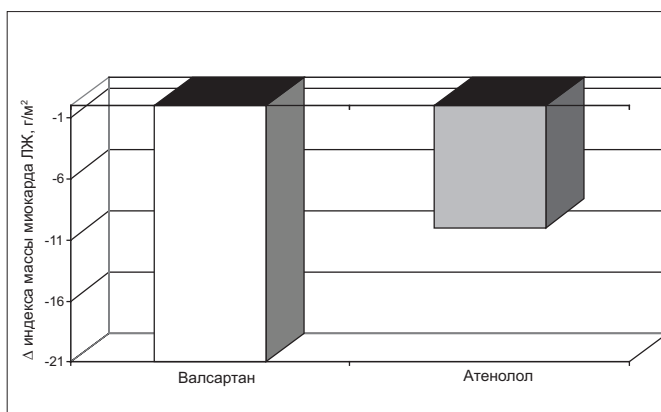
**Эффективность при АГ с ГЛЖ**

Высокая эффективность блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов в лечении АГ обусловлена не только их антигипертензивными свойствами, но и способностью оказывать органопротекторное действие, в том числе вызывать регрессию ГЛЖ, являющейся одним из наиболее важных нежелательных последствий сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ.

Данные Фремингемского и других исследований свидетельствуют, что регрессия ГЛЖ ассоциируется с улучшением жизненного прогноза, уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, не зависящим от изменения других факторов риска [20], поэтому преимущество в лечении АГ имеют препараты, вызывающие обратное развитие патологического ремоделирования сердца и сосудов.

Доказано, что все антигипертензивные средства первого ряда уменьшают регрессию ГЛЖ, однако согласно данным метаанализов (А. Klingbeil и соавт., 2003, и R. Fagard и соавт., 2009) в наибольшей степени этим свойством обладают БРА II [18, 10], что, очевидно, обусловлено нейтрализацией ими органоповреждающих эффектов гиперактивации нейрогуморальных факторов.

Впервые способность БРА II вызывать обратное развитие ГЛЖ убедительно показана в исследовании LIFE (2002), в котором блокатор АТ<sub>1</sub>-рецепторов лосартан более значительно уменьшал ГЛЖ, чем β-адреноблокатор атенолол [6]. В других сравнительных исследованиях валсартан (рис. 4) и ирбесартан также были эффективнее атенолола по влиянию на регрессию ГЛЖ, телмисартан превосходил β-адреноблокатор карведилол, а кандесартан был сопоставим с ИАПФ эналаприлом [13, 4]. В то же время антагонист кальция лацидипин не проявил преимуществ в этом отношении при сравнении с β-адреноблокатором атенололом [1].

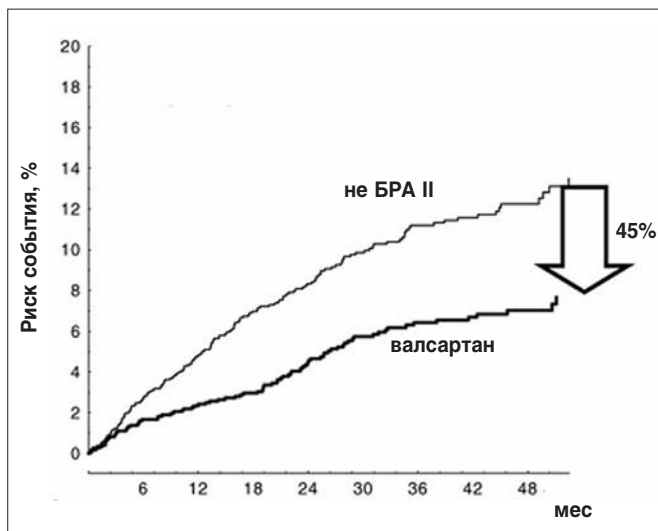


**Рис. 4. Выраженность регрессии ГЛЖ при 8-месячном лечении валсартаном и атенололом (P.A. Thurmman и соавт., 1998)**

Более высокая, чем у других антигипертензивных препаратов, органопротекторная эффективность БРА II была доказана в рандомизированном исследовании JIKKY HEART (2007), проведенном в Японии [24]. В него было включено более 3 тыс. пациентов высокого риска с сопутствующими ИБС, СН, СД или множественными факторами риска. Добавление к стандартной терапии валсартаном в дозе 40-160 мг/сут позволило существенно (на 39%) уменьшить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти по сравнению с данными в контрольной группе, в которой к стандартной терапии добавляли другой (за исключением ИАПФ) антигипертензивный препарат. Валсартан уменьшал частоту развития первичного и повторного инсульта на 40%, госпитализаций по поводу стенокардии – на 65%, госпитализаций по поводу обострения ХСН – на 47%, риск аневризмы аорты – на 81% [24].

Эффективность валсартана у пациентов высокого риска доказана также в исследовании KYOTO HEART STUDY (2009) [33], в котором валсартан при добавлении к стандартной терапии уменьшил риск сердечно-сосудистых событий на 45% (рис. 5).

Исследования TRANSCEND (2008) и PRoFESS (2008), охватившие подобный контингент больных (с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений) не были столь успешными. В исследовании TRANSCEND телмисартан не превзошел плацебо в отношении предупреждения достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, частота развития ИМ, инсульта и госпитализация по поводу СН) и достоверно снижал лишь частоту госпитализаций



**Рис. 5. Влияние валсартана на риск сердечно-сосудистых событий в исследовании KYOTO HEART STUDY**

по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [36]. В исследовании PРоFESS частота развития повторных инсультов и достижение вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, повторный инсульт, ИМ, возникновение или прогрессирование СН) не различались в группе телмисартана и плацебо [8]. Неудовлетворительные результаты исследований TRANSCEND и PРоFESS, очевидно, можно объяснить тем, что в них были включены больные, из которых только 2/3 имели АГ. Кроме того, все пациенты в этих исследованиях получали полноценную современную терапию с включением статинов, на фоне которой добиться дополнительного эффекта достаточно сложно. Учитывая положительные результаты, полученные в исследованиях с валсартаном, нельзя исключить, что они могут быть обусловлены его молекуло-специфичными эффектами.

Одним из наиболее крупных исследований (более 15 тыс. больных), в которых сравнивали БРА II с другими антигипертензивными препаратами, было VALUE (2004). В него вошли больные АГ высокого риска, которым в течение 5 лет назначали валсартан или амлодипин. Несмотря на более выраженное снижение АД в группе амлодипина (на 4/2,1 мм рт. ст. спустя месяц и на 1,5/1,3 мм рт. ст. через год наблюдения), между двумя стратегиями лечения не было выявлено существенного различия по влиянию на комбинированную первичную точку (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу СН и неотложные процедуры по предотвращению ИМ). Однако ИМ на фоне приема амлодипина случался достоверно реже, чем на фоне приема валсартана, что связывают с более значительным антигипертензивным эффектом амлодипина [15].

Дополнительный анализ исследования VALUE, проведенный в сопоставимых по уровню АД группах пациентов, показал, что при этом условии частота осложнений у больных, принимавших амлодипин либо валсартан, не различалась. Лечение обоими препаратами было одинаково эффективно в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий, за исключением снижения частоты госпитализации по поводу ухудшения течения СН, в чем валсартан оказался эффективнее амлодипина на 23%. Кроме того, на фоне приема валсартана достоверно реже регистрировали случаи развития СД.

О выраженности органопротекторных свойств валсартана свидетельствует снижение риска развития ИМ на 17% в случае достижения целевого уровня АД при терапии валсартаном и только на 9% при терапии амлодипином [15]. Таким образом, исследование VALUE подтвердило наличие у

валсартана АД-независимого органопротекторного эффекта, который связывают с угнетением активности РАС. Как известно, нейтрализация действия ангиотензина II положительно отражается на функции эндотелия: в эксперименте БРА II валсартан уменьшал эндотелиальную дисфункцию, положительно влияя на продукцию эндотелием оксида азота (NO) и простагландинов [23]. В клинических работах у больных с АГ валсартан превосходил в этом отношении амлодипин [37], что имеет важное терапевтическое и прогностическое значение, поскольку эндотелиальная дисфункция является предиктором риска сердечно-сосудистых осложнений [25, 26]. Полагают, что ангиопротекторные свойства валсартана обусловлены также уменьшением на фоне его приема вазоконстрикторного действия эндотелина-1, снижением концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 в коронарных артериях, а также противовоспалительным эффектом препарата [34], что подтверждено в исследовании VAL-MARC (2006), в котором валсартан достоверно снижал уровень С-реактивного протеина независимо от антигипертензивного эффекта [32].

Положительное влияние БРА II на процессы атерогенеза и стабильность бляшки, способствующее существенному уменьшению атеросклеротического поражения коронарных сосудов и предупреждению рестенозов после стентирования, показано в исследовании VALVACE (2005) – применение валсартана способствовало почти двукратному уменьшению частоты рестенозов по сравнению с ИАПФ (рамиприлом, каптоприлом или эналаприлом) у больных с острым коронарным синдромом [28].

В исследовании ValPREST рестеноз на фоне приема 80 мг валсартана развивался в два раза реже, чем на фоне приема плацебо: в 19 и 39% случаев соответственно [27] (рис. 6).

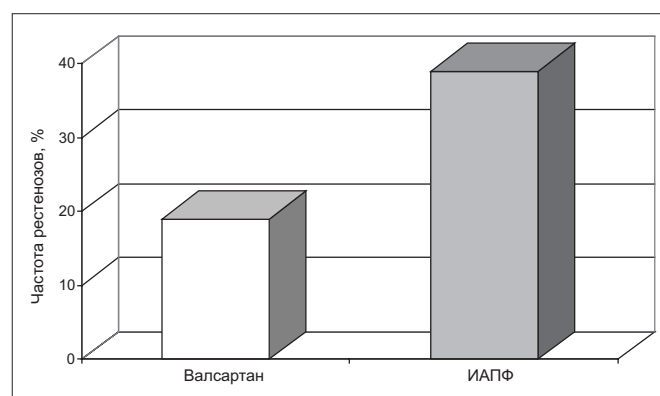


Рис. 6. Частота развития рестенозов на фоне терапии валсартаном и ИАПФ в исследовании ValPREST

Учитывая ведущую роль РАС в патогенезе сердечно-сосудистого ремоделирования, проведен ряд исследований с применением БРА II у пациентов с ИМ и СН с целью изучения их эффективности в отношении предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

### Эффективность при ИМ

Первым большим исследованием по применению БРА II у пациентов с острым ИМ было исследование OPTIMAAL (2002). В нем сравнивали влияние лосартана в дозе 50 мг/сут и каптоприла в дозе 150 мг/сут на заболеваемость и смертность у 5477 больных ИМ с дисфункцией ЛЖ или признаками СН. Каптоприл оказался недостоверно эффективнее блокатора АТ<sub>1</sub>-рецепторов в снижении смертности, что, как считают, было связано с использованием субоптимальной дозы лосартана, но переносимость последнего была достоверно лучше, а частота отмены существенно реже, чем каптоприла.

Следующим масштабным многоцентровым слепым исследованием у данной категории больных стало VALIANT (2003), в котором сравнивали эффективность трех режимов терапии (валсартаном, каптоприлом или их комбинацией) у 14 808 больных острым ИМ и с клиническими или рентгенологическими признаками СН или с дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) левого желудочка <35% по данным ЭхоКГ и <40% – радиоизотопной вентрикулографии или контрастной ангиографии). Доза каптоприла была аналогична таковой в предыдущем исследовании (150 мг/сут), а валсартана – сопоставимой с дозой лосартана (160 мг/сут). Срок наблюдения составил в среднем 24,7 месяца. Исследование VALIANT продемонстрировало одинаковую эффективность всех трех режимов лечения относительно снижения смертности и сердечно-сосудистых осложнений у больных острым ИМ – валсартан не уступал ИАПФ в отношении предупреждения развития фатального и нефатального ИМ, стенокардии, инсульта и снижения частоты реваскуляризации [29]. Побочные эффекты на фоне приема валсартана наблюдали значительно реже, чем при приеме каптоприла или комбинированной терапии.

Результаты указанных исследований стали основанием для назначения БРА II согласно последним Европейским рекомендациям (2008) в качестве рекомендуемой терапии при остром ИМ в случаях плохой переносимости ИАПФ.

### Эффективность при СН

Первым исследованием, в котором сравнивали блокатор АТ<sub>1</sub>-рецепторов и ИАПФ у больных СН,

стало исследование ELITE (1997), включившее 722 больных с ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA (ФВ <40%). Лосартан в дозе 50 мг/сут уменьшал риск смерти на 46% по сравнению с его снижением на фоне приема каптоприла в дозе 150 мг/сут, однако в крупномасштабном исследовании ELITE II (1999) различий между теми же препаратами по влиянию на общую смертность не выявили. Не выявлено также существенного различия между кандесартаном и эналаприлом в отношении улучшения качества жизни у подобного контингента больных в исследовании RESOLVED (1999), результаты которого, как и результаты ELITE, подтвердили равноценную эффективность ИАПФ и БРА II при хронической СН [22]. В исследовании CHARM (2003), состоящем из трех ветвей – CHARM-Added, CHARM-Alternative и CHARM Preserved – оценивали влияние кандесартана на течение клинически выраженной ХСН. Применение БРА II привело к снижению риска общей смертности на 12% и смерти от кардиоваскулярных причин на 16% по сравнению с плацебо, госпитализации по поводу прогрессирования СН – на 17% [30].

Одним из главных исследований, результаты которого послужили основанием для назначения БРА II при СН, стало Val-HeFT (2001), в которое вошло 5010 больных с ХСН II-IV ФК (ФВ<40%) [2]. Его целью было определение эффективности влияния валсартана на смертность и качество жизни при добавлении его к стандартной терапии у этой категории больных. Пациенты получали лечение сердечными гликозидами (67%), диуретиками (85%), β-адреноблокаторами (36%) и ИАПФ (93%), к которым добавляли плацебо или валсартан в дозе 40 мг дважды в сутки с постепенным увеличением ее до целевой – 320 мг/сут. Период наблюдения составил более двух лет. Результаты исследования показали, что добавление валсартана к терапии ИАПФ существенно не влияет на общую смертность, однако достоверно снижает (на 13,2%) риск достижения комбинированной конечной точки, включавшей смертность и случаи остановки сердца с реанимацией, госпитализации в связи с ухудшением течения СН, потребность во внутривенном введении инотропных или вазодилатирующих препаратов в течение как минимум 4 ч. Добавление валсартана к указанной терапии также способствовало снижению риска госпитализации по поводу прогрессирования СН на 24%. Еще более существенный эффект валсартана наблюдали в группе больных, не получавших ИАПФ до включения в исследование. У них риск достижения комбинированной конечной точки снижался на 44%, риск смерти – на 33%, частота

случаев госпитализации — на 27,5%. Терапия валсартаном также значительно улучшала клиническое состояние больных, что проявлялось уменьшением ФК ХСН, клинических проявлений заболевания, а также улучшением качества жизни. В группе валсартана значительно (на 37%) реже регистрировались приступы фибрилляции предсердий.

Таким образом, БРА II являются высокоэффективными препаратами для профилактики осложнений и лечения больных на всех этапах сердечно-сосудистого континуума — от факторов риска до развития застойной СН, — а валсартан как наиболее изученный в многоцентровых исследованиях представитель своего класса с внушительной доказательной базой эффективности и безопасности можно по праву рассматривать как препарат выбора у широкого контингента больных с сердечно-сосудистой патологией. Его применение способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни у таких пациентов. Отражением этого стал тот факт, что валсартан в 2010 году вошел в десятку наиболее продаваемых в мире оригинальных препаратов различного профиля.

В нашей стране валсартан представлен помимо оригинального качественным генерическим препаратом Вальсакор производства компании KRKA (Словения), биоэквивалентность которого оригинальному средству доказана экспериментально, а эффективность подтверждена клинически, в том числе и в отделении гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско».

### Література

1. Agabiti-Rosei E., Trimarco B., Muiesan M.L. et al. ELSA Echocardiographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 1091-1098.
2. 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. — Vol. 45. — P. 1667-1675.
3. Conlin P.R., Spence J.D., Williams B. et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13. — P. 418-426.
4. Cuspidi C., Muiesan 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. — P. 2293-2300.
5. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 995-1003.
6. Devereux R.B., Gerds E., Wachtell K. et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. 1456-1462.
7. Devereux R.B., Wachtell K., Gerds E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292. — P. 2350-2356.

8. Diener H., Sacco R., Yusuf S. et al. for the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) study group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study // *Lancet Neurology.* — 2008. — Vol. 7. — P. 875-884.
9. Dzau V. The cardiovascular continuum and rennin-angiotensin-aldosterone system blockade // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23 (suppl. 1). — P. S9-S17.
10. Fagard R.H., Celis H., Thijs L. et al. Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment: Meta-Analysis of Randomized Comparative Studies // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54. — P. 1084-1091.
11. Ferrario C.M. Role of Angiotensin II in Cardiovascular Disease — Therapeutic Implications of More Than a Century of Research // *JRAAS.* — 2006. — Vol. 7. — №1. — P. 3-14.
12. Fogari R., Malamani G., Corradi L. et al. Effect of Valsartan or Olmesartan Addition to Amlodipine on Ankle Edema in Hypertensive Patients // *Adv. Ther.* — 2010. — V. 27(1): DOI 10.1007/s12325-010-0002-0.
13. Galzerano D., Tammaro P., del Viscovo et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass: a multicenter, randomized, longitudinal study // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18. — P. 1563-1569.
14. Guidelines Committee: Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertension.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.
15. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 2022-2031.
16. Kannel W.B., Castelli W.P., Mc Namara P.M. et al. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure the Framingham study // *N. Engl. J. Med.* — 1972. — Vol. 287. — P. 781-787.
17. Kannel W.B. Coronary Atherosclerotic Sequelae of Hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 21 (suppl. 2). — P. 235-243.
18. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // *Amer. J. Med.* — 2003. — Vol. 115. — P. 41-46.
19. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. 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 // *BMJ.* — 2009. — Vol. 338:doi:10.1136/bmj.b1665.
20. Levy D. Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study // *Drugs.* — 1988. — Vol. 35 (suppl. 5). — P. 1-5.
21. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure // *JAMA.* — 1996. — Vol. 275. — P. 1557-1562.
22. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 1056-64.
23. Mervaala E., Cheng Z., Tikkanen I. et al. Endothelial Dysfunction and Xanthine Oxidoreductase Activity in Rats With Human Renin and Angiotensinogen Genes // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37. — P. 414.
24. Mochizuki S., Dahlof 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. — Vol. 369. — P. 1431-1439.
25. Modena M., Bonetti L., Coppi F. et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 505-510.
26. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 191-196.
27. Peters S., Gotting B., Trummel M. et al. Valsartan for the prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the ValPREST trial // *J. Invasive Cardiol.* — 2001. — Vol. 13. — P. 93-97.
28. Peters S., Trummel M., Mayners W. et al. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation—results of the VALVACE trial // *Intern. J. Cardiology.* — 2005. — Vol. 98. — P. 331-335.

29. Pfeffer M.A., McMurray J.J.V., Velazquez E.J. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1893-1906.
30. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 759-766.
31. Reboldi G., Angeli F., Cavallini C. et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1282-1289.
32. Ridker P.M., Danielson E., Rifai N. et al. for the Val-MARC Investigators. Valsartan, Blood Pressure Reduction, and C-Reactive Protein Primary Report of the Val-MARC Trial // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1-7.
33. Sawada T., Yamada H., Dahlof B. et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study // *Eur. Heart. J.* – 2009. – Vol. 30 (20). – P. 2461-2469.
34. Seeger H., Lippert C., Wallwiener D. Valsartan and candesartan can inhibit deteriorating effect of angiotensin II on coronary endothelial function // *JRAAS.* – 2001. – Vol. 2(2). – P. 141-143.
35. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1547-1559.
36. 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. – Vol. 372. – P. 1174-1183.
37. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Valsartan improves endothelial dysfunction in hypertension: a randomized, double-blind study // *Cardiovasc. Ther.* 2009. – Vol. 27(3). – P. 151-158.
38. Volpe M., Tocci G., Sciarretta S. et al. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 941-946.
39. Volpe M., Ruilope L.M., McInnes G.T. et al. Angiotensin-II receptor blockers; benefits beyond blood pressure reduction? // *J. Human Hypertension.* – 2005. – Vol. 19. – P. 331-339.