

# Возможности применения блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца

М.Н. ДОЛЖЕНКО, д. мед. н., профессор; Ю.А. ЛУЧИНСКАЯ

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

## Резюме

### Можливості застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II в лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця

М.М. Долженко, Ю.О. Лучинська

У статті розглянуто особливості застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) в лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Проведено огляд доказової бази щодо ефективності у різних категорій хворих, в тому числі у пацієнтів високого ризику, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та БРА. В результаті проведеного аналізу зроблено висновок, що використання БРА у пацієнтів з ІХС та високим кардіоваскулярним ризиком забезпечує досягнення цільового рівня артеріального тиску, а також зниження серцево-судинних, церебральних (в тому числі повторних інсультів) і ниркових ускладнень та покращення прогнозу.

**Ключові слова:** мета-аналіз, блокатори рецепторів ангіотензину II, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, кардіоваскулярний ризик

## Summary

### Angiotensin II Receptor Blockers and their Role in Treatment of Patients with Coronary Heart Disease

M.M. Dolzhenko, Yu.A. Luchynska

The article covers specific issues of administration of angiotensin II receptor blockers (ARBs) for patients with coronary heart disease (CHD). The authors analyze evidence data on the efficacy of angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and ARBs in various groups of patients, including high risk patients. The conclusion has been made based on the data that administration of ARBs for treatment of patients with CHD and high cardiovascular risk should be beneficial in the terms of achievement of target levels of blood pressure, reduction of cardiovascular, cerebral (including recurrent stroke) and renal complications, and might improve the prognosis.

**Key words:** meta-analysis, angiotensin II receptor blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitor, cardiovascular risk

Лечение пациентов высокого сердечно-сосудистого риска во всем мире находится в центре внимания кардиологов. Результаты клинических исследований показали, что воздействие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) предоставляет большие возможности в отношении его снижения. Мощную доказательную базу в отношении своей эффективности у различных категорий больных, в том числе у пациентов высокого риска, имеют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [1].

## Эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II в качестве монотерапии

При проведении мета-анализа существующих исследований обнаружено 16 исследований с использованием ИАПФ (AASK, ABCD (H), ABCD (N), ALLHAT, ANBP2, CAPPP, DIAB-HYCAR, EUROPA, HOPE, JMIC-B, PART-2, PEACE, PROGRESS, SCAT, STOP-2, UKPDS-HDS) и 5 исследований с использованием сартанов (IDNT, LIFE, RENAAL, SCOPE, VALUE), в которых сообщалось об успешной монотерапии ИАПФ и БРА [8]. Доля пациентов, достигших целевого артериаль-

ного давления (АД) при проведении монотерапии, составила 55% как для ИАПФ, так и для БРА [2]. Статистически значимого различия между группами препаратов найдено не было ( $p=0,22$ ) (рис. 1).

## «Сартановый парадокс»

М.Н. Strauss и А.С. Hall в журнале *Circulation* (2006 год) представили статью, в которой были предоставлены данные о том, что БРА способны повышать риск развития инфаркта миокарда («инфарктный парадокс сартанов») [30] (рис. 2).

В дальнейшем М. McDonald и соавторы провели крупный мета-анализ сравнения эффективности профилактики острого инфаркта миокарда – ОИМ (между БРА и ИАПФ). Из 128 статей, включавших 2742 исследования, было выделено 20 исследований (31 569 пациентов) и проведен анализ частоты формирования первичного и вторичного ОИМ (11 исследований по анализу эффективности сартанов по сравнению с плацебо и 9 – эффективность сартанов по сравнению с ИАПФ) [9]. Полученные результаты показали, что использование БРА II не ассоциировалось с риском развития ОИМ по сравнению с плацебо (ОР 0,94; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,75–1,16) и ИАПФ (ОР 1,01, ДИ 0,87–1,16) [9].

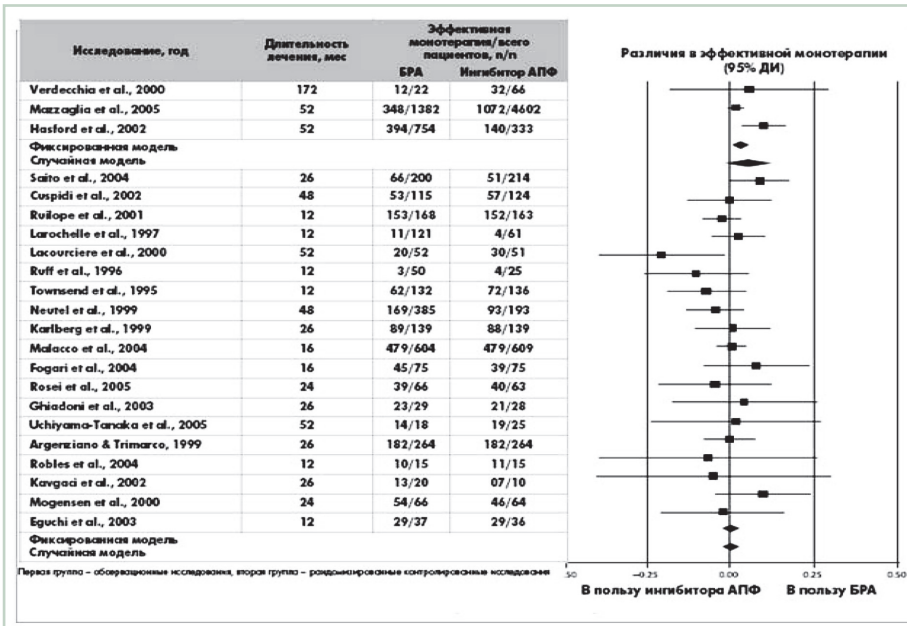


Рис. 1. Анализ эффективности монотерапии ИАПФ и БРА

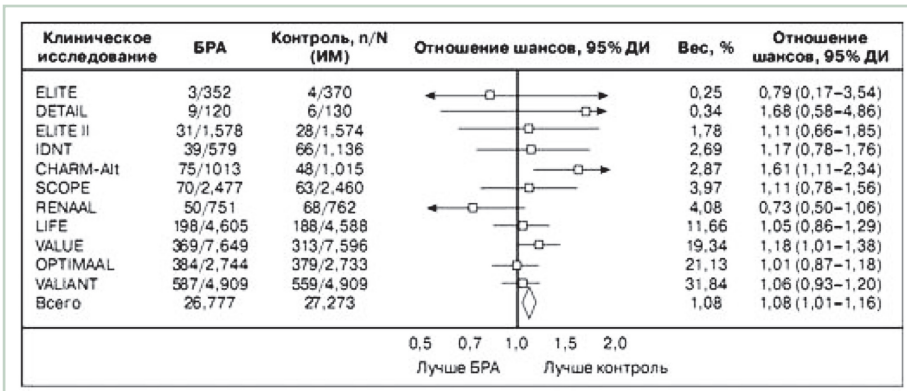


Рис. 2. Результаты мета-анализа М.Н. Strauss и А.С. Hall, включавшего 11 клинических исследований, свидетельствующих, что БРА повышают риск развития инфаркта миокарда [30]

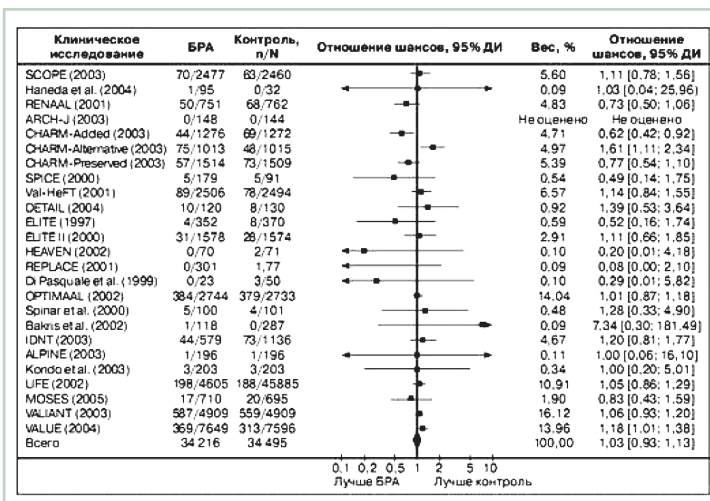


Рис. 3. Результаты систематического обзора, свидетельствующие о том, что БРА не повышают риск развития инфаркта миокарда

В двух крупных исследованиях у больных после перенесенного ОИМ (OPTIMAAL – сравнение каптоприла и лозартана; VALIANT – сравнение каптоприла и валсартана) проводилось наблюдение в плане развития повторного ОИМ и не было получено данных об увеличении числа ОИМ при сравнении БРА с ИАПФ [1].

Более убедительными оказались результаты крупного мета-анализа R. Tsuyuki [31] по сравнению эффективности терапии сартанами против любой стратегии, в который было включено в 2 раза больше пациентов (n=68 711). Проведенный анализ показал отсутствие влияния сартанов на риски развития ОИМ по сравнению с контролем (OR 1,03; 95% ДИ 0,93–1,13). Была доказана безопасность применения сартанов при любой сердечно-сосудистой патологии и ОИМ [9] (рис. 3).

В подтверждение этого в 2008 г. закончилось исследование ONTARGET, по результатам которого достоверных различий по частоте формирования фатального и нефатального инфаркта миокарда в группе БРА и ИАПФ не выявлено: телмисартан – 5,2%, рамиприл – 4,8% случаев (OR 1,07; 95% ДИ 0,94–1,22) [10].

## Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II на прогноз больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

У пациентов высокого риска проводились следующие исследования: исследование AIRE (применение рамиприла по сравнению с плацебо), исследование ONTARGET (по сравнению рамиприла, телмисартана или их комбинации), KYOTO HEART и JIKEI Heart Study (БРА по сравнению с любой терапией, не включающей данную фармакологическую группу по влиянию на прогноз) [3], TRANSCEND (изучение кардиопротекторного эффекта телмисартана у пациентов с переносимостью ИАПФ на фоне стандартной терапии) [8].

Была проведена оценка влияния на первичные конечные точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, инсульта или госпитализации по поводу сердечной недостаточности).

В исследовании ONTARGET результат комбинированной терапии рамиприла с телмисартаном не был более эффективным, чем при применении одного рамиприла. Телмисартан обладает лучшей переносимостью, чем рамиприл, у больных высокого кардиоваскулярного риска; кроме того, частота возникновения побочных действий – кашель и ангионевротичес-

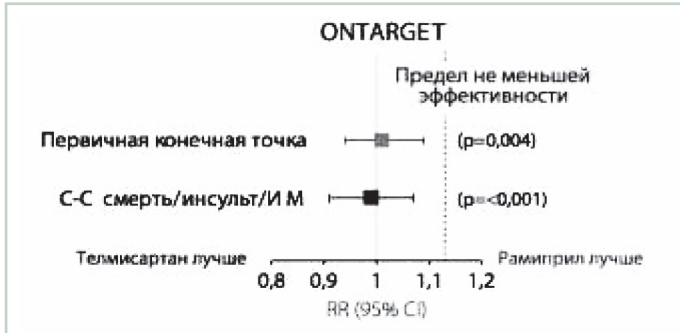


Рис. 4. Результаты исследования ONTARGET (PubMed, Hypertens. – 2009.07. – Vol. 27 (5). – S23–29)

кого отека – была значительно ниже в группе телмисартана. Телмисартан обеспечивает более высокую эффективность по сравнению с рамиприлом, лучшую переносимость с меньшей частотой побочных эффектов, а главное – различий по влиянию на конечные точки выявлено не было (рис. 4).

Параллельно исследованию ONTARGET проходило исследование TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-intolerant subjects with cardiovascular disease), в котором изучался кардиопротекторный эффект телмисартана у пациентов с непереносимостью ИАПФ на фоне стандартной терапии [13]. В нем было достигнуто снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта на 13% по сравнению с плацебо. Эти же конечные точки были определены в качестве первичных в исследовании HOPE [13].

В исследовании JIKEI Heart Study [11] изучалась эффективность валсартана среди японской популяции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высоким риском сердечно-сосудистых

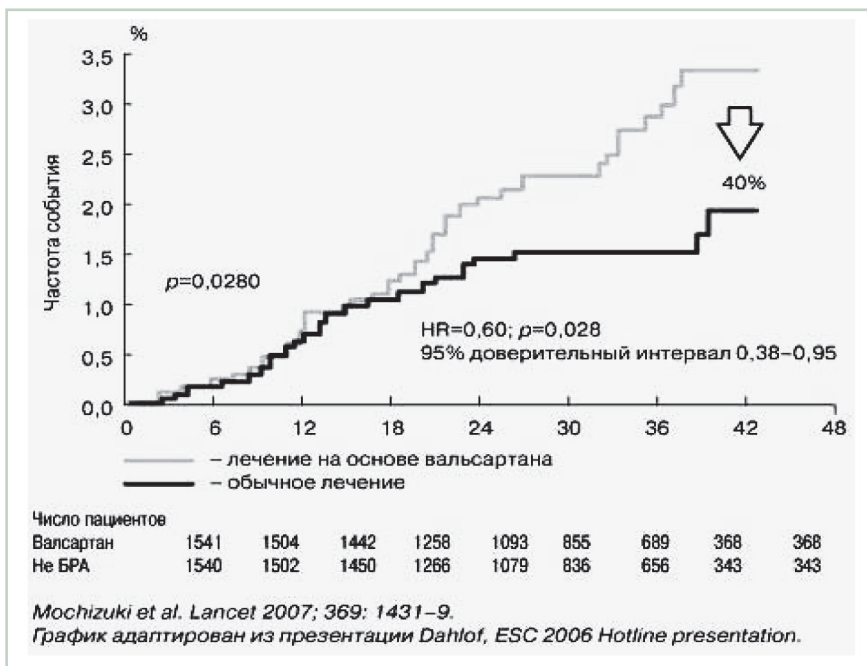


Рис. 5. Исследование JIKEI HEART: снижение риска неблагоприятных событий в группе больных, получавших валсартан [11]

осложнений (ССО). В исследование был включен 3081 пациент в возрасте 20–79 лет, получавшие стандартную антигипертензивную терапию (кроме БРА) по поводу АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности или комбинации этих заболеваний. При этом 67% пациентов получали антагонисты кальция (АК), 35% – ИАПФ, 32% – блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, 10% – диуретик. Промежуточные результаты были настолько убедительны, что исследование было прекращено досрочно (как и исследование ACCOMPLISH) [11]. Было доказано преимущество терапии с добавлением валсартана по сравнению с контрольной группой: добавление валсартана на 39% уменьшило частоту возникновения первичной конечной точки (ОР 0,61; 95% ДИ 0,47–0,79;  $p=0,0002$ ), частоту инсульта (ОР 0,60; 95% ДИ 0,38–0,95;  $p=0,028$ ), стабильной стенокардии (ОР 0,35; 95% ДИ 0,20–0,58;  $p=0,0001$ ) и хронической сердечной недостаточности (ОР 0,53; 95% ДИ 0,31–0,94;  $p=0,0293$ ). Между группами не было выявлено значимых различий по уровню АД [11] (рис. 5).

Основной задачей исследования KYOTO HEART [3] была оценка влияния валсартана при добавлении его к стандартному лечению АГ в группах высокого риска на заболеваемость и смертность. Валсартан назначали в дозе 80 мг 1 раз в сутки, при необходимости через 4 недели дозу увеличивали в 2 раза. В группе стандартной терапии пациентам назначали любые антигипертензивные препараты (кроме ИАПФ и БРА) [3].

В группе валсартана отмечено уменьшение частоты возникновения первичной точки на 45% по сравнению с группой стандартной терапии (ОР 0,55; 95% ДИ 0,42–0,72;  $p<0,00001$ ). Отмечено снижение частоты инсультов и стенокардии напряжения и не было выявлено существенной разницы в контроле АД [3] (рис. 6).

В обоих исследованиях – JIKEI и KYOTO HEART – добавление валсартана к АК более чем в половине случаев приводило к значительному уменьшению частоты стенокардии напряжения. Это можно объяснить способностью валсартана усиливать антиангинальные свойства АК [6, 11].

## Органопротекторное действие блокаторов рецепторов ангиотензина II

По мере изучения и накопления клинического опыта стало понятно, что наиболее привлекательными эффектами БАР являются не только низкая частота побочных эффектов, сопоставимая с плацебо, но и удобство применения, максимальная защита органов-мишеней (органопротекторное действие), улучшение выживаемости, в первую очередь – у пациентов с АГ и высоким риском развития осложнений (выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка – ГЛЖ, нарушения почечной функции, сахарного диабета – СД, сердечной недостаточности, цереброваскулярных поражений) [7].

В исследовании MARVAL (the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) при участии



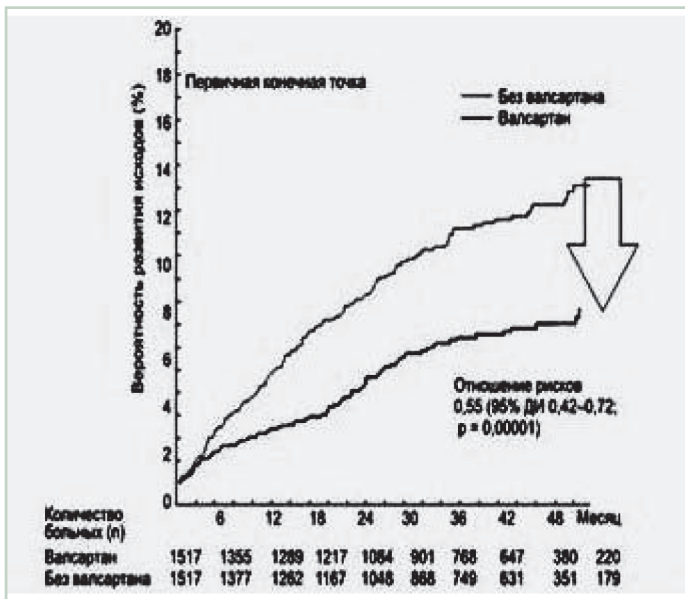


Рис. 6. Результаты исследования KYOTO HEART [3]

332 больных СД 2-го типа и микроальбуминурией на протяжении 24 недель изучалось влияние валсартана в дозе 80 мг по сравнению с амлодипином в дозе 5 мг на величину экскреции белка с мочой [11]. В конце исследования у пациентов, принимавших валсартан, наблюдали достоверно большее (на 44%) снижение экскреции белка с мочой, чем у пациентов, получавших терапию амлодипином (8%). Этот эффект валсартана не был зависимым от АД, так как уровень снижения АД в обеих группах был одинаковым [8].

Частота возникновения случаев СД 2-го типа среди больных, получавших лечение на основе лозартана, была значительно меньше, чем среди получавших лечение на основе атенолола (исследование LIFE) [3, 12].

Также в исследовании VALUE [12] риск развития новых случаев СД у больных в группе БАП по сравнению с группой АК оказался достоверно меньше.

Результаты исследований CASE-J и HJ-CREATE [10] подтверждают снижение частоты развития новых случаев СД у больных с ИБС и высоким риском развития ССО при использовании терапии, основанной на приеме кандесартана, по сравнению с приемом амлодипина [15].

Согласно результатам исследования TRENDY, в котором участвовали больные СД 2-го типа и АГ с микроальбуминурией, при сравнении влияния телмисартана (80 мг в сутки) и рамиприла (10 мг в сутки) на дисфункцию эндотелия почечных сосудов, через 9 недель терапии плазменный кровоток в большей степени улучшился в группе телмисартана. В этой же группе наблюдалось более выраженное снижение сопротивления сосудов почек [13].

Огромный по выборке больных мета-анализ 2007 года показал, что связь приема антигипертензивных препаратов с риском развития СД наиболее низкая для БРА и ИАПФ, далее – АК, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов и диуретики (22 клинических исследования с включением более 160 тысяч больных) [13].

Целью исследования DETAIL было сравнить эффекты телмисартана (80 мг в сутки) и ИАПФ эналаприла (20 мг в сутки) при лечении больных с микро- и макроальбуминурией. Наблюдение в течение 59 месяцев продемонстрировало сопоставимую эффективность в замедлении снижения скорости клубочковой фильтрации в группе телмисартана и эналаприла. В группе телмисартана в 2 раза реже возникали неблагоприятные побочные эффекты [13].

Как показали результаты изучения телмисартана (40 мг и 80 мг в сутки) по сравнению с плацебо в отношении отдаления сроков перехода микроальбуминурии в протеинурию (INNOVATION), эффективность телмисартана имеет дозозависимый характер. При приеме препарата в дозе 80 мг в сутки у наименьшего количества пациентов произошел переход микроальбуминурии в протеинурию (Makino et al., 2007). У пациентов, принимавших телмисартан в дозе 80 мг и 40 мг в сутки, в 20% и 10% случаев соответственно наблюдалась ремиссия микроальбуминурии вплоть до возвращения к нормальным показателям содержания белка в моче [14].

В исследовании LIFE [12] была продемонстрирована высокая эффективность БРА для первичной профилактики инсульта у больных АГ. В других исследованиях (SCOPE, MOSES) было показано, что БРА могут снижать риск развития повторных церебральных событий [13].

## Антиаритмическое действие блокаторов рецепторов ангиотензина II

Фибрилляция предсердий (ФП) – прогностически неблагоприятный признак у пациентов с ИБС и гипертрофией миокарда, который повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода [22]. В исследованиях LIFE [20], VALUE [21], Val-HeFT [18], CHARM [18] было обнаружено статистически значимое снижение частоты возникновения новых случаев ФП при назначении БРА (валсартан, кандесартан). В то время как в исследованиях CAPP, STOP-2, HOPE и TRANSCEND достоверных отличий в частоте появления новых случаев ФП при приеме ИАПФ или БРА выявлено не было [22].

Эффективность БРА для проведения вторичной профилактики ФП у больных ХСН была оценена в исследованиях SOLVD, CHARM и Val-HeFT [18, 23, 24]. Результаты исследований CHARM и Val-HeFT доказали значительное уменьшение числа новых случаев ФП при лечении кандесартаном и валсартаном [23, 18]. В исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) оценивали эффективность лечения эналаприлом больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Через 3 года наблюдения число новых случаев ФП у больных, получавших эналаприл, было более чем в 4 раза ниже по сравнению с группой плацебо [24].

Результаты данных исследований ИАПФ и БРА у пациентов с ХСН показали снижение относительного риска новых случаев ФП примерно на 44%, что позволяет рекомендовать использовать их для превентивного лечения и первичной профилактики ФП [22].

## Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II при хронической сердечной недостаточности

Согласно существующим рекомендациям по лечению ХСН наряду с сердечными гликозидами, диуретиками, блокаторами

$\beta$ -адренорецепторов включены средства, влияющие на РААС, – ингибиторы АПФ и БРА. На сегодня известно, что при длительном течении ХСН происходит частичное изменение пути превращения ангиотензина I в ангиотензин II: из системного (при помощи АПФ) в химазный (проходящий непосредственно в тканях), в связи с чем предпочтительно применение БРА [22].

В исследование Val-HeFT было включено 5010 больных ХСН II, III и IV функционального класса (ФК) по NYHA [18, 19]. К проводимой терапии, включая ИАПФ, у 93% больных был добавлен или валсартан (40–80 мг с последующим повышением дозы до 160 мг 2 раза в сутки), или плацебо. Добавление валсартана привело к снижению на 13,2% ( $p=0,009$ ) риска развития первичной комбинированной конечной точки (смертность и сердечно-сосудистая заболеваемость), в основном – за счет снижения количества госпитализаций с диагнозом сердечная недостаточность [22].

В исследовании CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) было наглядно продемонстрировано, что кандесартан у больных ХСН значительно снизил риск развития смерти от всех причин на 10% ( $p=0,032$ ), а смерти от сердечно-сосудистых причин – на 13% ( $p=0,006$ ) [32].

В исследовании HEAAL (2009 год) было включено 3846 пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  и II–IV ФК по NYHA и изучалась частота возникновения первичной конечной точки (смерть от всех причин или госпитализация по причине сердечной недостаточности) у пациентов, принимавших лозартан в дозе 150 мг ( $n=1921$ ) и 50 мг ( $n=1913$ ). Прием лозартана в дозе 150 мг в сутки снижал частоту смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с ХСН, со сниженной ФВ ЛЖ и непереносимостью ИАПФ по сравнению с лозартаном в дозе 50 мг в сутки [33].

В рекомендациях Ассоциации кардиологов Украины по ведению пациентов с ХСН оставлены только два препарата группы БРА для лечения ХСН – кандесартан и валсартан. В Российские рекомендации по ведению пациентов с ХСН, а также АНА/АСС включен лозартан в дозе до 150 мг в сутки.

## Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II на эректильную дисфункцию

Причастность ангиотензина II к регулированию эректильной функции показана в работах Kifor и соавторов [16]. В экспериментальных работах доказано наличие ангиотензина II в эндотелиальных клетках сосудов кавернозного тела (где его концентрация в 200 раз выше, чем в плазме крови, и в 10 раз выше, чем в аортальных и брыжеечных сосудах). Ангиотензин II участвует в регуляции тонуса (стимулирует сокращение) гладкомышечных клеток кавернозного тела и способствует возникновению эрекции [16].

По данным R. Shiri и соавторов (2007), риск возникновения эректильной дисфункции (ЭД) не ассоциируется с приемом селективных блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, ИАПФ, с гипопидемической терапией [15].

Что касается БРА, на фоне приема валсартана отмечена тенденция к повышению сексуальной активности мужчин (исследование R. Fogari et al., 1999). В исследовании участвовали 94 мужчины в возрасте 40–49 лет со впервые выявленной АГ, ранее не лечившиеся. Через месяц на фоне приеме валсартана число

половых актов в неделю снизилось с 2,1 до 1,6, но по истечении 16 недель показатель сексуальной активности составил 2,7 [17].

В другом исследовании пациенты, у которых была диагностирована ЭД (согласно данным интернационального анкетного опросника с определением Международного индекса способности к эрекции) получали валсартан 80–160 мг в сутки, результаты были сопоставлены с группой пациентов, не принимающих антигипертензивную терапию. АД снизилось со 158/94 до 136/82 мм рт.ст. в течение 6 месяцев ( $p<0,001$ ). Терапия валсартаном заметно снижала ЭД в этих группах с 53% до 45% ( $p<0,0001$ ). Авторы исследования предполагают, что валсартан улучшает сексуальную функцию у мужчин [16].

Аналогичные данные относительно лозартана получены J. Саго и соавторами (2001) [16]. До начала лечения ЭД отмечалась у 75,3% пациентов. Через 12 недель лечения лозартаном частота полового удовлетворения у пациентов с ЭД повысилась с 7,3% до 58,1% ( $p<0,001$ ). Улучшение других показателей половой функции (либидо, эякуляция, оргазм) произошло в 24,7% случаев. Динамика сексуальной функции и улучшение качества жизни не зависели от возраста, семейного положения, уровня АД и продолжительности гипотензивной терапии. В группе контроля (без ЭД) назначение лозартана не привело к изменениям эректильной функции, полового удовлетворения, сексуальной активности и качества жизни ( $p>0,05$ ) [34].

## Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II на прогрессирование фиброза печени

Существует предположение о том, что ангиотензин II запускает активацию и дифференцировку звездчатых клеток печени в миофибробласты [35], а также способствует сокращению и пролиферации миофибробластов, запускает высвобождение провоспалительных цитокинов [35].

Антифибротический эффект ИАПФ и БРА продемонстрирован в исследованиях на животных моделях [35]. Есть данные экспериментального исследования у пациентов с фиброзом печени и хроническим гепатитом С, в котором оценивали эффект терапии лозартаном в течение 6 месяцев. Полученные результаты свидетельствуют о снижении степени фиброза в группе принимавших лозартан по сравнению с плацебо [35]. В другом исследовании с участием 30 пациентов с хроническим гепатитом С и умеренным фиброзом в группе принимавшей лозартан (50 мг в сутки) в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой (600 мг в сутки) выявлено снижение маркеров фиброза печени по сравнению с группой контроля. Контрольная группа получала только урсодезоксихолевую кислоту [35]. Однако значительных изменений по шкале оценки фиброза в обеих группах не выявлено.

## Риск развития онкопатологии при применении блокаторов рецепторов ангиотензина II

Первая информация о связи применения БРА и риска возникновения онкопатологии появилась при публикации результатов исследова-

дования CHARM-Overall, в котором проводилось сравнение действия кандесартана с плацебо и выявлено повышение риска развития онкопатологии и смертности в группе кандесартана [29].

Также в журнале *Lancet Oncology* был опубликован мета-анализ 5 исследований (с участием 62 тысяч пациентов) с применением телмисартана, в которых было продемонстрировано повышение риска возникновения рака на 10% [29].

При детальном анализе некоторых исследований полученные данные – неоднозначны. Например, в исследовании ONTARGET принимало участие 17 тысяч человек, и при сравнении комбинированного приема телмисартана с рамиприлом случаев возникновения онкопатологии было меньше в группе монотерапии телмисартаном и рамиприлом. Исследование PROFFES показало, что количество случаев рака в группе телмисартана при сравнении с плацебо было одинаковым (участвовало 20 тысяч пациентов) [29].

С другой стороны, по результатам исследования VALUE выявлено меньшее количество случаев возникновения рака в группе валсартана по сравнению с амлодипином [29].

Были опубликованы результаты экспериментальных исследований, показавшие, что блокада РААС может замедлять развитие опухоли (причем более выраженный эффект был у группы БРА, чем ИАПФ) [29].

Американские эксперты The Food and Drug Administration (FDA) в июле 2010 года сообщили о своем намерении провести обзор безопасности БРА после опубликованного мета-анализа клинических испытаний [25].

Для этого экспертами FDA был проведен мета-анализ 31 клинического исследования с участием 156 тысяч пациентов, в которых сравнивались группы принимавших БРА и не принимавших БРА. Учитывая анализ всех имеющихся данных, FDA пришло к выводу об отсутствии повышенного риска возникновения рака, в частности, рака молочной железы, рака легкого или рака предстательной железы у пациентов, получавших БРА [25].

Результаты трех недавно опубликованных исследований – «Антигипертензивные препараты и риск возникновения рака» [26], «Эффекты телмисартана, ирбесартана, валсартана, кандесартана и лозартана и рак в 15 исследованиях» [27], «Использование блокаторов ангиотензиновых рецепторов и риск возникновения рака» [28] – также не подтверждают наличия повышенного риска развития рака, связанного с применением БРА [25].

## Выводы

Применение БРА у пациентов с ИБС и высоким кардиоваскулярным риском обеспечивает достижение целевого уровня АД, снижение риска сердечно-сосудистых, церебральных (в том числе повторных инсультов) и почечных осложнений, а также улучшение прогноза.

## Литература

1. Гордон Макиннес, Шестакова М.В. Эффективное снижение высокого сердечно-сосудистого риска: взгляд кардиолога и эндокринолога // *Здоровье Украины*. – 2008. – № 21/1. – С. 26–27.
2. Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A. et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 48, №1. – P. 16–29.

3. Sawada T., Yamada H., Dahlof B., Matsubara H.; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2461–2469.
4. Mascioli S.R., Grimm R.H. Jr., Neaton J.D. et al. Characteristics of participants at baseline in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 66. – P. 32C–35C.
5. Shiri R., Koskimaki J., Hakkinen J. et al. Cardiovascular Drug Use and the Incidence of Erectile Dysfunction // *Int. J. Impot. Res.* – 2007. – Vol. 19 (2). – P. 208–212.
6. Fogari R., Zoppi A., Corradi L. et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study // *Am. J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 11. – P. 1244–1247.
7. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
8. Фомин И.В. Сартаны или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при ишемической болезни: что лучше? // *Consilium Medicum*. – 2010. – Т. 12, №10.
9. Савустьяненко А.В. Инфарктного парадокса сартанов не существует // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – №3 (5). – С. 45–48.
10. Kasanuki H., Hagiwara N., Hosoda S. et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE) // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 1093. – P. 101.
11. Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M. et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study) a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 1431–1439.
12. Dahlof 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 randomized trial against atenolol // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
13. Карпов Ю.А. Позиция сартанов в лечении АГ на основе доказательств по результатам клинических исследований // *Кардиология*. – 2011. – №26. – P. 1614.
14. Yusuf S., Diener H.-C., Sacco R.L. et al. for the PROFESS study group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1225–1237.
15. Matchar D.B., McCrory D.C. et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension // *Annals of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 148, №1. – P. 16–29.
16. Долженко М.Н. Мужское здоровье после инфаркта миокарда: выбор оптимальной терапии // *Новости медицины и фармации*. – *Кардиология*. – 2009. – Vol. 305. – P. 16–18.
17. Bohlen J.G., Held J.P., Sanderson M.O., Patterson R.P. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities // *Arch. Intern. Med.* – 1984. – Vol. 144. – P. 1745–1748.
18. 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. – Vol. 149. – P. 548–557.
19. Wong M., Staszewsky L., Latini R. et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 970–975.
20. 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. – Vol. 45. – P. 712–719.
21. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 403–411.
22. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе фибрилляции предсердий // *Кардиология*. – 2011. – №26.
23. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. 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 // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 152. – P. 86–92.
24. Verme E., Tardif J.C., Bourassa M.G. et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2926–2931.
25. FDA Drug Safety Communication: No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs – Angiotensin Receptor Blockers (ARBs). – Режим доступа до статті: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm>.

Полный список литературы, включающий 35 пунктов, находится в редакции