

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении артериальной гипертензии: существующие доказательства и перспективы

С.Г. Канорский

Кафедра терапии №2 ФПК и ППС ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России

Главной предотвратимой причиной преждевременной смерти в развитых странах мира является артериальная гипертензия (АГ). Улучшение прогноза, в частности снижение смертности, является конечной целью антигипертензивной терапии (АГТ). Поэтому в действующих рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертонии/Всероссийского научного общества кардиологов [1] и новых рекомендациях Европейского общества по изучению гипертонии (ЕОГ)/Европейского общества кардиологов (ЕОК) [2] предпочтение отдается пяти классам антигипертензивных препаратов, которые вместе со снижением артериального давления (АД) способны уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II, антагонисты кальция, диуретики и β -адреноблокаторы.

Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является одним из главных патогенетических механизмов АГ и, соответственно, мишенью АГТ. С целью ингибирования РААС у больных АГ более 30 лет применяют ИАПФ, с середины 1990-х годов – БРА II, в течение нескольких лет – прямой ингибитор ренина [3]. Ряд исследований отдельных ингибиторов РААС у больных АГ не обладал достаточной статистической мощностью для определения их влияния на смертность.

ИАПФ и БРА II: данные метаанализов

Недавние метаанализы рандомизированных контролируемых исследований ИАПФ и БРА II выявили существенные различия влияния такой АГТ на общую (ОС) и сердечно-сосудистую смертность (ССС) пациентов. В наиболее крупном из них объединены результаты 158 998 наблюдений из 20 исследований с оценкой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4]. В каждом включенном проекте минимум 2/3 пациентов имели диагноз АГ и были рандомизированы для лечения ингибиторами РААС ($n=71\,401$) или иной терапии ($n=87\,597$) – контроль. Прием ингибиторов РААС сопровождался снижением ОС на 5% ($p=0,032$) и уменьшением ССС на 7% ($p=0,018$). Наблюдаемый эффект лечения полностью обеспечивался ИАПФ, которые снижали смертность от всех причин на 10% ($p=0,004$), тогда как прием БРА II не влиял на смертность ($p=0,683$). Различия в действии ИАПФ и БРА II на ОС оказались статистически значимым ($p=0,036$ для гетерогенности). Подобным образом терапия ингибиторами РААС в целом также значительно снижала ССС на 7% ($p=0,018$). При этом БРА II не влияли на ССС ($p=0,14$), а применение ИАПФ сопровождалось отчетливой тенденцией к снижению этого показателя на 12% ($p=0,051$).

Ранее о различии между ИАПФ и БРА II во влиянии на смертность сообщили M.Strauss и A.Hall [5]. В метаана-

лизе 11 рандомизированных контролируемых исследований у 55 050 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), БРА II в сравнении с активной терапией или плацебо повышали риск развития ИМ на 8% ($p=0,03$) и не влияли на ОС ($p=0,80$). Параллельно у 150 943 подобных пациентов в 42 исследованиях ИАПФ снижали смертность от всех причин на 9%, ССС – на 12% и риск ИМ – на 14% при сравнении с плацебо или активным лечением, включая БРА II (все $p<0,001$).

В дальнейшем S.Bangalore и соавт. [6] в систематическом обзоре 37 исследований БРА II, включавшем 147 020 пациентов с АГ, сердечной недостаточностью (СН), инсультом, ИМ, ишемической болезнью сердца (ИБС) или впервые выявленным сахарным диабетом (СД), снова отмечали отсутствие снижения ОС ($p=0,75$) и ССС ($p=0,73$) по сравнению с контрольной группой.

Наконец, метаанализ G.Savarese и соавт. [7] объединил результаты 26 рандомизированных исследований, сравнивавших ИАПФ или БРА II с плацебо у 108 212 пациентов с высоким риском осложнений, но без СН. И в этот раз только ИАПФ снижали ОС на 9% ($p=0,008$).

Общепринято, что ИАПФ и БРА II объединяют несколько клинических эффектов: снижение АД и риска инсульта, уменьшение симптомов хронической СН. В последние годы отмечается сближение показаний для этих двух классов препаратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. При этом имеется немного рандомизированных сравнительных исследований по этой проблеме у больных с повышенным АД. Более того, необходимо признать, что ИАПФ и БРА II сходны лишь на первый взгляд.

Различия в механизме действия

ИАПФ подавляют превращение ангиотензина (АТ) I в АТ II – мощный вазоконстриктор, оказывающий в высокой концентрации многочисленные негативные эффекты: увеличение окислительного стресса и снижение биодоступности оксида азота с активацией апоптоза эндотелия, ремоделирование сосудов, повышение артериальной жесткости, ускорение развития атеросклероза [8]. АТ II является ключевым медиатором поражения органов-мишеней (ПОМ) при АГ. В сердце он вызывает гипертрофию миокарда, сужение коронарных артерий и удлинение интервала QT, в головном мозге – повышение активности симпатической нервной системы, воспаление и ухудшение мозгового кровообращения, в почках – увеличение продукции ренина, нефропатию, альбуминурию и фиброз. АТ II также повышает секрецию альдостерона, что увеличивает реабсорбцию натрия, задержку воды, повышает объем циркулирующей крови и АД. ПОМ может привести к развитию ИМ, инсульта, СН и почечной недостаточности.

Угнетение образования АТ II с помощью ИАПФ способствует улучшению функции эндотелия, снижению уровней маркеров воспаления и тромбообразования, замедлению атерогенеза [8].

Хотя ИАПФ уменьшают образование АТ II, с течением времени его концентрация и уровень альдостерона повышаются вследствие образования через иные механизмы (химазный путь и др.) [9]. Важной особенностью действия ИАПФ являются торможение распада и повышение уровня брадикинина (механизм возникновения сухого кашля у некоторых больных), который угнетает РААС, способствует освобождению оксида азота и дилатации артерий, снижает АД и оказывает кардиопротективный эффект, предотвращает апоптоз [10].

БРА II также ослабляют отрицательные сердечно-сосудистые эффекты АТ II, но это происходит вследствие селективной блокады рецепторов АТ 1-го типа (АТ₁-рецепторов) [11]. В результате уменьшаются вазоконстрикция, симпатическая стимуляция, окислительный стресс, высвобождение воспалительных факторов и альдостерона. Преимуществом БРА II является не ослабевающее со временем предупреждение действия АТ II на АТ₁-рецепторы. Между тем селективность блокады АТ₁-рецепторов может иметь негативные последствия, поскольку приводит к компенсаторному увеличению образования АТ II, но не препятствует его действию на другие рецепторы (АТ₂, АТ₃ и АТ₄), что приводит к разнонаправленным клиническим эффектам. Активация АТ₂-рецепторов способна приводить к дестабилизации атеросклеротической бляшки, индуцированной матриксной металлопротеиназой-1, и разрыву покрышки бляшки с образованием тромба [5]. Стимуляция АТ₂-рецепторов также способствует гипертрофии, усилению воспаления и апоптоза, повышению концентрации альдостерона [12], но также вазодилатации и уменьшению пролиферации. Эффект стимуляции АТ₃-рецепторов во многом неясен. Известно, что активация АТ₄-рецепторов ведет к тромбозу [11]. *Совокупность этих процессов с трудно прогнозируемым итогом помогает объяснить различия в действии ИАПФ и БРА II на ОС и ССС.*

ИАПФ и БРА: данные рандомизированных клинических исследований

В двух рандомизированных контролируемых проектах проспективно сопоставляли ИАПФ и БРА II рамиприл и телмисартан – в крупнейшем проекте ONTARGET (у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском) [13], – а также эналаприл и телмисартан – в небольшом DETAIL (у больных с диабетической нефропатией) [14]. Основные результаты сравнивавшейся (реально комбинированной) терапии не различались, хотя средний уровень систолического АД (САД) в группах приема телмисартана оказался на 4,0 и 1,0 мм рт. ст. ниже, чем при лечении рамиприлом или эналаприлом соответственно. Необходимо отметить, что в каждом из двух случаев длительно действующий БРА II противопоставлялся короткодействующим ИАПФ, назначавшимся 1 раз в день утром.

Не только в ONTARGET и DETAIL, но и в других исследованиях значительное снижение АД с помощью БРА II не приводило к уменьшению риска ССО и смертности. Так, различие САД в 4,0 мм рт. ст. в TRANSCEND [15] и в 3,8 мм рт. ст. в PROFESS [16] не позволяло телмисартану улучшить прогноз пациентов с АГ по сравнению с плацебо. В нескольких метаанализах также показано, что снижение АД с помощью БРА II независимо от препарата сравнения не уменьшало риск развития ИМ [17–19]. Напротив, по данным метаанализа 26 рандомизированных контролируемых исследований с участием 146 838 пациентов с АГ [20], при исключении влияния снижения АД ИАПФ уменьшали риск развития ИБС на 9%, а БРА II повышали его на 8%, и различие между двумя классами препаратов оказалось достоверным ($p=0,002$).

Эти данные требуют анализа различий эффектов ИАПФ и БРА II, не зависящих от снижения АД, таких как

уменьшение окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, улучшение метаболизма глюкозы, влияние на атеросклеротическую бляшку [10]. Также необходимо понимание особенностей действия ИАПФ и БРА II на РААС, что в итоге может объяснить различия их влияния на смертность.

Усилия ряда фармацевтических компаний, активная промоционная деятельность нацелены на преимущественное назначение врачами БРА II вместо ИАПФ. Однако крупные клинические исследования, предназначенные для демонстрации протективных эффектов БРА II (в основном в сравнении с плацебо в дополнение к обычному лечению), не смогли показать дополнительную сердечно-сосудистую защиту и выявили более тяжелое поражение почек.

Исследование LIFE – единственный крупный проект, который установил превосходство БРА II над другой АГТ в профилактике ССО у пациентов с АГ или высоким сердечно-сосудистым риском [21]. Тем не менее его выводы малоубедительны, поскольку атенолол является недостаточно эффективным препаратом сравнения [22] и пациенты в группе лозартана чаще получали диуретики [23]. Ретроспективно полученные данные о снижении риска возникновения фибрилляции предсердий в группе лечения лозартаном [24] не удалось подтвердить в четырех специально организованных проспективных исследованиях БРА II – GISSI-AF [25], ACTIVE I [26], ANTIPAF [27] и J-RHYTHM II [28].

Данные одного из метаанализов [6] о том, что БРА II не увеличивают риск развития ИМ по сравнению с плацебо, предлагается рассматривать в качестве преимущества класса препаратов, претендующего на роль предотвращающего ССО.

В современных клинических исследованиях, оценивающих сердечно-сосудистые исходы, неэтично сравнивать антигипертензивные препараты с плацебо, так как вся или большая часть их эффективности является производным от снижения АД [2]. С использованием БРА II такие исследования продолжали проводить, но они не приносили желаемых результатов.

В проекте SCOPE у 4964 пожилых пациентов суммарная частота случаев ССС, нефатального инсульта и нефатального ИМ составляла 26,7 на 1 тыс. пациенто-лет у получавших кандесартан и 30,0 на 1 тыс. пациенто-лет у принимавших плацебо ($p=0,19$) [29].

В исследовании TRANSCEND включили 5926 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД с ПОМ, которые не переносили ИАПФ, ССС, ИМ, инсульт или госпитализация по поводу СН регистрировались в 15,7% случаев при лечении телмисартаном по сравнению с 17% в группе плацебо ($p=0,22$) [16].

Телмисартан сравнивался с плацебо в исследовании вторичной профилактики инсульта PROFESS, в котором участвовали 20 332 пациента. Повторный инсульт развивался в 8,7% случаев в группе телмисартана и в 9,2% – плацебо ($p=0,23$) [15].

В исследовании NAVIGATOR изучали эффективность валсартана для предотвращения разных сердечно-сосудистых исходов и СД у 9306 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска. Частота основных сердечно-сосудистых событий оказалась одинаковой у пациентов, получавших валсартан или плацебо, – по 8,1% ($p=0,85$) [30].

В исследовании ACTIVE I суммарная частота инсульта, ИМ или смерти от сосудистых причин также была равной (по 5,4%; $p=0,85$) у 9016 пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших ирбесартан или плацебо [26].

Медицинская общественность обычно с оптимизмом встречает новые лекарственные препараты, тем более относящиеся к наиболее популярным классам. Олмесартан – одно из таких новшеств. В рандомизи-

рованном двойном слепом исследовании ROADMAP участвовали 4447 пациентов с СД типа 2, в дополнение к стандартной терапии получавшие олмесартан в дозе 40 мг 1 раз в день или плацебо в течение в среднем 3,2 года [31]. В группе лечения БРА II офисное АД поддерживалось на 3,1/1,9 мм рт. ст. ниже, а время до первого появления микроальбуминурии (первичная конечная точка) увеличивалось на 23% ($p=0,01$). Неожиданно большее число фатальных сердечно-сосудистых событий зарегистрировано в группе олмесартана (15 vs 3 на плацебо; $p=0,01$), что вызвало естественную озабоченность, но не исключало случайность. В этой связи представляли интерес результаты исследования ORIENT, в котором 577 больных СД типа 2 с явной протеинурией после рандомизации дополнительно получали олмесартан (10–40 мг/сут) или плацебо в среднем 3,2 года. Несмотря на значительное снижение АД и уменьшение протеинурии, ССС снова была выше в группе олмесартана (10 vs 3 в группе плацебо; $p=0,09$) [32]. Этот пример наглядно демонстрирует возможность несоответствия между позитивным результатом лечения в отношении важной суррогатной конечной точки и негативным влиянием на смертность.

Вызывает беспокойство и сообщение о редком, но тяжелом побочном эффекте олмесартана – энтеропатии типа спру, обусловленной, по данным гистологического исследования, воспалением и атрофией ворсинок кишечника. Стойкая диарея сопровождалась снижением массы тела в среднем на 18 (от 2,5 до 57) кг, в 2/3 случаев требовала госпитализации и проходила только после отмены олмесартана [33]. По требованию Food and Drug Administration США этот неблагоприятный эффект внесен в инструкцию к препарату.

В течение нескольких лет ярким примером эффективности БРА II служили результаты двух японских исследований валсартана. В Jikei Heart Study 3081 пациенту, получавшему обычное лечение АГ, ИБС, СН или сочетания этих заболеваний, назначали валсартан (40–160 мг в день) или другую терапию без БРА II. При равном АД в группах в течение в среднем 3,1 года наблюдалось значительное суммарное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в группе валсартана ($p=0,0002$) [34]. В Kyoto Heart Study 3031 пациент с неконтролируемой АГ был рандомизирован для дополнительного приема валсартана или другого лечения (не БРА II). В среднем 3,3 года АД строго поддерживалось на одном уровне в двух группах, но валсартан выраженно снижал общую частоту фатальных и нефатальных ССО ($p=0,00001$) [35]. Предполагали, что эти необычные результаты связаны с особой чувствительностью японцев к БРА II. Но затем появились обоснованные сомнения в их реальности [36]. Наконец, редакция «European Heart Journal» сообщила об исключении публикации 2009 г., не рекомендовала делать ссылки на статью Kyoto Heart Study [37] по причине преднамеренного искажения представленных в ней данных. А в 2013 г. «The Lancet», в свою очередь, сообщил об изъятии публикации Jikei Heart Study и не рекомендовал делать ссылки на данное исследование [38].

Заслуживают доверия результаты исследования VALUE, в котором не выявлено различий в суммарной частоте ССО у 15 245 пациентов с АГ, получавших валсартан или амлодипин ($p=0,49$). Частота смертельных и несмертельных ИМ (заранее определенная вторичная конечная точка) оказалась выше у пациентов, получавших валсартан ($p=0,02$) [39].

Оценка вклада отдельных представителей класса ИАПФ в снижение ОС и ССС больных АГ показала существенное влияние периндоприла на результаты метаанализа [4]. В исследованиях с использованием периндоприла наблюдалось наибольшее снижение смертности от всех причин (–13%; $p<0,001$). В трех крупных проектах при участии периндоприла (ASCOT-BPLA,

ADVANCE и HYVET), включавших 34 242 пациента с АГ, достигалось снижение ССС на 22% ($p<0,001$) [40–42], тогда как в четырех исследованиях других ИАПФ у 42 373 пациентов этого не отмечалось ($p=0,75$) [43–46].

Периндоприл отличается большой продолжительностью антигипертензивного действия (через 24 ч после приема сохраняется 75–100% пикового эффекта), выраженным снижением центрального давления в аорте, вариабельностью АД и его ночного уровня. Этому ИАПФ присуща высокая липофильность, обеспечивающая проникновение в ткани с длительным ингибированием локальных РААС. Периндоприл восстанавливает сниженный уровень брадикинина, что приводит к улучшению функции и уменьшению апоптоза эндотелия, неоваскуляризации, снижению артериальной жесткости и регрессии атеросклероза [47].

В новых Рекомендациях ЕОГ/ЕОК по лечению АГ [2] подтверждается известное положение о том, что монотерапия обеспечивает достижение целевого АД у меньшей доли пациентов с АГ, а большинство из них нуждаются в комбинации минимум двух антигипертензивных средств. Рациональное сочетание препаратов не только более эффективно снижает АД, но и вызывает меньше побочных эффектов. При недостижении целевого уровня АД на фоне применения двойной комбинации лекарственных средств их дозы могут быть увеличены [2].

Проведено лишь одно крупное рандомизированное исследование, с самого начала которого назначались двойные комбинации антигипертензивных препаратов, и одна из них превзошла другую во влиянии на прогноз, несмотря на сходное снижение АД. В проекте ACCOMPLISH у 11 506 больных АГ терапия бенazeприлом и амлодипином по сравнению с лечением бенazeприлом и гидрохлоротиазидом (ГХТ) сопровождалась снижением риска развития суммы осложнений (ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу стенокардии, реанимация при остановке сердца и коронарная реваскуляризация) на 20% ($p<0,001$) [48]. По мнению экспертов, этот неожиданный результат требует повторения, поскольку терапия, основанная на антагонисте кальция, никогда ранее не превосходила терапию, основанную на диуретике [2].

В двух хорошо известных исследованиях АГТ периндоприлом и индапамидом снижала ОС больных АГ: в ADVANCE у больных СД типа 2 – на 14% ($p=0,03$) [44] и в HYVET у пациентов старше 80 лет – на 21% ($p=0,02$) [42]. Недавно была изучена фиксированная полнотазовая комбинация периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг – Нолипрел А Би-форте.

В программе FALCO FORTÉ участвовали 2327 пациентов, получавших неэффективное лечение АГ (69%), плохо переносивших терапию (4%) или с впервые диагностированной АГ (27%). Части больных потребовалось применение наибольших доз периндоприла/индапамида (Нолипрел А Би-форте). Через 3 мес целевое АД достигалось в 87% случаев. Лечение хорошо переносилось и не вызывало существенных изменений лабораторных показателей, качество жизни значительно улучшалось [49].

В открытом наблюдательном проекте PICASSO фиксированная комбинация периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг назначалась 9257 пациентам с АГ, неэффективно леченной в повседневной медицинской практике. В течение 3 мес среднее АД снижалось со 159/93 до 132/80 мм рт. ст. ($p<0,001$), частота сердечных сокращений (ЧСС) – с 79 до 73 уд/мин ($p<0,001$). Целевое АД регистрировалось у 72,7% больных. Наблюдались позитивные изменения ряда метаболических показателей [51].

Крупное исследование Нолипрела А Би-форте ФОРТИССИМО проведено в России при участии 2120 больных с плохо контролируемой АГ. Через 3 мес АД в среднем снижалось со 171/99 до 130/80 мм рт. ст. (до

Выраженное снижение САД при переводе с недостаточно эффективной терапии на Нолипрел А Би-форте.

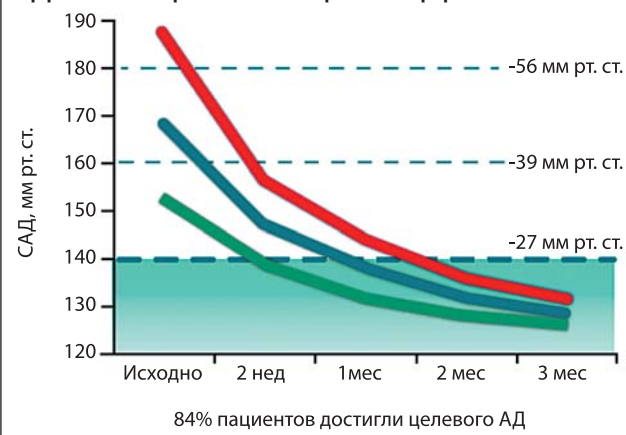


Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных с АГ

Показатель	Значение
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	57,8 $\pm$ 10,4
Мужчины/женщины, n	22/24
Индекс массы тела, kg/m^2 , $M \pm \sigma$	26,8 $\pm$ 4,9
Длительность АГ, годы, $M \pm \sigma$	12,6 $\pm$ 8,5
Активное курение, n (%)	10 (21,7)
Лечение при включении в исследование, n (%):	
эналаприл 10 мг + ГХТ 12,5 мг	25 (54,4)
валсартан 80 мг + ГХТ 12,5 мг	21 (45,6)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
СД типа 2	3 (6,5)

149/89 мм рт. ст. уже через 2 нед лечения) и достигало целевого уровня у 84% пациентов (см. рисунок). Отмечалось повышение приверженности больных лечению. Фиксированная комбинация периндоприла и индапамида хорошо переносилась и оказалась эффективной в контроле АД независимо от проводимой ранее терапии [50].

Нами выполнено небольшое открытое проспективное исследование Нолипрела А Би-форте у 46 пациентов с АГ, не контролируемой при лечении фиксированными комбинациями ИАПФ или БРА II с ГХТ, и гипертрофией левого желудочка. Некоторые клинические и демографические показатели больных приведены в табл. 1.

После отмены проводившейся АГТ назначалось лечение Нолипрелом А Би-форте с наблюдением в течение 6 мес. Исходно и в конце наблюдения регистрировались офисное АД и ЧСС, проводились биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование сердца, тест с 6-минутной ходьбой. Основные результаты исследования представлены в табл. 2.

Целевое САД (ниже 140 мм рт. ст.) достигалось у 40 (87%) больных с ранее неконтролируемой АГ. Изменения параметров гемодинамики соответствовали результатам ранее проведенных исследований [49–51]. Мы констатировали метаболическую нейтральность Нолипрела А Би-форте, но полагаем, что существенное улучшение показателей углеводного и липидного обмена препарат может вызывать при его назначении вместо терапии с негативным влиянием на метаболизм (β -адреноблокаторы, хлорталидон, высокие дозы ГХТ). Необходимо отметить значительный регресс гипертрофии левого желудочка и улучшение функционального статуса пациентов, достигавшиеся через 6 мес лечения Нолипрелом А Би-форте.

Заключение

Результаты крупных клинических исследований БРА II показали, что они не снижают риск ССО и смертность при широком спектре клинических состояний. Эти ре-

Таблица 2. Основные результаты лечения Нолипрелом А Би-форте (М±σ)

Показатель	Исходно (n=46)	Через 6 мес (n=46)
САД, мм рт. ст.	162,7±14,9	135,0±11,2*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95,1±8,8	81,6±7,3*
ЧСС, уд/мин	76,4±10,1	71,5±8,8*
Гемоглобин A _{1c} , %	5,5±1,4	5,4±1,3
Калий, ммоль/л	4,2±1,1	4,2±1,0
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±1,4	5,8±1,6
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,4±1,3	3,3±1,1
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,2±0,5	1,3±0,6
Триглицериды, ммоль/л	1,8±1,0	1,7±0,8
Креатинин, мкмоль/л	82,5±20,2	79,3±18,7
Мочевая кислота, ммоль/л	272,6±69,5	263,3±64,7
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	143,5±15,5	131,0±12,6*
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	410,8±46,2	503,9±63,7*

*p<0,05 в сравнении с исходным значением показателя.

зультаты не согласуются с действующими рекомендациями, поэтому роль БРА II в профилактике ССО и почечных осложнений требует переоценки. Различия во влиянии на смертность больных АГ свидетельствуют о том, что ИАПФ, в частности периндоприлу, следует отдавать предпочтение, а назначение БРА II должно быть ограничено пациентами с непереносимостью ИАПФ. Фиксированная комбинация периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг обеспечивает достижение целевого АД у больных неконтролируемой АГ, обладает хорошей переносимостью, метаболической нейтральностью, высокими органопротективными свойствами и доказанной способностью улучшать прогноз пациентов.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии.

Российские рекомендации (четвертый пересмотр).

Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.

2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.

3. Wong ND, Dede J, Chow VH et al. Global cardiovascular risk associated with hypertension and extent of treatment and control according to risk group. *Am J Hypertens* 2012; 25: 561–7.

4. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088–97.

5. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB–MI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838–54.

6. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011; 342: d2234.

7. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 131–42.

8. Probstfield JL, O'Brien KD. Progression of cardiovascular damage: the role of rennin-angiotensin system blockade. *Am J Cardiol* 2010; 105 (Suppl. 1): 10A–20A.

9. Athyros VG, Mikhailidis DP, Kakafika AI et al. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in rennin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution?

Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 529–35.

10. Ferrari R, Fox K. Insight into the mode of action of ACE inhibition in coronary artery disease: the ultimate EUROPA story. *Drugs* 2009; 69: 265–77.

11. Unger T, Stoppelbaas M. Rationale for double rennin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Am J Cardiol* 2007; 100: 25J–31J.

12. Segall L, Covic A, Goldsmith DJ. Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2435–9.

13. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.

14. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in Type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–61.

15. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225–37.

16. Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. 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: 1174–83.

17. McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ* 2005; 331: 873.

18. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26: 2381–6.

19. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens* 2005; 23: 2113–8.

20. Turnbull F, Neal B, Pfeiffer M et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the rennin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951–8.

21. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE 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; 359: 995–1003.

22. Fuchs FD. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. *Lancet* 2002; 359: 2203.

23. Kato J, Eto T. Diuretics in the LIFE study. *Lancet* 2004; 364: 413.

24. Wachtell K, Lehto M, Gerds E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–9.

25. Disertori M, Latini R, Barlera S et al. GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606–17.

26. Yusuf S, Healey JS, Pogue J et al. ACTIVE I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 928–38.

27. Goette A, Schön N, Kirchhof P et al. Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF)-Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 43–51.

28. Yamashita T, Inoue H, Okumura K et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker versus dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study). *Europace* 2011; 13: 473–9.

29. Litbll H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.

30. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM et al. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477–90.

31. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–17.

32. Imai E, Chan JC, Ito S et al. ORIENT study investigators. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011; 54: 2978–86.

33. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 732–8.
34. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M et al. Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–9.
35. Sawada T, Yamada H, Dahlöf 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; 30: 2461–9.
36. Yui Y. Concerns about the Jikei Heart Study. *Lancet* 2012; 379: e48.
37. Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009; 30: 2461–9; *Eur Heart J* 2013; 34: 1023.
38. Retraction—Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2013; 382: 843.
39. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
40. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
41. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
42. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
43. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
44. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K et al. Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; 27: 181–91.
45. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
46. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J et al. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21: 2409–17.
47. Ferrari R, Boersma E. The impact of ACE inhibition on all-cause and cardiovascular mortality in contemporary hypertension trials: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 705–17.
48. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
49. Pella D. Efficacy and safety of treatment of hypertensive patients with fixed combination perindopril/indapamide up to 10/2.5 mg: results of the FALCO FORTE programme. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2011; 18: 107–13.
50. Карпов ЮА. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2013; 3: 37–43.
51. Farsang C. Picasso Investigators. Blood pressure and metabolic efficacy of fixed-dose combination of perindopril and indapamide in everyday practice. *Blood Press* 2013; 22 Suppl 1: 3–10.