

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/



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 большую возможность 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, DIABHYCAR, 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 артериального 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 A.S. 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 метаанализ 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].

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. Tszuyuki [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 (ОР 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 (ОР 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 непереносимостью 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 – кашля и ангионевротического 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 кардиоваскулярной 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 эффек-

тивность валсартана среди японской популяции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высоким риском сердечно-сосудистых 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 β -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 БАП 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 Micro Albuminuria Reduction with VALsartan) при участии 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, наблюдался 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 ателнолола (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 HIJ-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 β -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 β -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 исследование 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 β -адренорецепторов, ИАПФ, с гипополипидемической 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 с 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 исследования 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 метаанализ 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 сердечно-сосудистым 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 blockerbased 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. Vermees 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>.