

САРТАНЫ И ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА: ПОЕДИНОК ДВУХ ЛИДЕРОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К.А. Гямджян, М.Л. Максимов*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Сартаны и ингибиторы ангиотензин-превращающего: поединок двух лидеров фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний

К.А. Гямджян, М.Л. Максимов*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Рассматривают актуальные вопросы фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которой лежит влияние на функцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Сопоставляют эффективность и безопасность двух основных классов кардиологических препаратов – сартанов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, приводят данные доказательной базы обоих классов препаратов.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сартаны, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний, каптоприл, эналаприл, рамиприл, лозартан, валсартан, ирбесартан, эндотелиальная функция, атеросклероз.

РФК 2012;8(6):826-830

Sartans and angiotensin converting enzyme inhibitors: a duel between two leaders of pharmacotherapy of cardiovascular diseases

K.A. Gyamdzhyan, M.L. Maksimov*

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991, Russia

Topical issues of cardiovascular disease pharmacotherapy influencing function of the renin-angiotensin-aldosterone system are discussed. Efficacy and safety of two major cardiovascular drug classes, angiotensin converting enzyme inhibitors and sartans, are compared. Data from evidence base of the both drug classes are presented.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, sartans, angiotensin converting enzyme inhibitors, pharmacotherapy of cardiovascular diseases, captopril, enalapril, ramipril, losartan, valsartan, irbesartan, endothelial function, atherosclerosis.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):826-830

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): maksim_maksimov@mail.ru

Введение

В 1898 г. два профессора стокгольмского Каролинского университета, Tigerstedt R. и его ученик Bergman G., выделили из почек вещество, названное ими ренином, что послужило началом интереснейшего периода в истории физиологии. Это открытие привело к пониманию многих механизмов регуляции АД, процессов компенсации и декомпенсации в сердечно-сосудистой системе (ССС). После открытия Perreira S. в 1965 г. ингибирующего фактора в составе яда южноамериканской змеи *Bothrops jararaca*, разработки ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов 1 типа к ангиотензину (БРА) шли параллельными путями [1]. Первым был получен препарат класса БРА – саралазин, однако, непредсказуемость его эффектов при клиническом применении притормозила процесс изучения БРА (сартанов). Вот почему ИАПФ раньше нашли свое место в практической кардиологии. В 1971 г. был синтезирован первый ИАПФ – тепротид, в 1975 г. в ла-

бораториях компании Squibb появился первый ИАПФ для перорального приема – каптоприл. В 1978 г. в *New England Journal of Medicine* опубликована первая работа по применению каптоприла у больных артериальной гипертензией (АГ) [2]. Создание и активное клиническое применение новых классов лекарственных препаратов в последней четверти XX века позволили изменить течение и прогноз тяжелейших заболеваний ССС.

Известно, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в патогенезе сердечной недостаточности (СН) и многих других сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Помимо этого, долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, ангиотензина II (АII) и симпатического гипертонуса включают развитие дислипидемии, нарушений сердечного ритма, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, увеличения массы тела.

Для эффективного противодействия негативным влияниям РААС врачи имеют в своем арсенале несколько классов лекарственных средств: бета-адреноблокаторы (БАБ), ИАПФ, БРА и антагонисты альдостерона. Не так давно был синтезирован первый прямой ингибитор ренина – алискирен.

Сведения об авторах:

Гямджян Карине Арменовна – аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Максимов Максим Леонидович – д.м.н., профессор той же кафедры

Ингибиторы АПФ и сартаны: что лучше?

Устранить все негативные эффекты АИИ в настоящий момент можно двумя способами: снижением активности АПФ и блокадой рецепторов 1 типа к АИИ, без нарушения синтеза АПФ. Первая цель достигается назначением ИАПФ, которые почти за 30 лет изучения и успешного клинического применения стали «золотым стандартом» лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), препаратами первого ряда в лечении АГ, в том числе и симптоматической, заболеваний почек и сахарного диабета (СД) [4–6]. Вторая задача успешно решается с помощью БРА. История применения сартанов сложнее: препараты находятся в тени своих более изученных «коллег» — ИАПФ [1]. И каждый раз возникает неизбежный вопрос, что лучше применить в конкретной клинической ситуации, ИАПФ или БРА? В этой связи особо показательны попытки сравнения двух самых мощных по влиянию на РААС классов препаратов — БРА II (сартанов) и ИАПФ.

Каждая группа препаратов имеет свои плюсы и минусы (табл. 1). Уникальность ИАПФ состоит в том, что они дают двойной терапевтический эффект: ослабляют агрессивное воздействие АИИ (прессорное звено) и усиливают защитное действие брадикинина (депрессорное звено). Однако именно брадикининовый механизм действия ИАПФ, играющий важную роль в ремоделировании сердца и сосудов, лежит в основе возникновения кашля (5–7% пациентов, длительно получающих ИАПФ), что иногда является причиной вынужденного прекращения лечения [4–6].

Главной отличительной чертой БРА является высокая безопасность и малое количество побочных эффектов, сравнимое с таковым у плацебо, из-за отсутствия влияния на распад брадикинина. Отсутствие кашля и ничтожно малое количество аллергических реакций являются безусловными преимуществами сартанов в сравнении с ИАПФ [6–9].

Казалось бы, что еще может скомпрометировать доброе, проверенное временем имя ИАПФ? Им оказался пресловутый «эффект ускользания» действия ИАПФ, а значит, снижение их эффективности с течением времени. Действительно, в норме около 75% АИИ образуется при помощи химаз и некоторых других ферментов. При кратковременной терапии ИАПФ блокирует АПФ-зависимый путь образования АИИ и, следовательно, его эффекты, направленные на вазоконстрикцию, патологическое ремоделирование органов и синтез альдостерона [7–9]. Вместе с тем, при длительном применении ИАПФ (месяцы и годы) постепенно начинает активироваться АПФ-независимый путь синтеза АИИ с частичным восстановлением его эффектов. Указанный механизм может приводить к «ускользанию» части нейрогормональных эффектов ИАПФ при длительном лече-

Таблица 1. Фармакологические отличия БРА от ИАПФ

БРА	ИАПФ
Максимально полное блокирование негативного действия АИИ [10]	Неполная блокада синтеза АИИ
Стимуляция защитных эффектов через АТ2-рецепторы	Одновременное снижение защитных эффектов АИИ (через АТ2-рецепторы)
Отсутствие влияния на брадикинин-калликреин-кининовую систему [10]	Нарушение деградации брадикинина (повышение синтеза простаглицлина и оксида азота)
Малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо	В 5–7% случаев кашель [4–6]
Одинаковые показания к назначению	
Отсутствие эффекта «ускользания» нейрогормонального действия	«Эффект ускользания» нейрогормонального действия

нии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При продолжительной терапии ИАПФ не способны стабильно контролировать концентрацию альдостерона, который вызывает развитие фиброза в миокарде и сосудах, что лежит в основе их ремоделирования. Этот эффект получил название «феномен выскальзывания блокады альдостерона ИАПФ» [5,6].

Но, несмотря на это, на протяжении долгого времени ингибиторы АПФ владели «пальмой первенства», найдя любовь и популярность в среде врачей. Вся история, по сути, началась в 1987 г., когда в Скандинавии было проведено исследование CONSENSUS. В нем впервые больным с тяжелой ХСН был назначен ингибитор АПФ — эналаприл, который снизил, в сравнении с плацебо, риск смерти больных через 6 и 12 мес [11]. С этого момента ИАПФ стали считаться препаратами, которые могут улучшить выживаемость больных с ХСН.

Преимущества сартанов

Тем не менее, после более чем 20-летнего затишья в отечественных и зарубежных изданиях вновь возрос интерес к применению сартанов, обладающих длительным эффектом, применяемых перорально и имеющих фармакологические отличия от ингибиторов АПФ. Вторым после саралазина в группе сартанов появился лозартан, который был синтезирован лишь в 1995 г. С его открытием начался новый эпизод в поединке двух лидеров терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Уже через 4 года после регистрации лозартана БРА заняли прочные позиции во всех национальных и международных консенсусах по лечению АГ, а в 2005 г. были включены в рекомендации по лечению ХСН. Безуслов-

Таблица 2. Ситуации, при которых приоритетно назначение БРА и ИАПФ и противопоказания к их назначению

БРА	ИАПФ
Сердечная недостаточность	Сердечная недостаточность
Период после ИМ	Период после ИМ
Протеинурия/ микроальбуминурия	Протеинурия/ микроальбуминурия
Диабетическая нефропатия	Диабетическая нефропатия
Недиабетическая нефропатия	Недиабетическая нефропатия
Гипертрофия левого желудочка	Гипертрофия левого желудочка
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий
Сахарный диабет	Сахарный диабет
Метаболический синдром	Метаболический синдром
Дисфункция левого желудочка	Дисфункция левого желудочка
Пожилой возраст	Атеросклероз сонных артерий
	Непереносимость ИАПФ
Противопоказания	
Беременность	Беременность
Гиперкалиемия	Гиперкалиемия
Двусторонний стеноз почечных артерий	Двусторонний стеноз почечных артерий
	Непереносимость ИАПФ

но, отдельные сартаны имеют свои особенности — фармакокинетические (биодоступность, распределение, период полувыведения) и фармакодинамические (сродство к ангиотензиновым рецепторам первого и второго типа, обратимость и конкурентность их связывания), а некоторые представители класса обладают дополнительными свойствами: агонизмом к PPAR- γ рецепторам, ответственным за чувствительность периферических тканей к инсулину, урикозурическим эффектом или способностью угнетать симпатическую нервную систему. В ряде клинических исследований были выявлены дополнительные органопротективные эффекты сартанов — это кардиопротекция (LIFE, JIKEI-HEART), нефропротекция (IRMAII, IDNT, MARVAL, RENAAL, DROP), нейропротекция (MOSES, LIFE), улучшение гликемического профиля (LIFE, VALUE, NAVIGATOR) [12–21].

В Национальных Рекомендациях по диагностике и лечению АГ Всероссийского Научного Общества Кардиологов (2010) отмечены ситуации, в которых назначение сартанов и ИАПФ особенно целесообразно (табл. 2) [22].

При прямом сравнении БРА с ИАПФ получена схожая способность контролировать АД при лучшей переносимости сартанов у пациентов с симптомной ХСН (ELITE II) и инфарктом миокарда (OPTIMAAL, VALIANT) [23–25], зато сартаны оказались оптимальным решением для пациентов с непереносимостью ИАПФ и ХСН в исследованиях Val-HeFT и CHARM-Alternative [26,27]. В нескольких крупных мета-анализах, посвященных сравнению эффективности и безопасности сартанов и ИАПФ у пациентов с АГ, ИБС, протеинурией не было получено ни одного вразумительного ответа на вопросы классовых преимуществ БРА или ИАПФ [28–

30]. При сравнимых антигипертензивном эффекте, влиянии на выраженность протеинурии, а также снижении риска общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, риска развития сердечно-сосудистых событий, ИАПФ уступали БРА по частоте возникновения нежелательных явлений, среди которых преобладал кашель. Применение комбинации ИАПФ и сартанов повышало частоту случаев развития гипотензии и ухудшения функции почек.

Одним из ярких примеров отсутствия преимуществ одной из групп препаратов является исследование ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), спланированное специально для окончательного прояснения ситуации с соперничеством БРА II и ИАПФ. Одна из задач ONTARGET состояла в оценке дополнительных преимуществ совместного назначения БРА телмисартана в дозе 80 мг/сут и ИАПФ рамиприла в дозе 10 мг/сут по сравнению с монотерапией рамиприлом или телмисартаном в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности, риска развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта и госпитализации по поводу СН у пациентов высокого риска. Кроме того, в цели исследования входило подтверждение гипотезы о том, что телмисартан в дозе 80 мг/сут так же эффективен в плане влияния на прогноз, как и рамиприл в дозе 10 мг/сут [31].

По влиянию на АД телмисартан оказался несколько эффективнее, чем рамиприл. Исходя из предпосылки, что выраженность органопротективных эффектов гипотензивных средств в основном зависит от степени снижения АД, естественно было бы ожидать столь же значительных различий между исследуемыми стратегиями блокады РААС по влиянию на конечные точки,

однако таких различий в ONTARGET получено не было. Кривые кумулятивного риска наступления первичных исходов (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, мозгового инсульта и госпитализации по поводу СН) за все четыре года наблюдения для телмисартана и рамиприла выстроились почти параллельно, так же, как и кривые для рамиприла и комбинированной терапии. При дополнительном анализе с учетом первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) были получены схожие результаты [31].

Схожие результаты были получены в исследовании VALIANT (Valsartanin Acute Myocardial Infarction Trial), целью которого являлось сравнение способности ИАПФ и сартанов предотвращать повторные сердечно-сосудистые события. Исследователи группы, проводившей испытание VALIANT, выполнили ретроспективный анализ вторичных конечных точек, включавших сердечно-сосудистую смертность и ее сочетание с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями: ИМ, госпитализациями в связи со стенокардией, инсультом, процедурами реваскуляризации. В испытание было включено 14703 пациентов, которые между 12 часами – 10 сутками от начала ИМ при наличии систолической дисфункции левого желудочка и/или признаков СН (кроме шока, гипотензии и клинической нестабильности) были рандомизированы на получение каптоприла, валсартана или их комбинацию. Число установленных фатальных и нефатальных ИМ за время последующего наблюдения в группах оказалось сопоставимым: для первого события 559, 587 и 554 случаев ($p=0,651$), для суммы событий 798, 796 и 756 случаев ($p=0,965$), соответственно, в группах ИАПФ, БРА и их комбинации с недостоверной тенденцией в пользу сочетанной терапии. Схожая картина получена при анализе частоты реваскуляризаций, инсультов, госпитализаций по поводу стенокардии, а также сочетания сердечно-сосудистой смерти с этими сосудистыми событиями [25].

Эндотелиальная дисфункция: сартаны и ингибиторы АПФ

Эндотелиальной дисфункции отводится исключительная роль в становлении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Выраженная дисфункция эндотелия при АГ и ХСН обусловлена гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Следовательно, фармакологическая блокада рецепторов 1 типа к АII может сопровождаться коррекцией нарушений функции эндотелиоцитов, что,

в свою очередь, должно обуславливать дальнейшее снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. В сравнительном исследовании, посвященном оценке влияния ИАПФ рамиприла ($n=99$) и БРА ирбесартана ($n=25$) на эндотелиальную функцию пациентов с СД II типа и атеросклерозом, преимуществ какого-либо из классов препаратов выявлено не было. В группе ИАПФ через три мес терапии показатели эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии изменились с $3,55 \pm 2,8\%$ до $5,62 \pm 4,18\%$, тогда как показатели эндотелий-независимой дилатации – с $12,62 \pm 7,48\%$ до $12,87 \pm 7,04\%$ ($p=0,835$). В группе БРА показатель эндотелий-зависимой дилатации повысился с $4,42 \pm 2,95\%$ до $6,28 \pm 3,26\%$ ($p=0,039$), однако показатели эндотелий-независимой дилатации снизились с $10,69 \pm 5,85\%$ до $9,54 \pm 4,78\%$ ($p=0,229$) [32]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что ИАПФ и БРА оказывают практически одинаковое влияние на функцию эндотелия пациентов с СД II типа и атеросклерозом. Однако в данном и ряде других исследований не проводились замеры маркеров дисфункции эндотелия, таких, как эндотелин-1, оксид азота и асимметричный диметиларгинин (АДМА). Определение данных маркеров у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями позволит сделать новые выводы о влиянии фармакотерапии ИАПФ и БРА на функцию эндотелия больных с сердечно-сосудистой патологией.

Заключение

За период времени, прошедший с момента издания последней версии Европейских рекомендаций по лечению и диагностике АГ, показания к назначению БРА значительно расширились. К ранее имевшимся показаниям (АГ, нефропатия при СД II типа, диабетическая микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка и непереносимость ИАПФ) добавились ХСН, перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий, метаболический синдром и СД. Поэтому сложившиеся ранее представления врачей о сартанах как о препаратах, назначаемых лишь при непереносимости ИАПФ, уходят в историю. Сдадут ли свои позиции ИАПФ или, наоборот, докажут свои неоспоримые преимущества над БРА, покажет практика и новые специально спланированные рандомизированные клинические исследования.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Davis J.O. The second Vollhard Lecture: the use of blocking agents to define the functions of the renin-angiotensin system. *Clin Sc Mol Med Suppl* 1975; 2:3s–14s.
- Gavras H., Brunner H.R., Turini G.A. et al. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. *N Engl J Med* 1978; 298(18):991–5.
- Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patients outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114(25):2850–70.
- Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian (Ареев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. М: GEOTAR-Media; 2010).
- Skvortsov A.A., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Place of angiotensin II receptor blockers in the treatment of patients with CHF. *Serdtshe* 2008; (5): 275–83. Russian (Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении больных ХСН. *Сердце* 2008; (5): 275–83).
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Chronic heart failure. Selected lectures on cardiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. Russian (Беленков Ю.Н. Мареев В.Ю. Ареев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М: GEOTAR-Media; 2006).
- Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Shchukina G.N., Shorikova E.G. Receptor antagonists angiotensin-II 2010: what's new? *Sistemnye Gipertenzii* 2011; (1): 12–15. Russian (Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Щукина Г.Н., Шорикова Е.Г. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II 2010: что нового? *Системные Гипертензии* 2011; (1): 12–15).
- Maksimov M.L., Dralova O.V., Starodubtsev A.K. AT1-receptor antagonists, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme in the regulation of hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system. Focus on organoprotective effects. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2010; 9(2): 115–124. Russian (Максимов М.Л., Дралова О.В., Стародубцев А.К. Антагонисты AT1-рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в регуляции гемодинамики и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Фокус на органопротективные эффекты. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2010; 9(2): 115–124).
- Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseev V.S. Hypertension. The keys to the diagnosis. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике. М: GEOTAR-Media; 2009).
- Kobalava Zh.D., Shavarova E.K. Angiotensin II receptor antagonists in cardiology practice: a modern approach to the problem. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008; (11): 1609–15. Russian (Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в кардиологической практике: современный взгляд на проблему. *Русский Медицинский Журнал* 2008; (11): 1609–15).
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the North Scandinavian Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429–35.
- Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):1004–10.
- Mochizuki S., Dahlöf B., Taniguchi I et al. for the JIKEI HEART Study Group. 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; 369: 1431–9.
- Parving HH, Lenhert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effects of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with types 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):870–8
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851–60.
- Viberti G., Wheelodm N.M. Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type II diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106(6):672–8.
- Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):851–60.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al. Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36(2):1218–1226.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al Outcome in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363(9426):2022–31.
- The NAVIGATOR Study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010; 362:1477–90.
- Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G. The Diovan reduction of Proteinuria Drop study: Albuminuria response to high doses of Valsartan in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2006; 114:11–61
- National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; (3): 5–26).
- Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effect of losartan compared to captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure; randomized trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355(9215):1582–7
- Dickstein K, Kjeldsen S.E., OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. *Lancet* 2002; 360(9335):752–60
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893–906
- Cohn J.N., Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigator. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1667–75
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772–776.
- Baker WL., Coleman C.I., Kluger J., et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II–Receptor Blockers for Ischemic Heart Disease. *Ann Intern Med* 2009; 151:861–871
- Matchar DB, McCory DC, Orlando LA, et al Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148:16–29.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin-Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30–48.
- Yusuf S., Teo K.K., Pogue J et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15):1547–59
- Wang L, Huang XS, Zhou YL et al. Effects of angiotensin blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor on vascular endothelial function in type 2 diabetic patients with atherosclerosis: a comparative study. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005; 25(8):967–71.

Поступила: 26.07.2012

Принята в печать: 19.09.2012