

## **ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АРА ПРИ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЯХ**

**Резюме:** Лечение артериальной гипертензии должно начинаться при появлении первых симптомов. Лишь в таком случае можно добиться стойкой ремиссии и значительного улучшения состояния. Для этой цели были составлены эффективные схемы лечения гипертонической болезни. Если откладывать визит к врачу, то заболевание может перейти на новую стадию и повыситься вероятность возникновения осложнений.

АРА являются новой группой препаратов, подавляющих активность РАС в циркулирующей крови и в тканях. Они были внедрены в клиническую практику около 10 лет назад. В отличие от иАПФ эти препараты блокируют не фермент, участвующий в образовании АТ II, а связывание самого АТ II со своими рецепторами типа 1.

Преимущества АРА перед иАПФ заключаются в более полной блокаде действия АТ II, поскольку при блокаде АТ1-рецепторов образующийся АТ II не может оказать своего патологического воздействия на органы-мишени независимо от того, посредством какого фермента он образовался: вследствие ли активности иАПФ, или химазы, или катепсина G, тонина, или любого другого (может быть еще неизвестного) фермента. При блокаде АТ1-рецепторов происходит избыточное накопление АТ II, в результате чего он начинает оказывать воздействие на АТ2-рецепторы, стимуляция которых приводит к сосудорасширяющим и антиатерогенным эффектам.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов ангиотензина.

*Seitnazarova A.U., Karimova G.A., Kunnazarova Z.U.*

*Faculty and hospital therapy*

*Medical Institute of Karakalpakstan.*

## **FEATURES OF APPLICATION OF ARB IN ARTERIAL HYPERTENSION**

**Resume:** Treatment of arterial hypertension should begin when the first symptoms appear. Only in this case it is possible to achieve a stable remission and a significant improvement in the condition. For this purpose, effective treatment regimens for hypertension have been drawn up. If you postpone the visit to the doctor, then the disease can move to a new stage and the likelihood of complications increases.

ARA are a new group of drugs that suppress RAS activity in the circulating blood and tissues. They were introduced into clinical practice about 10 years ago. Unlike ACE inhibitors, these drugs do not block the enzyme involved in the formation of AT II, but the binding of AT II itself to its type 1 receptors.

The advantages of ARA over ACE inhibitors are in a more complete blockade of the action of AT II, since with the blockade of AT1 receptors, the formed AT II cannot have its pathological effect on target organs, regardless of which enzyme it was formed by: whether due to the activity of ACE, or chymase, or cathepsin G, tonin, or any other (may not yet be known) enzyme. When AT1 receptors are blocked, AT II accumulates excessively, as a result of which it begins to exert an effect on AT2 receptors, the stimulation of which leads to vasodilating and antiatherogenic effects.

**Key words:** arterial hypertension, angiotensin receptor antagonists.

**Введение.** Артериальная гипертензия — самая распространенная сердечно-сосудистая патология, которой страдает около 40 % взрослого

населения Европы (Cohn J. N., 2008). Разумеется, это приводит и высокому спросу на антигипертензивные препараты независимо от сезона. И хотя в задачу первостольника прежде всего входит предложить несколько вариантов ЛС согласно выписанному в рецепте МНН, ему также предстоит разъяснять побочные эффекты, дозировку, а иногда и отвечать на вопросы об особенностях механизма действия (Гогин Е.Е., 2009). Поэтому мы решили предложить нашим читателям цикл статей о группе антигипертензивных препаратов и особенностях работы с запросами на них. Начнем с блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Основной критерий артериальной гипертонии (или артериальной гипертензии) как целой группы заболеваний — стабильное, то есть выявленное при неоднократных измерениях в разные дни, повышение артериального давления (АД). Вопрос о том, какое именно АД считать повышенным, не так прост, как может показаться. Дело в том, что среди практически здоровых людей диапазон значений АД достаточно широк (Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М., Царьков И. А., 2011).

Результаты длительного наблюдения за людьми с разными уровнями АД показали, что уже начиная с уровня 115/75 мм рт. ст., каждое дополнительное увеличение АД на 10 мм рт. ст. сопровождается увеличением риска развития болезней сердечно-сосудистой системы прежде всего, ишемической болезни сердца и инсульта) (Родионов А.В., 2013).

Однако пользу от современных методов лечения артериальной гипертонии удалось доказать в основном лишь для тех пациентов, у которых АД превышало значение 140/90 мм рт. ст. Именно по этой причине договорились считать это пороговое значение критерием для выделения артериальной гипертонии (Lewington S. и соавт. 2012).

Повышением артериального давления могут сопровождаться десятки различных хронических заболеваний, и гипертоническая болезнь — лишь одно из них, но самое частое: примерно 9 случаев из 10. Диагноз ГБ устанавливается в тех случаях, когда имеется стабильное повышение АД, но при этом никаких иных заболеваний, которые приводят к повышению АД, не обнаруживается (Барсуков А.В. и соавт.2013).

Повышенное артериальное давление само по себе у многих людей не проявляется какими-либо субъективными ощущениями. Если же повышенное АД сопровождается симптомами, это может быть ощущение тяжести в голове, головная боль, мелькание перед глазами, тошнота, головокружение, неустойчивость при ходьбе, а также ряд других симптомов, довольно неспецифичных для повышенного артериального давления. Перечисленные выше симптомы гораздо отчетливее проявляют себя при гипертоническом кризе — внезапном значительном подъеме АД, приводящем к явному ухудшению состояния и самочувствия.

Можно было бы и дальше перечислять через запятую возможные симптомы ГБ, но особой пользы в этом нет. Почему? Во-первых, все эти симптомы неспецифичны для гипертонической болезни (т.е. могут встречаться как по отдельности, так и в различных сочетаниях и при других болезнях), а во-вторых, для констатации наличия артериальной гипертонии важен сам факт стабильного повышения артериального давления (Сторожаков Г.И.,2011). А выявляется это не оценкой субъективных симптомов, а только при измерениях АД, причем неоднократных. Имеется в виду, во-первых, что "за один присест" следует измерять АД дважды или трижды (с небольшим перерывом между измерениями) и принимать за истинное АД среднее арифметическое из двух или трех измеренных значений. Во-вторых, стабильность повышения АД (критерий диагностики гипертонической болезни как хронического

заболевания) следует подтвердить при измерениях в разные дни, желательно с интервалом не менее недели.

В случае развития гипертонического криза симптомы будут обязательно, иначе это не гипертонический криз, а просто бессимптомное повышение АД. И симптомы эти могут быть как те, что перечислены выше, так и другие, более серьезные — о них говорится в разделе "Осложнения"( Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al.,2013).

Симптоматические (вторичные) артериальные гипертензии развиваются в рамках других болезней, и поэтому их проявления, помимо собственно симптомов повышенного АД (если таковые имеются), зависят от основного заболевания. Например, при гиперальдостеронизме это может быть мышечная слабость, судороги и даже преходящие (длятся часы - сутки) параличи в мышцах ног, рук, шеи. При синдроме обструктивного апноэ сна — храп, остановки дыхания во сне, дневная сонливость.

Цель лечения гипертонической болезни — не "сбивание" повышенного артериального давления, а максимальное снижение риска сердечно-сосудистых и других осложнений в долгосрочном аспекте, поскольку этот риск — опять-таки, при оценке в масштабе "годы-десятилетия" — увеличивается на каждые дополнительные 10 мм рт. ст. уже от уровня АД 115/75 мм рт. ст. Имеются в виду такие осложнения, как инсульт, ишемическая болезнь сердца, сосудистая деменция (слабоумие), хроническая почечная и хроническая сердечная недостаточность, атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей (Anker S. D. 2008).

В отношении немедикаментозных мер, направленных на лечение гипертонической болезни, больше всего убедительных доказательств накоплено о положительной роли снижения потребления поваренной соли, уменьшения и удержания на этом уровне массы тела, регулярных физических тренировках (нагрузках), не более чем умеренном

употреблении алкоголя, а также об увеличении содержания в рационе овощей и фруктов.

Только все эти меры эффективны как часть долговременных изменений того нездорового образа жизни, который и привел к развитию гипертонической болезни. Так, например, снижение массы тела на 5 кг приводило к снижению АД в среднем на 4,4/3,6 мм рт. ст. [9] — вроде бы, немного, но в сочетании с другими вышеперечисленными мерами по оздоровлению образа жизни эффект может оказаться весьма значительным (Cohn J. N., 2008).

Оздоровление образа жизни обосновано практически для всех больных гипертонической болезнью, а вот медикаментозное лечение показано хотя и не всегда, но в большинстве случаев. Если больным с повышением АД 2 и 3 степеней, а также при гипертонической болезни любой степени с высоким рассчитанным сердечно-сосудистым риском медикаментозное лечение назначают обязательно (его долговременная польза продемонстрирована во многих клинических исследованиях), то при гипертонической болезни 1 степени с низким и средним рассчитанным сердечно-сосудистым риском польза такого лечения не была убедительно доказана в серьезных клинических испытаниях.

В таких ситуациях возможную пользу от назначения медикаментозной терапии оценивают индивидуально, учитывая предпочтения пациента. Если, несмотря на оздоровление образа жизни, повышение АД у таких пациентов сохраняется на протяжении ряда месяцев при повторных визитах к врачу, необходимо вновь переоценить необходимость применения лекарств. Тем более, что величина расчетного риска часто зависит от полноты обследования пациента и может оказаться значительно выше, чем это представлялось вначале (Беловол А.Н., Князьков И.И., 2014).

Почти во всех случаях лечения гипертонической болезни стремятся добиться стабилизации АД ниже 140/90 мм рт. ст. Это не означает, что оно в 100% измерений будет находиться ниже этих значений, но чем реже АД при измерении в стандартных условиях (описанных в разделе "Диагностика") будет превышать этот порог, тем лучше.

Благодаря такому лечению значительно уменьшается риск сердечно-сосудистых осложнений, а гипертонические кризы если и случаются, то гораздо реже, чем без лечения. Благодаря современным лекарственным препаратам те негативные процессы, которые при гипертонической болезни неизбежно и подспудно разрушают со временем внутренние органы (прежде всего, сердце, мозг и почки), эти процессы замедляются или приостанавливаются, а в ряде случаев их можно даже обернуть вспять.

Из лекарственных препаратов для лечения гипертонической болезни основными являются 5 классов лекарств:

мочегонные (диуретики);

антагонисты кальция;

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (названия оканчиваются на -прил);

антагонисты рецепторов ангиотензина II (названия оканчиваются на -сартан);

бета-адреноблокаторы.

В последнее время особенно подчеркивается роль в лечении гипертонической болезни первых четыре классов лекарств. Бета-адреноблокаторы тоже используются, но в основном тогда, когда их применения требуют сопутствующие заболевания — в этих случаях бета-блокаторы выполняют двойное предназначение (Барсуков А.В. и соавт. 2013).

В наши дни предпочтение отдается комбинациям лекарственных препаратов, так как лечение каким-то одним из них редко приводит к

достижению нужного уровня АД. Существуют также фиксированные комбинации лекарственных препаратов, которые делают лечение более удобным, так как пациент принимает лишь одну таблетку вместо двух или даже трех. Подбор нужных классов лекарственных препаратов для конкретного пациента, а также их доз и частоты приема проводится врачом с учетом таких данных о пациенте, как уровень АД, сопутствующие заболевания и др. (Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М., Царьков И. А., 2011).

Благодаря многогранному положительному действию современных лекарств лечение гипертонической болезни подразумевает не только снижение АД как такового, но и защиту внутренних органов от негативного воздействия тех процессов, которые сопутствуют повышенному АД. Кроме того, поскольку главная цель лечения — максимально снизить риск ее осложнений и увеличить продолжительность жизни, то может потребоваться коррекция уровня холестерина в крови, прием средств, снижающих риск тромбообразования (которое приводит к инфаркту миокарда или инсульту), и т. д. Отказ от курения, как бы банально это ни звучало, позволяет многократно снизить имеющиеся при гипертонической болезни риски инсульта и инфаркта миокарда, затормозить рост атеросклеротических бляшек в сосудах. Таким образом, лечение гипертонической болезни подразумевает воздействие на болезнь по многим направлениям, и достижение нормального артериального давления — лишь одно из них.

Стандарт лечения гипертонической болезни — это сочетание нескольких подходов классической медицины. Существует определенный протокол, прописывающий действия врача. Он начинается с осмотра пациента, опроса, направления на обследование, анализа результатов и составления курса терапии (Гороховская Г.Н., Мартынов А.И., Петина М.М., 2017). Ориентируясь на стандарт и общепринятые протоколы, врач



сможет составить эффективное лечение гипертонии. Для начала больному нужно пойти в больницу по месту жительства.

Лечение артериальной гипертензии, или антигипертензивная терапия, предусматривает достижение «целевого давления». В этом плане обсуждают вопросы темпа снижения артериального давления, тактики антигипертензивного лечения, проводимого на фоне патогенетической терапии основного почечного заболевания, выбора оптимального препарата, использования комбинаций антигипертензивных препаратов (Лопатин Ю.М., 2012).

В последние годы появились принципиально новые подходы к снижению отрицательных влияний ангиотензина II на органы и системы больных АГ с помощью препаратов, действие которых основано на торможении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на уровне рецепторов ангиотензина II 1-го подтипа. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) уменьшают вазоконстрикцию, снижают повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшают секрецию альдостерона, эндотелина-1 и норадреналина. Эти патоморфологические механизмы обеспечивают основные фармакотерапевтические эффекты АРА II (Литвин А.Ю. и соавт., 2015).

Современные препараты из группы АРА II обладают рядом важных преимуществ, что делает перспективным их применение в лечении больных АГ.

Во-первых, они обеспечивают более полную и селективную блокаду РААС, чем ингибиторы АПФ. Во-вторых, действие АРА II более специфично. В отличие от ингибиторов АПФ они не влияют на активность других нейрогормональных систем, с которыми связывают такие характерные для ингибиторов АПФ побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек.

Показано, что АРА II (валсартан, ирбесартан, кандесартан) способны вызывать значительную регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка у больных АГ (Верткин А.Л., Скотников А.С., 2009). По способности вызывать обратное развитие гипертрофии миокарда АРА II сравнимы с ингибиторами АПФ и антагонистами кальция длительного действия и превосходят  $\beta$ -адреноблокаторы, в частности атенолол.

Одним из АРА II, широко применяющимся в лечении ХСН с сопутствующей АГ, является ирбесартан. Результаты исследований свидетельствуют о наличии у ирбесартана наряду с высоким антигипертензивным эффектом выраженного ренопротектного действия, что важно при лечении больных АГ с сопутствующим сахарным диабетом. Важно отметить, что ренопротектное действие ирбесартана проявляется уже на ранних этапах диабетической нефропатии, причем этот эффект, очевидно, не связан с гипотензивным действием (Мареев В. Ю., 2011).

Доказано, что АРА II обладают антигипертензивной эффективностью, которая составляет в среднем 56–70% при монотерапии и возрастает до 80–85% при комбинировании с другими гипотензивными препаратами, чаще — с диуретиками (индапамид, гидрохлортиазид). Тиазидные диуретики не только усиливают, но и удлиняют антигипертензивное действие АРА II.

По антигипертензивной эффективности АРА II не уступают препаратам других групп. Степень снижения АД составляет для систолического АД в среднем 10–20 мм рт. ст., для диастолического АД — 10–15 мм рт. ст. Максимальный антигипертензивный эффект АРА II достигается не ранее 4–8 нед после начала терапии. Гипотония после приема первой дозы для этих препаратов нехарактерна.

Наш собственный опыт применения ирбесартана в составе комбинированной фармакотерапии у больных ХСН II–IV функционального класса с сопутствующей АГ показал, что ирбесартан в

дозе 150 мг в сутки однократно по антигипертензивной активности и влиянию на морфофункциональные параметры сердца сопоставим с ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 20 мг в сутки, однако переносимость ирбесартана была лучше.

Доказана эффективность АРА II в отношении сердечно-сосудистого риска и прогноза жизни у больных АГ с ХСН в многоцентровых клинических исследованиях ELITE (пожилые больные с ХСН), Val He-FT, CHARM и VALIANT (XCH) (Chatterjee K., 2016).

Особенностью применения АРА II при лечении АГ у больных ХСН является индивидуальный подбор доз препарата с помощью медленной титрации, поскольку больные ХСН получают в составе комбинированной фармакотерапии лекарственные средства, обладающие антигипертензивным действием, в частности диуретические лекарственные средства,  $\beta$ -адреноблокаторы, периферические вазодилататоры и др.

Активное использование АРА в настоящем обусловлено рядом положительных эффектов, важнейшим из которых является их способность воздействия на патогенетические механизмы ССЗ. Действие АРА основано на торможении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на уровне ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АТ1-рецепторы), через которые реализуются негативные эффекты ангиотензина II:

- вазоконстрикция и повышение АД;
- повышение секреции альдостерона и стимуляция реабсорбции натрия в почечных канальцах и кишечнике, задержка жидкости в организме;
- стимуляция пролиферации и миграции клеток (в том числе гладкомышечных клеток в сосудах и сердце) и ремоделирование сосудистой стенки, гипертрофия миокарда;

- увеличение синтеза вазопрессина и адреналина, активация симпато-адреналовой системы;
- снижение эндотелиальной функции и усиление транспорта липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сосудистую стенку;
- повышение чувствительности барорецепторов, повышение гликогенолиза и глюконеогенеза;
- вазоконстрикция приносящих и в еще большей степени выносящих артериол почечных клубочков, снижение почечного кровотока и др.

В отношении профилактики гипертонической болезни можно сказать, что, поскольку известны факторы риска ее развития (малоподвижность, лишний вес, хронический стресс, регулярное недосыпание, злоупотребление алкоголем, повышенное потребление поваренной соли и другие), то все изменения образа жизни, уменьшающие воздействие этих факторов, снижают и риск развития гипертонической болезни. Однако снизить этот риск совсем до нуля вряд ли возможно — есть факторы, которые от нас не зависят совсем или зависят мало: генетические особенности, пол, возраст, социальное окружение, некоторые другие.

Проблема состоит в том, что о профилактике гипертонической болезни люди начинают задумываться в основном тогда, когда они уже нездоровы, а АД уже в той или иной степени повышено. А это уже вопрос не столько профилактики, сколько лечения.

АРА отличаются хорошей переносимостью. Известно, что побочные эффекты могут ограничивать приверженность больных лечению и снижать общую эффективность терапии. Поэтому важно, что частота развития побочных эффектов при приеме АРА такая же, как и при использовании плацебо, и процент пациентов, продолжающих антигипертензивную терапию АРА в течение 2 лет, значительно выше, чем другими препаратами. Из известных побочных эффектов можно назвать головные

боли, головокружение, слабость, инфекции верхних дыхательных путей, миалгии, анемию.

В связи с отсутствием действия АРА на уровень брадикинина, значительно снижается частота возникновения нежелательных явлений, свойственных иАПФ, таких как сухой кашель (3% для АРА) и ангионевротический отек, и в то же время снижается риск развития почечных осложнений терапии иАПФ (снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение уровня креатинина сыворотки и гиперкалиемии). Благодаря длительному действию препаратов и их активных метаболитов после прекращения терапии не возникает синдром отдачи.

**Вывод.** Антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) — самый новый класс среди гипотензивных препаратов первого ряда, рекомендованных для лечения артериальной гипертензии ВОЗ/МОГ в 1999 году. Первый препарат АРА для перорального применения — лосартан — был синтезирован группой исследователей во главе с Р. Timmermans в 1988 году и применяется в клинике с 1994 года.

В целом АРА оказывают антигипертензивный эффект, аналогичный другим препаратам первого ряда, но отличаются низкой частотой побочных эффектов и очень хорошей переносимостью.

Препараты этой группы не влияют на образование ангиотензина II. Точка приложения их действия — рецепторы ангиотензина II 1-го типа — находится на периферии биохимического каскада ренин-ангиотензиновой системы.

Избирательное действие АРА именно на рецепторы 1-го типа ангиотензина II позволяет устранить негативные влияния РАС на сердечно-сосудистую систему, вместе с нежелательными экстракардиальными эффектами. В то же время сохраняются потенциально положительные эффекты стимуляции рецепторов 2-го типа (антипролиферативное действие, вазодилатация).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Барсуков А.В. и соавт. Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система: в фокусе блокаторы АТ1 - ангиотензиновых рецепторов. Системные гипертензии. 2013. 1: 88-96

2. Беловол А.Н., Князьков И.И. Диагностика вторичных форм артериальной гипертензии. Мистецтво лікування. 2014. № 7/8: 98-106

3. Бова А.А. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике // Мед. новости. — 2009. — № 6. — С. 11-15.

4. Верткин А.Л., Скотников А.С. Артериальная гипертензия: перспективы современной фармакотерапии и значение высокоселективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 17, № 18. — С. 1188-1193.

5. Глезер М.Г. Комбинированная терапия — современная стратегия лечения пациентов с артериальной гипертензией // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 16, № 11. — С. 44-47.

6. Гогин Е.Е. Задачи оптимизации базисной (патогенетической) и симптоматической терапии артериальной гипертензии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009; 3: 4-10

7. Гороховская Г.Н., Мартынов А.И., Петина М.М. Современные взгляды на лечение артериальной гипертензии // МГМСУ, журнал «Ремедиум». — 2017. — № 9. — С. 54-57. / Gorokhovskaya G.N., Martynov A.I., Petina M.M. Current views on the treatment of hypertension // MSMSU, Remedium. — 2017. — № 9. — P. 54-57.

8. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // МГМСУ им. Н.А. Семашко, 2010.

9.Ивлева А.Я. Клиническое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов ангиотензина II. — М.: «Миклош», 1998. — 160 с.

10.Илларионова Т.С., Стуров Н.В., Чельцов В.В. Препараты применяемые для лечения гипертонической болезни // Рус. мед. журн. — Т. 15, № 28. — С. 2124-2130.

11.Литвин А.Ю. и соавт. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная связь. Consilium Medicum. 2015. 10: 34-39

12.Лопатин Ю.М. Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе. Возможности коррекции// Сердечная недостаточность. 2012. Т. 3. № 1 (11). С. 20–21.

13.Макаров А. И., Салмаси Ж. М., Санина Н. П. Апоптоз и сердечная недостаточность// Сердечная недостаточность. 2013. Т. 4. № 6 (22). С. 312–314.

14.Мареев В. Ю. Диуретики в терапии сердечной недостаточности// Сердечная недостаточность. 2011. Т. 2. № 1. С. 11–20.

15.Мареев В. Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время  $\beta$ -адреноблокаторов// Кардиология. 1998. № 12. С. 4–11.

16.Мустафина М.Х., Цветкова О.А. Органопротективные возможности и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина II // Рус. мед. журн. Кардиология. — 2009. — Т 17, № 8. — С. 600-606.

17.Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Реафарм, 2012. 344 с.

18.Ольбинская Л. И., Игнатенко С. Б. Современное представление о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности// Клиническая медицина. 2010. № 8. С. 22–27.

19.Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М., Царьков И. А. Лечение хронической сердечной недостаточности ингибиторами АПФ// Врач. 2008. № 8. С. 11–14.

20.Перепеч Н.Б. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в поисках «фармакологической ниши» // Consilium Medicum. Артериальная гипертензия. — 2017. — Т. 9, № 5.

21.Родионов А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов. Лечащий Врач. 2013. 2

22.Сидоренко Б.А., Преображенский А.В., Сопачев-ко А.В., Иванова Н.А., Стеценко Т.М. Кандесартан — новый блокатор Ап-ангиотензиновых рецепторов: особенности фармакологии и опыт использования при артериальной гипертензии. — 2014.

23.Сторожаков Г.И. β-адреноблокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности// Сердечная недостаточность. 2011. Т. 2. № 1. С. 27–28.

24.Стуров Н.В. Органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II. — М.: РУДН, 2009.

25.Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? // Consilium Medicum. Системные гипертензии. — 2010. — № 4.

26.Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Рос. кардиол. журн. — 2016. — № 4. — С. 45-50.

27.Шляхто Е. В. Нейрогуморальные модуляторы в лечении хронической сердечной недостаточности// Сердечная недостаточность.1. Т. 2. № 1. С. 29–32.



28. Anker S. D. Catecholamine levels and treatment in chronic heart failure // Eur Heart J. 2008; 19 (Suppl F): 56–61.

29. Chatterjee K. Inhibitors of the renin-angiotensin system in established cardiac failure // Heart. 2016; Vol. 76 (Suppl.3); 3: 83–91.

30. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). A randomized trial // Lancet. 2009; 353: 9–13.

31. Cohn J. N. Beta-blockers in heart failure // Eur Heart J. 2008; 19 (Suppl F): F 52–F 55.

32. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 24, № 11. — P. 987-1003.

33. Lewington S. и соавт. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2012; 360:1903-1913

34. Linger T. Inhibiting renin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications // Blood Pressure. — 2011. — Vol. 10. — Suppl. 1. — P. 12-16.

35. Piepoli M.F. и соавт. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Journal of Preventive Cardiology. 2016; 23:1-96