

ЗАКЛЮЧЕНИЕ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. МЕСТО САРТАНОВ В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В XXI ВЕКЕ

Конради А. О.¹, Жданова О. Н.², Ротарь О. П.¹, Карпов Ю. А.³, Подзолков В. И.⁴, Лебедев П. А.⁵, Чесникова А. И.⁶, Небиеридзе Д. В.⁷, Миллер О. Н.⁸, Соловьева Е. В.⁹, Куликов А. Н.¹⁰

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 76–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-76-81>

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; ³ФГБУ НМИЦ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Минздрава России, Москва; ⁴Сеченовский Университет, Москва; ⁵Институт Профессионального образования СамГМУ, Самара; ⁶Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону; ⁷ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России, Москва; ⁸Новосибирский Государственный Медицинский Университет, Новосибирск; ⁹Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород; ¹⁰Военно-Медицинская академия им. Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

Конради А. О. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, зав. научно-исследовательским отделом

артериальной гипертензии, Жданова О. Н. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, Ротарь О. П. — д. м. н., зав. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Карпов Ю. А. — профессор, д. м. н., руководитель отдела ангиологии института клинической кардиологии, Подзолков В. И. — профессор, д. м. н., зав. кафедрой факультетской терапии № 2, Лебедев П. А. — д. м. н., профессор, главный внештатный специалист Минздрава Самарской области по функциональной диагностике, зав. кафедрой терапии ИПО, Чесникова А. И. — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, Небиеридзе Д. В. — профессор, д. м. н., руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, Миллер О. Н. — д. м. н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Соловьева Е. В. — к. м. н., доцент кафедры терапии, Куликов А. Н. — д. м. н., профессор, врач-кардиолог высшей категории, зам. начальника кафедры пропедевтики внутренних болезней.

Дата проведения: 12.03.2018

ARTERIAL HYPERTENSION WORKGROUP RESOLUTION. THE ROLE OF SARTANS IN TREATMENT OF SYSTEMIC HYPERTENSION IN THE 21ST CENTURY

Konradi A. O.¹, Zhdanova O. N.², Rotar O. P.¹, Karpov Yu. A.³, Podzolkov V. I.⁴, Lebedev P. A.⁵, Chesnikova A. I.⁶, Nebieridze D. V.⁷, Miller O. N.⁸, Solovjova E. V.⁹, Kulikov A. N.¹⁰

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 76–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-76-81>

¹Federal Almazov North-West Medical Research Center of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg; ³Mясников Scientific Medical Research Center of Clinical Cardiology of the Ministry of Health, Moscow; ⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical

University of the Ministry of Health, Moscow; ⁵Institute for Professional Education of SamSMU, Samara; ⁶Rostov State Medical University, Rostov-na-Donu; ⁷National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ⁸Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ⁹Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health, Nizhny Novgorod; ¹⁰Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia.

На протяжении последнего десятилетия сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться лидирующей причиной смертности как во всем мире [1], так и в России [2]. Одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний является артериальная гипертензия (АГ) [3]. В связи с этим, одним из важных условий, обеспечивающих снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности, является своевременное назначение адекватной антигипертензивной терапии [4, 5]. Несмотря на стремительное развитие фармацевтического рынка в России и наличие большого количества кардиологических препаратов, среди 40% взрослого населения, из числа страдающих АГ, лишь 23% эффективно контролируют артериальное давление (АД) [6]. Недостаточная эффективность контроля АД может быть объяснена рядом причин, среди которых и нерациональный выбор лекарственных препаратов

и/или их комбинаций, и низкая приверженность пациентов к АГ терапии, развитие нежелательных реакций, наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с АГ, требующих индивидуального подхода к выбору терапии (например, заболевания почек, метаболические нарушения, сахарный диабет и т.д.) [5]. В соответствии с европейскими и российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ, для начальной и поддерживающей терапии АГ рекомендовано 5 классов лекарственных препаратов: блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны), ингибиторы АПФ, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция. При этом, рекомендуется индивидуальный подход к выбору лекарственного препарата в каждой конкретной ситуации, с учетом наличия данных о применении препарата в этой ситуации в клинических исследованиях или данных о более высокой эффективности при конкретных типах поражений органов-мишеней [5, 7]. Одним из наиболее изучен-

ных и рекомендуемых на всех стадиях сердечно-сосудистого континуума классов АГ препаратов являются блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны) [8]. По данным мета-анализа плацебо-контролируемых исследований Law M, et al., терапия сартанами приводит к наибольшему снижению среднесуточного систолического АД (САД) по сравнению с другими классами АГ препаратов [9]. В этом же мета-анализе было показано, что сартаны среди всех классов АГ препаратов обладают наиболее благоприятным профилем безопасности, сопоставимым в случае применения стандартных дозировок с профилем безопасности плацебо [9]. Благоприятный профиль безопасности обеспечивает высокую приверженность пациентов с АГ терапии сартанами [10], что в совокупности с высокой эффективностью позволяет рекомендовать назначение сартанов в большинстве клинических ситуаций [11].

Весьма важным требованием к антигипертензивным препаратам является способность обеспечивать контроль АД в течение суток, т.к. ночные и ранние утренние часы являются самыми опасными по частоте развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у пациентов с АГ [12]. За счет длительного периода полувыведения (до 24 часов), телмисартан обладает наиболее продолжительным антигипертензивным эффектом (до 48 часов) по сравнению с другими сартанами, что позволяет эффективнее других представителей класса контролировать АД, особенно, в ночные и ранние утренние часы при однократном приеме препарата в сутки [13, 14]. В клиническом исследовании по сравнению выраженности и продолжительности антигипертензивного эффекта после однократного приема телмисартана 80 мг и валсартана 160 мг/сут., а также при пропуске дозы у пациентов с мягкой и умеренной АГ, телмисартан оказывал более выраженный и продолжительный антигипертензивный эффект по сравнению с валсартаном, особенно, в ночные и ранние утренние часы [15].

В одном из крупнейших клинических исследований ONTARGET с включением более 25000 пациентов группы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) было показано, что эффективность терапии телмисартаном 80 мг в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) была сопоставима с рамиприлом 10 мг (европейским “золотым стандартом” терапии АГ), но отличалась более благоприятным профилем безопасности, в частности, в отношении частоты развития кашля и ангионевротического отека [16]. Все пациенты с АГ и высоким риском ССЗ, у которых отмечалась непереносимость иАПФ, были включены в исследование TRANSCEND и получали основную оптимальную терапию АГ: статины — 62%, бета-блокаторы — 57%, ацетилсалициловая кислота-76%, клопидогрел — 11%, диуретики —

28%, антагонисты кальция — 33%. По результатам исследования, добавление телмисартана к основной терапии АГ позволяло дополнительно снизить риск ССО на 13% [17]. На основании результатов этих клинических исследований телмисартан был включен в рекомендации по диагностике и лечению АГ как единственный препарат среди сартанов, показанный для снижения риска ССО у пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССО даже при высоком нормальном АД (в исследовании ONTARGET только 60% пациентов имели диагноз АГ [16]) [18]. Это уникальное показание для назначения было включено и в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата: “снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе)” [13].

Таким образом, телмисартан является предпочтительным для терапии пациентов с АГ, обеспечивая более длительный и эффективный контроль АД в течение суток, а также снижение риска развития ССЗ и смерти, по сравнению с остальными представителями класса сартанов [11, 13, 14].

В ситуациях, когда не удается достичь целевого уровня АД при монотерапии, в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ, пациентам может быть рекомендована комбинированная терапия [4, 5]. Комбинации сартан + гидрохлортиазид (ГХТЗ) (например, телмисартан + ГХТЗ) за счет добавления низких метаболически нейтральных доз гидрохлортиазида обеспечивают более выраженное снижение АД по сравнению с монотерапией, а также более быстрое достижение целевого уровня АД [19]. Так, в исследовании по оценке эффективности и безопасности фиксированной комбинации телмисартана 80 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг среди пациентов с мягкой и умеренной АГ, недостаточно контролируемой монотерапией телмисартаном 80 мг, достижение целевого уровня АД при применении фиксированной комбинации осуществлялось уже к 4 неделе терапии [19]. Как и в случае монотерапии, комбинированная терапия телмисартаном и ГХТЗ за счет длительного периода полувыведения телмисартана обладает наиболее продолжительным антигипертензивным эффектом среди всех комбинаций сартанов с ГХТЗ [20], что позволяет и комбинации контролировать АД в течение суток, а также в ночные и ранние утренние часы. Так, в сравнительном исследовании по оценке эффективности и безопасности терапией фиксированной комбинацией телмисартана 80 мг и ГХТЗ 12,5 мг и фиксированной комбинацией валсартана 160 мг и ГХТЗ 12,5 мг при однократном приеме в сутки среди пациентов с АГ и высоким ССР (сахарный диабет 2 типа, ожирение), терапия

комбинацией телмисартан + ГХТЗ приводила к развитию более выраженного и длительного АД эффекта в течение суток [21]. Кроме высокой эффективности фиксированная комбинация телмисартан и ГХТЗ обладает и благоприятным профилем безопасности, сопоставимым, по данным мета-анализа 30 двойных слепых рандомизированных исследований, с профилем безопасности монотерапии телмисартаном и плацебо [22]. Входящий в состав фиксированной комбинации ГХТЗ, по сравнению с другими тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, реже вызывает развитие повышения уровня мочевой кислоты и уровня глюкозы в крови, что вносит дополнительный положительный вклад в профиль безопасности комбинации [23].

По данным разных авторов, около 60% пациентов с АД имеют метаболические нарушения, которые затрудняют достижение целевого уровня АД [24]. В то же время, примерно у 30% пациентов с АД одним из метаболических нарушений является повышение уровня мочевой кислоты, что негативно влияет на тяжесть течения АД и повышает риск развития ССО и смерти [25]. В связи с этим, для данной категории пациентов актуальным является не только эффективное снижение АД, но и коррекция метаболических нарушений [26]. В рекомендациях по ведению пациентов с АД и метаболическими нарушениями, комбинация сартанов с антагонистами кальция является одной из наиболее предпочтительных у данной категории пациентов, т.к. обладает наиболее выраженным положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обменов [24].

В 2017г на российском фармацевтическом рынке появился комбинированный препарат Лозап АМ (Санофи, Франция) — оригинальная фиксированная комбинация лозартана с уникальной солью амлодипина камзилат, обладающей большей термо- и фотостабильностью по сравнению с солью амлодипина, входящей в состав других АД комбинаций [27-29]. По данным клинического исследования LOTNAR, Лозап АМ обладает более выраженным и длительным антигипертензивным эффектом: отмечалось в два раза более выраженное снижение АД по сравнению с монотерапией лозартаном [29]. Дополнительным уникальным преимуществом комбинации лозартан+амлодипин по сравнению с комбинациями других сартанов с амлодипином при терапии пациентов с АД, является уникальный урикозурический эффект: выраженное снижение уровня мочевой кислоты за счет механизма действия лозартана [31-33].

Как известно, помимо эффективности не менее важной характеристикой препарата, влияющей на приверженность терапии пациентов, является безопасность [34]. Так, в исследовании LOTNAR, при длительной терапии фиксированной комбинацией Лозап АМ периферические отеки развивались реже

в 4-5 раз по сравнению с монотерапией амлодипином [30], что объясняется синергией компонентов препарата [35]. Эти данные коррелируют с результатами мета-анализа 25 рандомизированных клинических исследований с включением более 15000 пациентов: частота развития периферических отеков и связанных с ними отказов от терапии была существенно ниже при применении блокаторов кальциевых каналов в комбинации с блокаторами РААС [36].

Кроме того, особого внимания требуют пациенты с АД и сопутствующим поражением почек. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что АД, наряду с СД, является основной причиной развития хронической болезни почек (ХБП) [37]. При этом как снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), так и появление альбуминурии не только повышают риск развития терминальной стадии ХБП и потребности в гемодиализе, но и ассоциированы со значительным ухудшением прогноза в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний [38]. В связи с этим, очень большое значение имеет раннее выявление признаков поражения почек и своевременное назначение препаратов, обладающих нефропротективным эффектом.

В России распространенность ХБП среди пациентов с АД достаточно высока. По данным исследования ХРОНОГРАФ [38], у пациентов с АД распространенность снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² составила 34,8%, альбуминурии выше 30 мг/г — 32,6%. При этом, один из этих факторов был обнаружен у 49% — почти половины пациентов с АД.

В соответствии с российскими и европейскими рекомендациями по лечению АД, пациентам с АД необходимо измерять клиренс креатинина и определять наличие белка в моче [4, 5]. В случае выявления поражения почек (в том числе, микроальбуминурии и протеинурии) при выборе АД терапии необходимо отдавать предпочтение блокаторам РААС: ингибиторам АПФ и сартанам [39].

В исследованиях по влиянию на прогрессирование поражения почек у пациентов с АД изучалось несколько препаратов из группы блокаторов РААС [40]. Большинство из них исследовалось на каком-то одном из этапов прогрессирования ХБП: протеинурии, микроальбуминурии, наличии нескольких факторов риска развития ХБП, в большинстве случаев — сахарного диабета [40]. Выделяется на этом фоне ирбесартан — препарат, нефропротективное действие которого изучалось на разных стадиях ХБП — от микроальбуминурии до протеинурии [41, 42].

Ирбесартан изучался в 2 исследованиях: IRMA-2 и IDNT [41, 42]. В исследование IRMA-2 были включены пациенты с АД и факторами риска и различной степенью микроальбуминурии (экскреция альбумина 20-200 мкг/мин). В исследовании было показано, что терапия ирбесартаном в дозировке 300 мг снижала

частоту развития новых случаев диабетической нефропатии на 70% по сравнению со стандартной терапией [41]. Кроме того, у 34% пациентов в группе ирбесартана 300 мг была отмечена нормализация уровня белка в моче [41]. Исследование IDNT было запланировано для изучения нефропротективного эффекта ирбесартана у пациентов с более тяжелым поражением почек: протеинурией более 900 мг/сут. [43]. В этом исследовании ирбесартан также продемонстрировал снижение риска прогрессирования нефропатии. Ирбесартан на 23% снизил риск наступления комбинированной конечной точки (время до удвоения сывороточного креатинина, развития терминальной почечной недостаточности или смерти) по сравнению с амлодипином. У 33% пациентов на терапии ирбесартаном 300 мг было отмечено снижение уровня протеинурии [42].

В случае, если при терапии ирбесартаном пациенты не достигают целевых цифр АД, возможно использование комбинированной терапии, в частности, фиксированной комбинацией ирбесартана и амлодипина. Сочетание этих препаратов продемонстрировало существенно более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с монотерапией ирбесартаном и амлодипином [43]. В исследовании в российской популяции пациентов с АГ было показано, что применение фиксированной комбинации ирбесартана и амлодипина в различных дозировках позволило достичь контроля АД у 93% пациентов, не контролируемых на монотерапии ирбесартаном или амлодипином [44].

Заключение

Таким образом, на основании клинического опыта применения, а также данных многочисленных клинических исследований, блокаторы рецепторов к ангиотензину (сартаны) являются одним из наиболее эффективных и безопасных классов АГ препаратов среди рекомендуемых для терапии пациентов с АГ, снижающих риск развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений. При этом, в соответствии с Российскими и Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ, выбор препарата из класса должен быть обусловлен его доказательной базой в каждой конкретной клинической ситуации [4]. Так, телмисартан более предпочтителен в ситуации АГ и неконтролируемого АД в течение суток за счет обеспечения более длительного и эффективного контроля АД, а также снижения риска развития СС осложнений и смерти у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями [13]. Ирбесартан может рассматриваться как оптимальный препарат для лечения пациентов с признаками поражения почек [45]. В случаях, когда при монотерапии пациентам не удается достичь целевого уровня АД, в соответствии с рекомендациями по лечению АГ, показано назначе-

ние комбинированной терапии [4, 5]. Преимущество имеют фиксированные комбинации, т.к. за счет обеспечения более выраженного пролонгированного АГ эффекта и благоприятного профиля безопасности по сравнению с монотерапией отдельными компонентами позволяют быстрее достичь целевого уровня АД, снизить риск сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений, а также повысить приверженность пациентов к терапии [4, 5]. В рекомендациях по лечению АГ среди комбинаций сартанов наиболее предпочтительными являются комбинации сартанов с тиазидными диуретиками и антагонистами кальция [4, 5]. Среди комбинаций с тиазидными диуретиками можно отметить комбинацию телмисартана и гидрохлоротиазида благодаря наличию выраженного дополнительного антигипертензивного эффекта по сравнению с монотерапией [19]. Для терапии пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, в частности, повышением уровня мочевой кислоты, может рассматриваться фиксированная комбинация лозартана и амлодипина за счет уникального урикозурического эффекта лозартана [31, 32]. У пациентов с АГ и признаками поражения почек при не достижении целевых цифр АД на монотерапии ирбесартаном возможен перевод на терапию фиксированной комбинацией ирбесартана с амлодипином [43, 44].

Клинический случай. Пациент, К. 55 лет. Жалобы на периодическое повышение АД утром и вечером до 145-150/95-100 мм рт.ст. в последние 2 мес., полгода назад был поставлен диагноз ИБС, стенокардия напряжения 1 ФК: пациент отмечал возникновение болевых ощущений жгучего характера в области левой половины грудной клетки на фоне стресса или после выраженной физической нагрузки длительностью около 3 мин (исчезали после прекращения нагрузки). В настоящее время частота жалоб на возникновение болей в области левой половины грудной клетки значительно уменьшилась. Принимает валсартан в дозировке 80 мг/сут., аторвастатин 20 мг, бисопролол 5 мг, ацетилсалициловую кислоту 75 мг. Отмечает, что в последнее время в связи с учащимся повышением АД вечером вынужден принимать дополнительно еще одну таблетку валсартана 80 мг. Курит, работа связана с финансовой ответственностью и частыми стрессовыми ситуациями. Родители страдают АГ, отец перенес ОИМ в 50 лет. При осмотре: рост 176 см, масса 75 кг, ИМТ 24 кг/м², АД на момент осмотра 150/95 мм рт.ст., ЧСС 78 в мин.

Результаты лабораторных и инструментальных анализов. Общий анализ мочи, общий анализ крови — показатели в пределах нормы, липидный профиль: общий холестерин — 4,6 ммоль/л, ЛПНП — 2,3 ммоль/л, биохимический анализ крови — показатели в пределах нормы, ЭКГ и ЭхоКГ — без патологии. Результат тредмил-теста — положительный, адаптация к нагрузкам снижена.

Заключение: АГ III стадии, 1 степени. Риск 4 (очень высокий). ИБС, стенокардия напряжения I ФК. Дислипидемия.

Рекомендации пациенту на основании анамнеза и результатов лабораторных и инструментальных анализов: отказ от курения, низкосолевая диета, изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, умеренная физическая активность, телмисартан (Телзап[®], Санофи, Франция) 80 мг, Розукард[®] (Санофи, Франция) 20 мг, бисопролол 5 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг. Повторный осмотр через 1 мес., контроль АД и липидного профиля.

Через 1 мес. пациент пришел на повторный осмотр. Данные врачебного осмотра: АД 135/85 мм рт.ст., данные лабораторных исследований: общий холестерин снизился до 3,9 ммоль/л, а ЛПНП — до 1,7 ммоль/л. Пациент соблюдает рекомендации врача, отмечает прекращение утренних и вечерних подъемов АД; однократного приема в сутки 80 мг препарата Телзап[®] пациенту достаточно для поддержания АД на постоянном уровне, в среднем не выше 135/80-85 мм рт.ст., болевых ощущений в левой половине грудной клетки и за грудиной не было. Пациенту рекомендовано продолжение немедикаментозной и медикаментозной терапии и повторный осмотр через 3-6 мес.

Литература

- World Health organization. The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (January 2017) дата последнего доступа 12.01.2018.
- Данные Росстат, www.gks.ru дата последнего доступа 12.01.2018.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002 Nov 2; 360 (9343): 1347-60.
- Diagnosics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik*; 2015 (1): 3-30. (In Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник*, 2015 (1): 3-30.
- 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.
- Boysov SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13 (4): 4-14. (In Russ.) Бойцов С.А. и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Mancia G, 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). *J Hypertens*. 2013 Jul; 31 (7): 1281-357.
- Dzau VJ, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006 Dec 19; 114 (25): 2850-70. Schrader J, et al. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005 Jun; 36 (6): 1218-26. Haller H, et al. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. March 10, 2011 *N Engl J Med* 2011; 364: 907-17. Parving, et al. The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2. September 20, 2001 *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8. Lewis EJ, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20; 345 (12): 851-60. Carson P, et al. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail*. 2005; 11: 576-85. Papademetriou V, et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 15; 44 (6): 1175-80. Pfeffer MA, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003 Sep 6; 362 (9386): 759-66. Erratum in: *Lancet*. 2009 Nov 21-2009 Nov 27; (9703): 1744. Brenner, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 861-9. Pitt B, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000 May 6; 355 (9215): 1582-7. Dickstein K, et al. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-60. Dahlöf B. 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 Mar 23; 359 (9311): 995-1003. Cohn JN. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6; 345 (23): 1667-75. NAVIGATOR study group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477-90. Pfeffer M.A. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13; 349 (20): 1893-906. Julius S, 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 Jun 19; 363 (9426): 2022-31. Mann JF, et al. ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008 Aug 16; 372 (9638): 547-53.
- Law M, et al. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technology Assessment* 2003; 7 (31).
- Conlin PR, et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001; 23: 1999-2010.
- Ruilope LM. Telmisartan for the management of patients at high cardiovascular risk. *Journal Current Medical Research and Opinion*. 2011, 27 (8): 1673-82.
- Manfredini R, et al. Circadian Variation in Stroke Onset: Identical Temporal Pattern in Ischemic and Hemorrhagic Events. *Chronobiology International*. 2005; 22 (3): 417-53.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап — ЛП-003545, 09.08.2017.
- Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Апровель — ЛП-001260, 23.11.2016, Кардосал 20 — ЛСР-000628/10, 06.02.2017, Эдарби — ЛП-002359, 11.07.2016, Атаканд — П N014373/01, 25.12.2015, Теветен — П N012018/01, 20.04.2016, Диован — ЛП-002136, 12.04.2016.
- White WB, et al. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am J Hypertens* 2004; 17: 347-53.
- ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10; 358 (15): 1547-59.
- The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE in tolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. *Lancet* 2008; 372: 1174-83.
- Chazova IE. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *System Hypertension* 2010; 3: 5-26. (In Russ.) И.Е. Чазова и соавт. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5-26.
- Lacourciere, et al. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan plus HCTZ in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. *Journal of Human Hypertension*, 2001, (15): 763-70.
- Инструкции по применению лекарственных препаратов для медицинского применения: Лозап[®] Плюс ЛСР-000084, 04.09.2014, Телзап[®] Плюс ЛП-004359, 27.11.2017, Коапровель[®] ЛП-001027, 08.11.2016, Кардосал[®] Плюс ЛСР-007457/10, 04.10.2013, Атаканд[®] Плюс ЛСР-001340/08, 25.10.2017, Теветен[®] Плюс ЛС-000319, 27.04.2016, Ко-Диован[®] ЛП-000689, 07.05.2015.
- Sharma AM, et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. *Cardiovasc Diabetol*. 2007; 6: 28.
- Schumacher H, et al. The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: a retrospective analysis of 50 studies. *Blood Press Suppl*. 2008 Jun; 1: 32-40.
- Musini V, et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 29 (5): CD003824.
- Kobalava ZD. Is uric acid a marker and/or a new risk factor for cardiovascular complications? *Clinical pharmacology and therapy*. 2002 (11) 3: 32-9. (In Russ.) Кобалава Ж.Д. Мочевая

- кислота — маркер и/или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений? Клиническая фармакология и терапия. 2002; (11) 3: 32-9.
25. Chazova IE, et al. Recommendations for management of patients with arterial hypertension with metabolic disorders. *Cardiologicheskij Vestnik* 2014; XIX (XXI): 1: 4-57. (In Russ.) Чазова И. Е. и соавт. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестник* 2014; XIX (XXI): 1: 4-57.
 26. Mamedov MN, et al. Metabolic syndrome — more than a combination of risk factors: the principles of diagnosis and treatment. *Manuals for doctors*, 2006, 48 p. (In Russ.) Мамедов М. Н. Метаболический синдром — больше чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. *Пособие для врачей*, 2006, с. 48.
 27. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лозап АМ — ЛП-001481, 03.04.2017.
 28. Kim HK, et al. Patent: (s)-(-)-amlodipine camsylate or a hydrate thereof and a pharmaceutical composition comprising them. <http://www.findpatent.ru/patent/240/2403241.html>.
 29. Moon JH, et al. Patent: Amlodipine camsylate, a process for its preparation and a pharmaceutical composition based on it. <http://www.freepatent.ru/patents/2241701>.
 30. Kohlmann OJr, et al. The LOTHAR study: evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006 Jan; 86 (1): 39-51.
 31. Nidhi S, et al. The effects of Amlodipine plus Losartan combination versus Amlodipine alone on serum uric acid levels in hypertension at a tertiary care hospital of north India. *World Journal of Pharmaceuticals Science.* 2016; 4 (11): 195-9.
 32. Nishida, et al. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers on serum uric acid in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective observational study. *Cardiovascular Diabetology* 2013, 12: 159.
 33. Hamada T, et al. Uricosuric Action of Losartan via the Inhibition of Urate Transporter 1 (URAT 1) in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*, 2008; 21 (10): 1157-62.
 34. Konradi AO, et al. Insufficiency adherence to the treatment of hypertension: the causes and ways of correction. *Arterial hypertension* 2004; 10, 3: 137-43. (In Russ.) Конради А. О. и др. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Consilium Medicum.* 2004; 10, 3: 137-43.
 35. Sica DA. Pharmacotherapy review: calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 Jan; 8 (1): 53-6. Review.
 36. Makani H, et al. Effect of Renin-Angiotensin System Blockade on Calcium Channel Blocker-Associated Peripheral Edema. *The American Journal of Medicine* (2011) 124: 128-35.
 37. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002; (13) 5: 1338-49.
 38. Kobalava ZD, et al. National recommendations: Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Clinical pharmacology and therapy*, 2014; 23 (3): 4-27. (In Russ.) Кобалава Ж. Д. и др. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014; 23 (3): 4-27.
 39. Kobalava ZD, et al. Prevalence of markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension: the results of an epidemiological study CHRONOGRAPH. *Cardiology* 2017, 57 (10): 39-44. (In Russ.) Кобалава Ж. Д. и др. от имени исследователей программы ХРОНОГРАФ. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология.* 2017; 57 (10): 39-44.
 40. Roscioni SS, et al. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10: 77-87.
 41. Parving HH, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 870-8.
 42. Lewis EJ, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20; 345 (12): 851-60.
 43. Bobrie G. Investigators ICS. I-COMBINE study: assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amlodipine fixed-dose combination therapy compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with amlodipine 5 mg monotherapy: a multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded-end point evaluation study. *Clin Ther* 2012; 34: 1705-19. Bobrie G. Investigators IAS. I-ADD study: assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amlodipine fixed-dose combination therapy compared with irbesartan monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with irbesartan 150 mg monotherapy: a multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded-end point evaluation study. *Clin Ther* 2012; 34: 1720-34.e1723.
 44. Kobalava ZD. Fixed combination irbesartan/amlodipine: efficacy and safety of 4 dose regimens in patients with arterial hypertension. *Cardiology* 2014; 6: 15-20. (In Russ.) Кобалава Ж. Д. Фиксированная комбинация ирбесартан/амлодипин: эффективность и безопасность применения 4 дозовых режимов у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2014; 6: 15-20.
 45. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апровель — ЛП-001260, 23.11.2016.