

К.А. Гямджян,
аспирант кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

М.Л. Максимов,
д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

K.A. Ghyamdzhyan,
post-graduate student of the chair of clinical pharmacology
and propaedeutics of medical diseases of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

M.L. Maksimov,
MD, prof. of the chair of clinical pharmacology
and propaedeutics of medical diseases of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

ИНГИБИТОРЫ АПФ И БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ЧТО ВЫБРАТЬ?

ACE INHIBITORS AND ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE: WHAT TO CHOOSE?

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Максим Леонидович Максимов, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 8 (495) 609–14–00

E-mail: dovuz@mma.ru

Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. В статье рассматриваются актуальные вопросы фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Сопоставляется эффективность и безопасность двух основных классов препаратов для фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний — блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ — приводятся данные клинических исследований обоих классов препаратов.

Annotation. This article deals with current issues of pharmacotherapy of cardiovascular diseases which are based on disfunction of the renin-angiotensin-aldosterone system. As compared with the efficacy and safety of two major classes of drugs for the pharmacotherapy of cardiovascular diseases — angiotensin II receptor blockers and ACE inhibitors — are given data from clinical trials of both classes of drugs.

Ключевые слова. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, блокаторы рецепторов ангиотензина II, сартаны, ингибиторы АПФ, фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.

Key words. Renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin receptor blockers II, Sartana, ACE inhibitors, pharmacotherapy of cardiovascular disease.

В 1898 г. два профессора стокгольмского Каролинского университета Robert Tigerstedt и его ученик Per Gunnar Bergman 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 в 1965 г. S. Perreira ингибирующего фактора в составе яда южноамериканской змеи Bothrops jararaca истории разработки ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов 1-го типа к ангиотензину II (БРА) шли параллельными путями [1]. Первым был получен препарат класса

БРА — саралазин, однако, непредсказуемость его эффектов при клиническом применении притормозила процесс изучения БРА (сартанов), и первыми нашли свое место в практической кардиологии ИАПФ. В 1971 г. был синтезирован первый ИАПФ — тепротид. В 1975 г. в лабораториях компании Squibb появился первый ИАПФ для перорального приема — каптоприл. В 1978 г. в журнале «New England Journal of Medicine» опубликована первая работа по применению каптоприла у больных артериальной гипертензией [2]. Создание и активное клиническое применение новых классов лекарственных препаратов в последней четверти XX в. позволили изменить течение и прогноз тяжелых заболеваний ССС.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в патогенезе сердечной недостаточности и многих других сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Помимо этого, долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, ангиотензина II (А II) 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 гипотензивных средств: бета-адреноблокаторы (БАБ), ИАПФ, БРА и антагонисты альдостерона. Совсем недавно был синтезирован первый прямой ингибитор ренина — алискирен.

Устранить все негативные эффекты АП в настоящий момент можно двумя способами: снижением активности АПФ и блокадой рецепторов I-ого типа к нему, 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 [4–6]. Вторая задача успешно решается с помощью БРА. История применения сартанов более сложна: 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 — блокаторов рецепторов к А II (БРА II, сартанов) и ингибиторов АПФ.

Каждая группа препаратов имеет свои плюсы и минусы (табл. 1). Уникальность ИАПФ состоит в

том, что они дают двойной терапевтический эффект: ослабляют агрессивное воздействие АП (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 [4–7].

Главной отличительной чертой БРА является высокая безопасность и малое число побочных эффектов, сравнимое с 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, 8–10].

Казалось, 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% А II образуется при помощи химаз и некоторых других ферментов. При кратковременной терапии ИАПФ блокирует АПФ-зависимый путь образования АП и, следовательно, его эффекты, направленные на вазоконстрикцию, патологическое ремоделирование органов и синтез альдостерона [8–10]. Вместе с тем, при длительном применении ИАПФ (месяцы и годы) постепенно начинает активироваться не-АПФ-зависимый путь синтеза АП с частичным восстановлением его эффектов. Указанный механизм может приводить к «ускользанию» части нейрогуморальных эффектов ИАПФ при длительном лечении 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 месяцев [11]. С этого момента ИАПФ стали считаться препаратами, которые могут улучшить выживаемость больных с ХСН.

Таблица 1.

Фармакологические отличия БРА от ИАПФ

БРА	ИАПФ
Максимально полное блокирование негативного действия АП [7]	Неполная блокада синтеза АП
Стимуляция защитных эффектов через рецепторы АТ ₂	Одновременное снижение защитных эффектов АП (через АТ ₂)
Отсутствие влияния на брадикинин-калликреин-кининовую систему [7]	Нарушение деградации брадикинина (повышение синтеза простаглана и оксида азота)
Малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо	В 5–7% случаев кашель [4–6]
Одинаковое число показаний к назначению	
Отсутствие эффекта «ускользания» нейроромонального действия	«Эффект ускользания» нейроромонального действия

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 хронической сер-

дечной недостаточности. Безусловно, 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: агонизм к PPAR-γ рецепторам, ответственным за чувствительность периферических тканей к инсулину, урикозурический эффект или способность угнетать симпатическую нервную систему. В ряде клинических исследований были выявлены дополнительные органопротективные эффекты сартанов — это кардиопротекция (LIFE, JKEI-HEART), нефропротекция (IRMA II, 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 [22]. (См. табл. 2.)

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 от-

Таблица 2.

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

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

вета на вопросы классовых преимуществ БРА или ИАПФ [28–30]. При сравнимом 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, спланированное специально для окончательного прояснения ситуации с соперничеством БРА II и ИАПФ. Одна из задач ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) состояла в оценке дополнительных преимуществ совместного назначения БРА телмисартана в дозе 80 мг/сут и ингибитора АПФ рамиприла в дозе 10 мг/сут по сравнению с монотерапией рамиприлом или телмисартаном в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности, риска развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности 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 сердечной недостаточности) 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, инфаркт миокарда, инсульт) были получены схожие результаты [31].

Схожие результаты были получены в исследовании VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial), целью которого являлось сравнение способности ИАПФ и сартанов профилактировать 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: инфарктом миокарда, госпитализациями в связи со стенокардией, инсультом, процедурами реваскуляризации. В испытание было включено 14 703 пациентов, которые между 12 часами — 10 сутками от начала ИМ при наличии систолической дисфункции ЛЖ 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 последующее наблюдение в группах оказалось сопоставимым: для первого события 559, 587 и 554 случаев ($p>0,05$), для суммы событий 798, 796 и 756 случаев ($p>0,05$) соответственно в группах ИАПФ, БРА и их комбинации с недостоверным трендом 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].

Эндотелиальной дисфункции придается исключительная роль в становлении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Выраженная дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности обусловлена гиперактивацией РААС. Следовательно, фармакологическая блокада рецепторов 1-го типа к А II 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 сахарным диабетом II типа и атеросклерозом преимуществ какого-либо из классов препаратов выявлено не было. В группе ИАПФ через три месяца терапии показатели эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии изменились с начального ($3,55\pm 2,8$) до ($05,62\pm 4,18$), тогда как показатели эндотелий-независимой дилатации — с начального ($12,62\pm 7,48$) до ($12,8\pm 7,04$) ($p>0,05$). В группе БРА изменения показателей функции эндотелия носили следующий характер: показатели эндотелий-зависимой дилатации повысились с ($4,42\pm 2,95$) в начале терапии до ($6,28\pm 3,26$) $p<0,05$, однако показатели эндотелий-независимой дилатации снизились с ($10,69\pm 5,85$) до ($9,54\pm 4,78$) $p>0,05$, однако эти изменения являются статистически недостоверными [32]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что ИАПФ и БРА оказывают практически одинаковое влияние на функцию эндотелия пациентов с сахарным диабетом II типа и атеросклерозом. Однако в данном и в ряде других исследований не проводились за-

меры маркеров дисфункции эндотелия, таких как эндотелин-1, оксид азота и асимметричный диметиларгинин. 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.

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 сахарном диабете II типа и непереносимость ИАПФ) добавились такие заболевания как ХСН, перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий, метаболический синдром и сахарный диабет. 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, покажут практика и новые специально спланированные рандомизированные клинические исследования.

Список литературы

1. Davis J.O. The second Volhard Lecture: the use of blocking agents to define the functions of the renin-angiotensin system // Clin. Sc. Mol. Med. Suppl. — 1975. — Vol. 2. — P. 3–14.
2. 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. — Vol. 298(18). — P. 991–995.
3. 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. — Vol. 114(25). — P. 2850–2870.
4. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010.
5. Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении больных ХСН // Сердце. — 2008. — № 5. — 275–283.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006.
7. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в кардиологической практике: современный взгляд на проблему // РМЖ. — 2008. — № 11.
8. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Шукина Г.Н., Шорикова Е.Г. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в 2010: что нового? // Системные гипертензии. — № 1. — 2011.
9. 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). — С. 115–124.
10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Мусеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009.
11. 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. — Vol. 316. — P. 1429–1435.
12. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof 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. — Vol. 359(9311). — P. 1004–1010.
13. Mochizuki S., Dahlof B., Taniguchi I. 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.
14. Parving H.H., Lenhert H. et al. The effects of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with types 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345(12). — P. 870–878.
15. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.
16. Viberti G., Wheeldom 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. — Vol. 106(6). — P. 672–678.
17. Brenner B.M., Cooper M.E., Zeeuw de D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345(12). — P. 851–860.
18. Schrader J. 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. — Vol. 36(2). — P. 1218–1226.
19. 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. — Vol. 363(9426). — P. 2022–2031.
20. The navigator study group. effect of Valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 1477–1490.

21. *Hollenberg N.K.* et al. The Diovan reduction of Proteinuria drop study: albuminuria response to high doses of Valsartan in type 2 diabetes mellitus // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114. — P. 11–61.
22. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ВНОК. — 4-й пересмотр, 2010 г.
23. *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. — *Lancet*. — 2000. — Vol. 355(9215). — P. 1582–1587.
24. *Dickstein K., Kjekshus J.* OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. — *Lancet*. — 2002. — Vol. 360(9335). — P. 752–760.
25. *Pfeffer M.A.* et al. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1893–1906.
26. *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. — Vol. 345(23). — P. 1667–1675.
27. *Granger C.B., McMurray J.V.* 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 // *The Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 772–776.
28. *Baker W.L., Coleman C.I.* et al. Systematic review: comparative effectiveness of Angiotensin-converting enzyme inhibitors or Angiotensin II-Receptor Blockers for ischemic heart disease // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 151. — P. 861–871.
29. *Matchar D.B., McCorry D.C.* et al Systematic review: comparative effectiveness of Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for treating essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 148. — P. 16–29.
30. *Kunz R., Friedrich C.* et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the Renin-Angiotensin system on Proteinuria in renal disease // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 148. — P. 30–48.
31. *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. — Vol. 358(15). — P. 1547–1559.
32. *Wang L., Huang X.-S.* 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 // *J. First Mil. Med. Univ.* — 2005. — Vol. 25(8).