

Фиксированные комбинации в современных алгоритмах лечения артериальной гипертензии

Саютина Е. В.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Современное адекватное лечение артериальной гипертензии предусматривает использование комбинированной антигипертензивной терапии. В обновленной версии рекомендаций Европейского общества кардиологов 2018 блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы укрепили свои позиции в качестве препаратов первой линии, в т.ч. в комбинации с гидрохлортиазидом. В настоящей статье представлены алгоритмы ведения больных с неосложненной и бессимптомной (при наличии поражения органов-мишеней) артериальной гипертензией, а также у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой, цереброваскулярной, почечной патологией и сахарным диабетом, и место в этой терапии фиксированной комбинации кандесартан/гидрохлортиазид. В статье представлены результаты исследований, которые подтвердили не только высокую антигипертензивную эффективность этой комбинации, но и продемонстрировали ее нейтральный метаболический профиль, органопротективные эффекты, возможность использования

у пациентов с хронической болезнью почек, хронической сердечной недостаточностью, инсультом в анамнезе, а также хорошую переносимость и высокую приверженность лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, терапевтические алгоритмы, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, поражение органов-мишеней, блокаторы РААС, кандесартан, тиазидные диуретики.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):86–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-86-94>

Поступила 04/12-2018

Получена рецензия 06/12-2018

Принята к публикации 07/12-2018



Fixed combinations in modern hypertension treatment algorithms

Sayutina E. V.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Modern appropriate treatment of hypertension involves the use of combination antihypertensive therapy. According to updated version of European Society of Cardiology 2018 guidelines, renin-angiotensin-aldosterone system blockers must be used as first-line drugs, including in combination with hydrochlorothiazide. This article presents the algorithms for the management of patients with uncomplicated and asymptomatic (with target lesions) arterial hypertension. It also described the management of patients with concomitant cardiovascular, cerebrovascular, renal pathology and diabetes mellitus, and use of fixed combination of candesartan and hydrochlorothiazide. The article presents research data that confirmed not only the high antihypertensive efficacy of this combination, but also demonstrated its neutral metabolic profile, organ-protective effects, the ability to use in patients with chronic kidney disease, chronic heart failure, prior stroke, as well as high tolerability and treatment adherence.

Key words: arterial hypertension, therapeutic algorithms, combined antihypertensive therapy, fixed combinations, target lesions, RAAS blockers, candesartan, thiazide diuretics.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2018;17(6):86–94
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-86-94>

Sayutina E. V. ORCID: 0000-0001-9611-5096.

Received: 04/12-2018 **Revision Received:** 06/12-2018 **Accepted:** 07/12-2018

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, АТ II — ангиотензин II, АТ1-рецепторы — ангиотензиновые рецепторы 1 типа, АТ2-рецепторы — ангиотензиновые рецепторы 2 типа, БРА — блокатор рецептора ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГХТ — гидрохлортиазид, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МИ — мозговой инсульт, ОР — относительный риск, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — СН со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТД — тиазидный диуретик, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β -АБ — бета-адреноблокатор, ESC/ESH — European Society of Cardiology/European Society of Hypertension.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (963) 695-14-05

e-mail: 493400@gmail.com

[Саютина Е. В.* — к. м. н., ассистент кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-9611-5096].

Артериальная гипертензия (АГ), как самостоятельная нозология и ведущий фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сохраняет лидирующие позиции в мировой структуре заболеваемости, инвалидизации и летальности [1]. Современная концепция лечения АГ предусматривает, помимо обеспечения достижения целевого уровня артериального давления (АД) и органопroteкции, снижение смертности и частоты развившихся на фоне АГ осложнений [2].

По данным многочисленных исследований, ~75% пациентов с целью адекватного контроля АД нуждаются в совместном использовании нескольких антигипертензивных агентов [3]. Многочисленные современные руководства по АГ предлагают инициировать именно комбинированную терапию, либо с отдельными препаратами, либо с использованием *poly pill* (“одной таблетки”) [4-6].

В обновленные Рекомендации ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) по лечению АГ 2018 [7], по сравнению с предыдущей версией, также внесены существенные изменения, и был сделан акцент на следующих положениях:

— введение новых целевых диапазонов АД в зависимости от возраста и сопутствующей патологии (таблица 1),

— внедрение стратегии “одной таблетки” для лечения АГ,

— упрощение терапевтических алгоритмов: у большинства пациентов рекомендовано отдавать предпочтение комбинациям блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА) с антагонистом кальция (АК) и/или тиазидным диуретиком (ТД), а бета-адреноблокаторы (β -АБ) должны назначаться только в специфических клинических ситуациях,

— уменьшение консерватизма в ведении пациентов пожилого и старческого возрастов,

— усиление внимания к оценке приверженности пациентов лечению как основной причине недостаточного контроля АД.

Особый акцент европейские эксперты сделали на стартовой терапии АГ. У большинства пациентов рекомендовано начинать лечение с двухкомпонентной антигипертензивной терапии (АГТ). Важно отметить, что в новых рекомендациях был повышен класс и уровень доказательности начала лечения с фиксированной комбинации (стратегия “одной таблетки”) до I В. Именно использование подобного рода стартовой терапии сведет к минимуму опасения по поводу того, что при назначении одного препарата с последующей титрацией дозы или добавлением второго препарата в дальнейшем, приведет к тому, что большинство пациентов в итоге останется на недостаточно эффективной монотерапии на длительный период времени [7].

Монотерапия на старте возможна только для пациентов низкого риска с АГ I степени, если систолическое артериальное давление (САД) <150 мм рт.ст., очень пожилых (>80 лет) и, так называемых, “хрупких” больных [7].

Преимущества фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) хорошо известны и определяются следующими основными факторами:

— потенцирование эффекта за счет разнонаправленного действия лекарственных препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что способствует достижению целевых цифр АД у большего числа пациентов;

— уменьшение частоты побочных эффектов, что достигается редуциацией доз, входящих в комбинацию АГП и взаимной нейтрализацией этих эффектов;

— обеспечение эффективной защиты органов-мишеней и уменьшение риска/частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений и смерти [8, 9].

К неоспоримым преимуществам фиксированных комбинаций относятся также простота назна-

Таблица 1

Целевые диапазоны офисного АД

Возраст, лет	Целевое офисное САД (мм рт.ст.)					Целевое ДАД (мм рт.ст.)
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+МИ/ТИА	
18-<65	Цель до <130 или ниже, если переносится; Не ниже <120		Цель до <140, до 130, если переносится	Цель до <130 или ниже, если переносится Не ниже <120		<80 до 70
65-79	Цель до <140 до 130, если переносится					
≥80	Цель до <140 до 130, если переносится					
Целевое ДАД (мм рт.ст.)	<80 до 70					

Примечание: ТИА — транзиторная ишемическая атака, ДАД — диастолическое АД.

Адаптировано: Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

чения и титрования доз, оптимизация стоимости лечения и повышение приверженности пациентов проводимой терапии, что, является одной из важнейших составляющих успешного контроля АД.

Как и ранее, в новой версии рекомендаций основная АГТ представлена иАПФ, БРА, β -АБ, АК, ТД и тиазидоподобными диуретиками. При этом блокаторы РААС (иАПФ или БРА) в сочетании с ТД или АК, укрепили свои позиции в качестве препаратов первой линии [7].

Хорошо известно, что активация РААС играет ключевую роль в патогенезе АГ, а также связанных с ней осложнений и нейрогуморальных/метаболических нарушений на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [10].

Основное преимущество БРА перед иАПФ заключается в том, что они обеспечивают более полную и селективную блокаду РААС, целенаправленно подавляя ангиотензиновые рецепторы 1 типа (АТ1-рецепторы) и ослабляя эффекты ангиотензина II (АТ II) вне зависимости от путей его образования. Помимо этого, сартаны способствуют реализации защитных эффектов АТ II за счет его взаимодействия с ангиотензиновыми рецепторами 2 типа (АТ2-рецепторами) и не оказывают прямого влияния на калликреин-кининовую систему, с воздействием на которую связаны основные побочные эффекты иАПФ — сухой кашель и ангионевротический отек [11]. Именно этим определяются их благоприятные фармакологические эффекты, безопасность при длительном приеме и превосходная переносимость у подавляющего числа больных.

В 2003г был опубликован мета-анализ исследований препаратов различных классов с 24-часовым мониторингом АД, в котором было показано, что БРА обеспечивают наибольшее снижение среднесуточного САД, что является следствием высокой безопасности длительного приема этого класса препаратов [12].

Согласно современным международным рекомендациям [2, 7], БРА целесообразно использовать в терапии коморбидных пациентов с АГ, в частности, при сахарном диабете (СД), метаболическом синдроме, а также сопутствующем поражении органов-мишеней, таких как гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и нефропатия диабетического и недиабетического генеза. Многочисленные рандомизированные исследования и мета-анализы продемонстрировали выраженные органопротективные эффекты БРА, и, главное, их способность снижать риск развития сердечно-сосудистых катастроф: инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), сердечной недостаточности (СН), у больных АГ [7, 13, 14]. В 2017г было опубликовано международное, многоцентровое, наблюдательное исследование REACH (REsource utilization Among Congestive Heart failure), в котором приняли участие

40625 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, 67,9% из которых принимали иАПФ, а 32,1% — БРА. Полученные результаты показали, что риск сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, нефатального МИ и госпитализации по причине ССЗ был на 10% ниже в группе пациентов, принимавших БРА, по сравнению с группой, получавших иАПФ [15].

Одним из хорошо изученных представителей БРА является препарат кандесартана цилекситил, метаболит которого, кандесартан имеет избирательную тропность к АТ1-рецепторам по сравнению с АТ2-рецепторами ($>$ в 10 тыс. раз), что характеризует его высоко селективную блокаду РААС. В отличие от других представителей класса сартанов, которые относятся к пролекарствам, активация кандесартана цилексетила не зависит от метаболизма в печени. Концентрация препарата в плазме относительно постоянна, предсказуема и пропорциональна дозе кандесартана в терапевтическом диапазоне, что дает дополнительные преимущества для пациентов с АГ. Препарат отличает и более высокая, в сравнении с лозартаном и ирбесартаном, липофильность, что проявляется выраженными органопротективными свойствами [16, 17].

Высокое сродство кандесартана к рецепторам, особенности его взаимодействия с АТ1-рецепторами, медленная диссоциация из связи с ними и повторное связывание объясняют, почему этот препарат оказывает более выраженное и длительное антигипертензивное действие, чем другие БРА, и обеспечивает сохранение антигипертензивного эффекта даже при пропуске очередной дозы. Препарат способен эффективно контролировать АД на протяжении ≥ 1 сут. и предотвращать его подъем в ранние утренние часы при режиме назначения 1 раз/сут., снижая риск развития нежелательных кардиоваскулярных событий и повреждение органов-мишеней в “уязвимый” период суток [17].

В частности, в исследованиях DOHSAM (Domestic Observation of Heart rate and Systemic Arterial blood pressure in the Morning) [18] и Hasegawa H. [19] было показано, что у пациентов с неконтролируемой утренней АГ на терапии другими АГП — АК и другими представителями БРА, перевод больных на кандесартан способствовал лучшему контролю утренней АГ.

Представленный в Рекомендациях 2018 алгоритм медикаментозного лечения неосложненной АГ (таблица 2) предусматривает в составе стартовой терапии использование БРА в комбинации с ТД [7]. Несмотря на имеющую место критику в адрес ТД из-за их негативного влияния на показатели обмена у больных с метаболическими нарушениями и СД, трудно опровергнуть тот факт, что без участия этого класса АГП достаточно проблематично достичь целевых цифр АД [20, 21].

Алгоритм медикаментозного лечения неосложненной АГ

Этапы терапии	Препараты	Примечания
1 этап: двойная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК или ТД	Монотерапия для пациентов низкого риска с САД <150 мм рт.ст., очень пожилых (>80 лет) и пациентов со старческой астенией
2 этап: тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК + ТД	
3 этап: тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке) + спиронолактон, при его непереносимости, другой препарат	иАПФ или БРА + АК + ТД + спиронолактон (25-50 мг 1 раз/сут.) или другой диуретик, α - или β -АБ	Эта ситуация расценивается как резистентная АГ и требует направления в специализированный центр для дополнительного обследования
Назначение β -АБ возможно рассмотреть на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как СН, стенокардия, перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование		

Адаптировано: Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

Комбинация БРА с ТД из-за аддитивного влияния на патогенетические механизмы АГ неоднократно демонстрировала высокую антигипертензивную эффективность и обеспечивала большее снижение АД, чем каждый компонент такой терапии по отдельности [7].

Большое количество исследований подтверждает факт нивелирования негативных метаболических последствий применения ТД посредством комбинации с блокаторами РААС [22, 23]. В настоящее время нет крупных исследований, результаты которых ставили бы под сомнение метаболическую нейтральность применения, в частности, гидрохлортиазида (ГХТ) в малых дозах в комбинации с иАПФ или БРА [24].

Кроме этого, ГХТ — ТД, реализующий свой антигипертензивный эффект за счет увеличения экскреции ионов Na^+ и Cl^- . Диуретический эффект ГХТ сопровождается активацией и выведением K^+ и гидрокарбонатов. При одновременном приеме ГХТ с БРА также отмечается уменьшение потери K^+ , вызываемой ГХТ, предположительно за счет блокады РААС [25].

Высокая антигипертензивная эффективность кандесартана в комбинации с ГХТ была продемонстрирована в исследовании [26]. В исследование были включены 116 пациентов с первично установленной АГ III степени и нелеченные до периода включения. Все пациенты получали кандесартан 16 мг в комбинации с ГХТ 12,5 мг в течение 6 нед. после монотерапии кандесартаном в дозах 8 мг и 16 мг, который титровался в течение 2 нед. Результаты исследования показали, что в группе больных с тяжелой АГ 90,1% пациентов «ответили» на комбинированную терапию кандесартан/ГХТ, а 39,6% включенных в исследование пациентов с АГ III ст. достигли на ней целевых уровней АД =140/90 мм рт.ст. [26].

В другом исследовании CARLOS (Comparison of the Efficacy and Tolerability of Combination Tablets Containing Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide or Losartan and Hydrochlorothiazide in Patients With Moderate to Severe Hypertension), сравнивали фиксированные комбинации кандесартана + ГХТ и лозартана + ГХТ по степени выраженности и продолжительности антигипертензивного действия, а также по переносимости. Это двойное слепое, рандомизированное исследование проводили в 9 центрах Германии, в нем принимали участие 160 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами АГ. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: кандесартан/ГХТ 16 мг/12,5 мг (n=81), лозартан/ГХТ 50 мг/12,5 (n=79). Оба препарата принимали однократно в сут. в течение 6 нед., при этом АД оценивалось через 24 ч и 48 ч после приема последней дозы. Результаты исследования показали, что фиксированная комбинация кандесартан/ГХТ 16/12,5 мг, назначаемая однократно в сут., снижает АД более эффективно, чем лозартан/ГХТ 50/12,5, через 24 ч и 48 ч после приема [23].

Кроме того, кандесартан/ГХТ обеспечивает эффективный контроль АД даже после пропущенной дозы [23].

Алгоритм лечения неосложненной АГ также может быть применим у пациентов с поражением органов-мишеней, цереброваскулярной болезнью, СД и периферическим атеросклерозом [7].

В исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) изучалась способность кандесартана и иАПФ эналаприла обеспечивать регресс массы миокарда у пациентов с АГ и признаками ГЛЖ. В обеих группах был достигнут целевой уровень АД, однако в группе кандесартана у большего количества пациентов масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) вернулась

к нормальным значениям по сравнению с группой эналаприла: 38% пациентов из группы кандесартана и 28% больных, принимавших эналаприл [27].

Оценка долгосрочного влияния терапии кандесартаном и амлодипином на частоту сердечно-сосудистых событий проводилась в японском исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan), в которое были включены 4728 пациентов с АГ высокого риска и высоким сердечно-сосудистым риском. На терапии кандесартаном было зафиксировано меньше новых случаев СД (8,7/1000 человеко-лет), чем на терапии амлодипином (13,6/1000 человеко-лет), при этом снижение относительного риска (ОР) составило 36% — ОР: 0,64, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,43 до 0,97, ($p=0,033$). Увеличение частоты новых случаев СД зависело от индекса массы тела среди пациентов, получавших амлодипин, тогда как для кандесартана такая зависимость не наблюдалась [28].

Влияние кандесартана на риск сердечно-сосудистых осложнений также было оценено в исследовании HJ-CREATE (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease), где препарат сравнивали с другими режимами АГТ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ. 2049 больных АГ с уровнем АД $>140/90$ мм рт.ст. и с документированной ИБС (по показателям коронароангиографии) были рандомизированы в группы приема кандесартана ($n=1024$) или альтернативного медикаментозного лечения, в т.ч. иАПФ ($n=1025$). По результатам исследования не было выявлено существенных различий между группами в частоте возникновения первичной конечной точки — первое любое кардиоваскулярное событие, сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или СН. В группе кандесартана достоверно реже наблюдались новые случаи СД — ОР 0,37; 95% ДИ 0,16-0,89, а переносимость терапии была значительно лучше, чем в группе сравнения: отказ от терапии в группе кандесартана составил 5,7% vs 12,2% в группе альтернативного лечения ($p<0,001$) [29].

БРА занимают лидирующие позиции в улучшении когнитивных функций и предупреждении деменции вне зависимости от степени выраженности их антигипертензивного эффекта по сравнению с другими классами АГП [13].

Способность кандесартана уменьшать риск инсульта у пожилых больных (70-89 лет) с изолированной систолической АГ оценивался в рамках двойного слепого, рандомизированного, клинического исследования SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), в которое были включены 4937 пациентов 70-89 лет с АГ 1-2 ст., средняя продолжительность наблюдения составила 3,7 года. Первичная конечная точка исследования была представлена как комбинированный показатель сердечно-

сосудистой смертности, частоты развития нефатального МИ и нефатального ИМ. Результаты исследования показали, что применение кандесартана (8-16 мг) у пожилых пациентов с АГ связано со снижением риска развития фатального и нефатального МИ по сравнению с другими АГП при сопоставимом существенном снижении АД в обеих группах: кандесартан снижал риск нефатального МИ на 27,8% и общего количества МИ на 23,6%, а также обеспечивал более медленные темпы снижения когнитивной функции, несмотря на то, что число новых случаев деменции было очень низким для изучаемой возрастной группы [30].

АГ является основным фактором риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), вне зависимости от причин ее возникновения. Больных ХБП, резистентной и замаскированной АГ объединяют общие патогенетические механизмы, ассоциированные с более низким уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), повышенным уровнем альбуминурии и поражением органов-мишеней [31, 32].

У больных АГ с ХБП, помимо достижения целевых цифр АД, целесообразно обеспечить коррекцию уровня альбуминурии, что также рассматривается как важная терапевтическая стратегия. Анализ результатов рандомизированных клинических исследований показал, что повышенная экскреция альбумина с мочой является предиктором неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [33, 34]. Однако существуют исследования, в которых подобной четкой связи не прослеживается [35]. В представленном мета-анализе у пациентов с недиабетической нефропатией было показано, что замедление прогрессирования ХБП было достигнуто при уровне САД <120 мм рт.ст. и альбуминурии >1 г/сут. Напротив, в другом исследовании у пациентов с протеинурией >1 г/сут. и уровнем САД <140 мм рт.ст. отмечался наименьший риск развития фатальных почечных осложнений, но не сердечно-сосудистых событий [35]. Эксперты полагают, что в настоящее время значение альбуминурии для профилактики ССЗ требует уточнения и дальнейших исследований в этой области.

Пациенты с ХБП, помимо рекомендаций по коррекции образа жизни и, особенно, ограничению потребления поваренной соли, нуждаются в медикаментозной терапии, если уровень АД $>140/90$ мм рт.ст. Целевым уровнем АД у этой категории пациентов являются значения $<140/90$ мм рт.ст. и до $130/80$ мм рт.ст. при условии хорошей переносимости [7].

Алгоритм медикаментозного лечения при сочетании АГ с ХБП (таблица 3) предусматривает использование различных классов АГП, ориентируясь на исходное функциональное состояние почек. II А класс доказательности (уровень С) в новых

Алгоритм медикаментозного лечения АГ в сочетании с ХБП

Этапы терапии	Препараты	Примечания
ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² с наличием или отсутствием протеинурии)		
1 этап: двойная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК или ТД/или петлевой диуретик*	Назначение β-АБ возможно рассмотреть на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как СН, стенокардия, перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование
2 этап: тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК + ТД/или петлевой диуретик*	
3 этап: тройная комбинация (предпочтительно в 1 таблетке) + спиронолактон, при его непереносимости, другой препарат	иАПФ или БРА + АК + ТД + спиронолактон** (25-50 мг 1 раз/сут.) или другой диуретик, α- или β-АБ	

Примечание: * — если рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², ** — предостережение: назначение спиронолактона сопряжено с высоким риском гиперкалиемии, особенно если исходно рСКФ <45 мл/мин/1,73 м², а калий ≥4,5 ммоль/л.

Адаптировано: Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

Рекомендациях присвоен положению об “индивидуализации” терапии в зависимости от переносимости лечения, показателей СКФ и уровня электролитов у этой категории пациентов [7].

Достижение целевого уровня у больных с ХБП обычно требует назначения комбинированной терапии, которая должна быть инициирована как комбинация блокатора РААС с диуретиком или АК. Следует помнить, что на фоне приема блокаторов РААС (иАПФ, БРА) возможно снижение рСКФ и повышение креатинина сыворотки крови, но эти изменения обычно происходят в течение первых нескольких нед. лечения и в дальнейшем стабилизируются. Если же снижение СКФ продолжается и достигает уровня >30% от исходного, лечение следует прекратить: в таком случае необходимо обследовать пациента с целью исключения реноваскулярной гипертензии [7].

На сегодняшний день эффективность БРА при заболеваниях почек, а также их влияние на предотвращение прогрессирования ХБП и улучшение прогноза не вызывает сомнения. Механизм нефропротективного эффекта сартанов связан с блокадой АТ1-рецепторов и стимуляцией АТ2-рецепторов. Блокада АТ1-рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению в них гидравлического давления, а стимуляция АТ2-рецепторов в афферентных (приносящих) и эфферентных артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного кровотока [36].

В ряде исследований была показана способность кандесартана уменьшать протеинурию и замедлять ухудшение фильтрационной функции при ХБП IV-V стадий при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [37]. Результаты исследования SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) продемонстрировали дозозависимый эффект кандесартана в отношении

снижения степени протеинурии, достигающего максимума при применении его в дозе, превышающей максимально рекомендуемую, но, как оказалось, сравнительно безопасной [38]. В исследовании CALM (The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria) у 199 больных АГ с СД типа 2 кандесартан в дозе 16 мг 1 раз/сут. оказался столь же эффективным, как и терапия лизиноприлом в дозе 20 мг 1 раз/сут., в отношении снижения АД и уменьшения степени альбуминурии [39]. В другом исследовании оценивалась эффективность кандесартана в сравнении с рамиприлом у больных с диабетической нефропатией [40]. При эквивалентном снижении АД не выявлено существенной разницы в группах сравнения в степени влияния на динамику клиренса креатинина и экскреции альбумина с мочой, а также частоту отмены из-за развития побочных эффектов.

В исследовании НИJ-CREATE у больных с нарушенной функцией почек (СКФ <60 мл/мин) кандесартан показал достоверно большую эффективность в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений и смерти, чем другой терапевтический режим [29].

Наконец, международное многоцентровое рандомизированное исследование SECRET (The Study on Evaluation of Candesartan cilexetil after Renal transplantation) оценивало нефропротективный эффект кандесартана в сравнении с плацебо у больных после трансплантации почек. SECRET был остановлен досрочно, поскольку первичная частота событий в группе кандесартана была намного ниже ожидаемой. Помимо эффективного контроля АД, хорошей переносимости и безопасности препарат показал способность достоверно уменьшать протеинурию у пациентов после трансплантации почек [41].

Говоря о применении комбинации БРА с ТД у больных АГ и ХБП, следует помнить, что их сов-

Таблица 4

Алгоритм медикаментозного лечения АГ в сочетании с ХСН и ГЛЖ

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с СНнФВ и СНсФВ следует начинать при АД >140/90 мм рт.ст.	II A	B
У пациентов с СНнФВ следует использовать иАПФ/БРА, β-АБ, а также при необходимости диуретики и/или АМКР	I	A
Дигидропиридиновые АК могут быть добавлены к терапии, если целевое АД не достигнуто	II B	C
У всех пациентов с ГЛЖ целесообразно: использовать комбинацию иАПФ/БРА с диуретиками или дигидропиридиновыми АК, целевой уровень САД должен быть снижен до уровня 120-130 мм рт.ст.	I	A
	II A	B

Примечание: АМКР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов.

Адаптировано: Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

местное использование позволяет не только потенцировать антигипертензивный, но и в 1,5 раза увеличить антипротеинурический эффект. В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) было показано, что сочетание БРА с ТД в большей степени обеспечивало профилактику протеинурии у пациентов с АГ, чем комбинация БРА с амлодипином [35].

Тем не менее, важно учитывать, что ТД становятся малоэффективны, начиная с III Б стадии ХБП, а их использование связано с высоким риском гиперурикемии. Для поздних стадий ХБП предпочтительно использовать петлевые диуретики. В Рекомендациях 2018г, как и в предыдущей версии, предусматривается обязательная замена ТД на петлевые диуретики: фуросемид, торасемид (Диувер, Тева) при снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (таблица 3), а также подчеркивается невозможность назначения двух блокаторов РААС (ША) [7].

АГ является ведущим фактором риска развития хронической СН (ХСН). Длительно текущая АГ, с одной стороны, может стать причиной развития ИБС и, как следствие, появления СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ). С другой — АГ способствует возникновению и прогрессированию ГЛЖ, фибросклеротической трансформации кардиомиоцитов и сосудов микроциркуляторного русла, что, в конечном итоге, приводит к нарушению процессов релаксации миокарда и развитию СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [7].

Адекватное лечение АГ (таблица 4) оказывает существенное влияние на снижение риска развития СНнФВ, особенно в пожилом и старческом возрастах [20, 42], что и было продемонстрировано в крупных рандомизированных исследованиях с использованием диуретиков, иАПФ/БРА и β-АБ. В такой клинической ситуации АК представляются менее эффективными [43], а доказательства пользы диуретиков ограничиваются лишь симптоматическим улучшением. Такие АГП, как пульсурежающие АК (дилтиазем и верапамил), альфа-блокаторы и препараты центрального действия (моксонидин и другие), не следует использовать у больных с СНнФВ.

Снижение АД приводит к регрессу ГЛЖ, который, как было показано, сопровождается снижением частоты развития сердечно-сосудистых событий и смертности [44]. Оптимальная стратегия лечения АГ у больных с СНсФВ неизвестна, поскольку ни одна группа препаратов не доказала своего превосходства у таких пациентов. В этой связи, у данной категории больных вполне приемлемо использование всех 5 классов АГП (таблица 4). Степень регресса ГЛЖ напрямую зависит от длительности лечения, достижения целевых цифр САД [45, 46] и использования конкретной АГТ: блокаторы РААС (иАПФ и БРА) и АК обладают более выраженным эффектом в плане редукции ГЛЖ в сравнении с β-АБ или диуретиками [47].

У пациентов с ХСН как при СНнФВ, так и при СНсФВ АГТ должна начинаться, если уровень АД >140/90 мм рт.ст., при этом представляется разумным избегать активного снижения АД <120/70 мм рт.ст. [48].

Говоря о выборе приоритетного БРА у больных с ХСН, следует иметь в виду, что наибольшая доказательная база представлена в настоящее время лишь у кандесартана, которая была получена в исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) [49].

Программа CHARM включала три отдельных исследования: CHARM-Added (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity — Added) (n=2548), в котором больные СН с ФВ ЛЖ <40% (в среднем 28%), принимавшие терапию иАПФ, дополнительно к этому лечению были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Alternative (Candesartan in Heart Fail: Assessment of Reduction in Mortality & Morbidity — Alternative) (n=2028), в котором принимали участие пациенты с СН с ФВ ЛЖ <40% (в среднем 30%), не переносившие иАПФ, и были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Preserved (Candesartan in Heart Fail: Assessment of Reduction in Mortality & Morbidity — Preserved) (n=3025), в которое вошли больные с СН и ФВ ЛЖ >40% (в среднем 54%), принимавшие или

не принимавшие иАПФ, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо. Первичная конечная точка всей программы была представлена показателем общей смертности, а для всех составных исследований — сердечно-сосудистой смерти или госпитализации вследствие обострения течения СН. Срок наблюдения в среднем составлял 37,7 мес. Доза кандесартана постепенно увеличивалась до 32 мг/сут.; 63% больных получали целевую дозу препарата.

В исследовании SHARM-Added в группе кандесартана первичная конечная точка — смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализация по поводу СН — была меньше на 15% ($p=0,010$) [50], в SHARM-Alternative в группе кандесартана та же самая точка была меньше на 23% ($p<0,0001$) [51], в SHARM-Preserved в группе кандесартана наблюдалась недостоверная тенденция к снижению этой точки на 11% ($p=0,051$) [52]. При анализе подгрупп не было выявлено ни одного важного расхождения относительно эффективности кандесартана.

По итогам программы SHARM, авторы исследования сделали вывод, что применение БРА кандесартана в виде монотерапии высокоэффективно при СНсФВ. В то же время, в группе больных с СНсФВ ЛЖ эффективность применения кандесартана остается менее доказанной. В этом же исследовании у больных с симптомной СН, на фоне основной терапии, назначение кандесартана способствовало снижению ОР развития фибрилляции предсердий на 19% по сравнению с плацебо — ОР 0,812; 95% ДИ 0,662-0,998 ($p=0,048$) [53]. В подгруппе пациентов со снижен-

ной ФВ также наблюдалось достоверное снижение риска возникновения фибрилляции предсердий на 22%.

В заключении, следует отметить, что фиксированная комбинация кандесартана с ГХТ (Ордисс Н, Тева) является современным и перспективным направлением терапии пациентов с АГ, применение которой позволит не только быстро обеспечить достижение целевого уровня АД, но и способствовать стойкому антигипертензивному эффекту. При всем многообразии препаратов, влияющих на активность РААС, кандесартан (Ордисс, Тева) является одним из эффективных препаратов этого класса АГП. Высокая эффективность, безопасность, привлекательные фармакологические характеристики, выраженные органопротективные свойства, а также хорошая переносимость, являются теми важными характеристиками, которыми руководствуются врачи и пациенты при выборе этого АГП для длительной терапии. Кандесартан показан как больным с неосложненной АГ, так и пациентам с серьезной сопутствующей патологией: СД, МИ и ИМ в анамнезе, ХСН и ХБП. Имеющиеся в арсенале препарата доказательства эффективности в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с АГ позволяют значительно расширить возможности применения кандесартана в условиях реальной клинической практики.

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

Литература/References

- Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1659–724. doi:10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
- Diagnosis and treatment of arterial hypertension. National recommendations (fourth revision). Russian medical society on arterial hypertension. Russian scientific society of cardiology. Systemic hypertension. 2010;3:5–26. (In Russ) Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Журнал Системные гипертензии. 2010;3:5–26.
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4:90–8. doi:10.1016/j.jash.2010.03.001.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*. 2014;311:507. doi:10.1001/jama.2013.284427.
- Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol*. 2017;33:557–76. doi:10.1016/j.cjca.2017.03.005.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*. 2017; HYP.0000000000000065. doi:10.1161/HYP.0000000000000065.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations 2008 (3rd revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6). Suppl. 2. (In Russ) Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2008 г. (3-й пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6). Приложение 2.
- Guide of arterial hypertension. Ed.: Ye. I. Chazov, I. Ye. Chazova. M., 2005. pp. 655–77. (In Russ) Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М., 2005. сс. 655–77. ISBN 5-9900251-3-0.
- Dzau V, Sasamura H, Hein L, et al. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypertens*. 1993;11(3):11–8.
- Burnier M. Pathophysiological and clinical implications of AT(1) and AT(2) angiotensin II receptors in essential hypertension. *Drugs*. 2002;62(1):21–9.
- Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess*. 2003;7(31).
- Reboldi G, Angeli F, Cavallini C. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *Hypertens*. 2008;26:1282–9. doi:10.1097/HJH.0b013e328306ebe2.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A. 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;36:1218–26.
- Potier L, Roussel R, Elbez Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk. *Heart*. 2017;103:1339–46. doi:10.1136/heartjnl-2016-310705.
- Zyryanov SK, Butranova OI. Antihypertensive therapy: from clinical pharmacology to clinical outcome. Or what is important to know when choosing an antihypertensive drug. *Heart: a magazine for practitioners*. 2017;16(4):288–98. (In Russ.) Зырянов С.К., Бутранова О.И. Антигипертензивная терапия: от клинической фармакологии до клинического результата. Или что важно знать, выбирая

- антигипертензивный препарат. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;16(4):288-98. doi:10.18087/rhj.2017.4.2381.
17. Ostroumova OD, Bondarets OV, Guseva TF. Advantages of candesartan in the treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2014;2:62-6. (In Russ.) Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2014;2:62-6.
 18. Minatoguchi Sh, Aoyama T, Kawai N, et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. Blood Pressure. 2013;22(Suppl 1):29-37. doi:10.3109/08037051.2013.757844.
 19. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y, et al. Effect of Switching from Telmisartan, Valsartan, Olmesartan, or Losartan to Candesartan on Morning Hypertension. Clin Experim Hypertens. 2012;34(2):86-91. doi:10.3109/10641963.2011.628729.
 20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-97. doi:10.1001/jama.288.23.2981.
 21. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The RENAAL Study Investigation. N Engl J Med. 2001;345:861-9. doi:10.1056/NEJMoa011161.
 22. Guul SJ, Os I, Jounela AJ. The efficacy and tolerability of enalapril in a formulation with a very low dose of hydrochlorothiazide in hypertensive patients resistant to enalapril monotherapy. Am J Hypertens. 1995;8:727-31.
 23. Koenig W. On behalf of the Multicenter Study Group. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Combination Tablets Containing Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide or Losartan and Hydrochlorothiazide in Patients with Moderate to Severe Hypertension Results of the CARLOS-Study. Clin Drug Invest. 2000;19(4):239-46.
 24. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2013;31:1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
 25. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Fixed combinations in the treatment of arterial hypertension: new opportunities. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(5):68-73. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):68-73. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-68-73.
 26. Bönner G, Fuchs W. Fixed combination of candesartan with hydrochlorothiazide in patients with severe primary hypertension. Curr Med Res Opin. 2004;20(5):597-602.
 27. Cuspidi C, Muiasani ML, Valagussa L, et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. J. Hypertens. 2002;20:2293-300.
 28. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. Expert Rev. Cardiovasc Ther. 2008;1195-201. doi:10.1586/14779072.6.9.1195.
 29. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, et al., HJCREATE Investigators. Angiotensin II receptor blockerbased vs. nonangiotensin II receptor blockerbased therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HJ-CREATE). Eur Heart J. 2009;30:1203-12. doi:10.1093/eurheartj/ehp101.
 30. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens. 2003;21:875-86. doi:10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89.
 31. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:642-52. doi:10.2215/CJN.08530815.
 32. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, et al., ERA-EDTA EURECA-m Working Group, Red de Investigation Renal (REDINREN) Network, Cardiovascular and Renal Clinical Trialists (F-CRIN INI-CRCT) Network. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. Lancet. 2015;386:1588-98. doi:10.1016/S0140-6736(15)00418-3.
 33. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, et al., ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. J Am Soc Nephrol. 2011;22:1353-64. doi:10.1681/ASN.2010091001.
 34. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. Circulation 2004;110:921-7. doi:10.1161/01.CIR.0000139860.33974.28.
 35. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al., ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2010;375:1173-81. doi:10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
 36. Hakam AC, Hussain T. Renal angiotensin II type-2 receptors are upregulated and mediate the candesartan-induced natriuresis/diuresis in obese Zucker rats. J Hypertens. 2005;45:270-5.
 37. Sirenko YuN, Donchenko NV. Candesartan's Place in Modern Cardiovascular Therapy: A Review of Evidence. Arterial hypertension. 2011;4(18):114-26. (In Russ) Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. Артериальная гипертензия. 2011;4(18):114-26.
 38. Burgess E, Muirhead N, de Cotret PR, et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. J Am Soc Nephrol. 2009;20:893-900.
 39. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. For the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ. 2000;321:1440-4.
 40. Song JH, Cha SH, Lee HJ, et al. Effect of low-dose dual blockade of renin-angiotensin system on urinary TGF-beta in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006;21(3):683-9. doi:10.1093/ndt/gfi310.
 41. Philipp T, Martinez F, Geiger H, Moulin B, et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25:967-76. doi:10.1093/ndt/gfp581.
 42. Beckett N, Peters R, Leonetti G, et al., HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens. 2014;32:1478-87. doi:10.1097/HJH.0000000000000195.
 43. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure—meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2016;34:373-84. doi:10.1097/HJH.0000000000000848.
 44. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C, et al. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. J Hypertens. 2014;64:1205-11. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03975.
 45. Soliman EZ, Byington RP, Bigger JT, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: action to control cardiovascular risk in diabetes blood pressure trial. J Hypertens. 2015;66:1123-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06236.
 46. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Cardio-Sis Investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. Lancet. 2009;374:525-33.
 47. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. J Hypertens. 2009;54:1084-91. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655.
 48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
 49. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet. 2003;362:759-66. doi:10.1016/S0140-6736(03)14282-1.
 50. McMurray JVV, Stergren J, Swedberg K, et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensinconvertingenzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet. 2003;362:767-71. doi:10.1016/S0140-6736(03)14283-3.
 51. Granger CB, McMurray JVV, Yusuf S, et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensinconvertingenzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003;362:772-6. doi:10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
 52. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved leftventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003;362:777-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
 53. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J. 2006;152:86-92. doi:10.1016/j.ahj.2005.06.036.