

Исследование LIFE: новые перспективы применения лозартана

В.М. Полонский

Фарматека, 2002. №7-8. Печатается с сокращениями

Результаты двойного слепого рандомизированного исследования LIFE, включавшего свыше 9 тыс. больных с артериальной гипертензией (АГ) и ГЛЖ, показали, что антагонист рецепторов ангиотензина II 1-го типа лозартан при длительном применении (в среднем 4,8 года) снижает комбинированный риск сердечно-сосудистых осложнений на 13% по сравнению с β -адреноблокатором атенололом. Особенно заметно при этом уменьшался риск инсульта. Помимо этого лозартан на 25% снижал риск возникновения новых случаев сахарного диабета. Превосходство лозартана над атенололом проявлялось при сходном антигипертензивном действии.

Особенно выраженным протекторное действие лозартана было у больных с сопутствующим сахарным диабетом. У этой категории пациентов он, по сравнению с атенололом, снижал комбинированный риск сердечно-сосудистых осложнений на 24%. Это сопровождалось снижением общей смертности на 39%.

Лозартан стал первым и пока единственным лекарственным средством, достоверно превосходящим стандартный препарат для лечения АГ, с точки зрения профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

В настоящее время обсуждаются возможные механизмы действия и перспективы применения лозартана в широкой медицинской практике.

Ключевые слова: исследования LIFE, лозартан, перспективы.

Лечение артериальной гипертензии (АГ) является одной из важнейших медицинских проблем. Это обусловлено прежде всего тем, что повышение артериального давления (АД) резко увеличивает сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость. Не вызывает сомнений полезность антигипертензивной терапии, широкое применение которой в последние десятилетия позволило более чем в 2 раза снизить у больных с АГ смертность и заболеваемость, связанные с нарушениями мозгового и коронарного кровообращения [1, 2]. Однако, начиная с 1991 г., наблюдается замедление темпов снижения сердечно-сосудистой смертности при АГ [3]. Кроме того, отмечено, что, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, частота сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ остается значительно более высокой, чем в нормотензивной популяции. Причинами этого могут быть как недостаточный медикаментозный контроль за АД, так и сохраняющиеся (даже при нормализации АД) патологические нарушения со стороны органов-мишеней, в частности гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сердца. Указанные обстоятельства стали предпосылками для поиска новых, более эффективных методов терапии АГ.

Исследование LIFE

Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension задумывалось в начале 90-х годов XX века, когда арсенал эффективных антигипертензивных средств ограничивался β -адреноблокаторами и диуретиками [4]. При его планировании во внимание принимались следующие моменты:

- у больных с АГ β -адреноблокаторы и диуретики не способны понизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность до уровня, наблюдаемого у нормотензивных пациентов;

• ГЛЖ – очень частое осложнение АГ и независимый фактор риска всех ее тяжелых сердечно-сосудистых исходов;

- уменьшение ГЛЖ может иметь благоприятное прогностическое значение, независимое от уровня АД [5];
- развитие ГЛЖ ассоциируется с действием ангиотензина II [6]; блокада ангиотензина II может быть особенно эффективной с точки зрения обратного развития ГЛЖ [7, 8].

Существуют экспериментальные и клинические доказательства того, что блокада ангиотензина II может оказывать кардиоваскулярное протекторное действие, которое не зависит от снижения АД [6, 9]. В то же время влияние, оказываемое диуретиками и β -адреноблокаторами на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при АГ, не выходит за рамки их антигипертензивного действия [1, 10].

Идея проведения исследования LIFE базировалась на гипотезе, согласно которой длительная блокада рецепторов ангиотензина II с точки зрения предупреждения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при АГ, сочетающейся с ГЛЖ, будет эффективнее β -адреноблокады. Лозартан был первым доступным селективным ингибитором рецепторов ангиотензина II 1-го типа [11]. Атенолол в качестве препарата сравнения был выбран в связи с тем, что он является одним из наиболее широко применяемых β -адреноблокаторов, оказывает сходный с лозартаном антигипертензивный эффект и обладает подтвержденной в плацебо-контролируемых исследованиях способностью снижать риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ [10, 12–14]. В случаях, когда не был достигнут необходимый контроль АД, к этим препаратам добавляли гидрохлоротиазид.

Исследование LIFE: организация, структура и протокол

Испытание LIFE представляло собой двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в амбулаторных условиях при участии 945 медицинских центров в европейских странах (Дания, Финляндия, Исландия, Норвегия, Швеция, Великобритания) и США [4]. В него были включены 9193 пациента (45,9% мужчин, 54,1% женщин) в возрасте от 55 до 88 лет (средний возраст – 66,9 года) с ранее леченной или нелеченной АГ и признаками ГЛЖ, выявленными на основании стандартной ЭКГ в соответствии с установленными критериями. Больные были рандомизированы к базирующейся на применении лозартана или атенолола терапии, если после 1–2-недельного назначения плацебо в положении сидя отмечали систолическое АД (САД) 160–200 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 95–115 мм рт.ст. (в среднем 174,4/97,8 мм рт.ст.).

В исследование не включали пациентов с вторичной (симптоматической) АГ; инфарктом миокарда или инсультом в течение последних 6 мес; стенокардией, требующей назначения β -адреноблокаторов или антагонистов каль-

ция; сердечной недостаточностью; другими состояниями, при которых, по мнению лечащего врача, необходимо назначение лозартана или иных антагонистов ангиотензиновых рецепторов, атенолола или иных β-адреноблокаторов, гидрохлоротиазида или ингибиторов АПФ.

Первоначально больные получали лозартан (50 мг один раз в сутки) или атенолол (50 мг один раз в сутки). Если в течение 2 мес не удавалось достичь целевого АД (140/90 мм рт.ст.), лечение дополняли гидрохлоротиазидом (12,5 мг/сут), а суточную дозу лозартана и атенолола увеличивали до 100 мг. В случаях, когда максимальные дозы исследуемых препаратов в комбинации с диуретиком не обеспечивали адекватного контроля АД, разрешалось применение других антигипертензивных средств, за исключением антагонистов ангиотензина II, ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов.

Наблюдение за больными продолжалось не менее 4 лет (в среднем 4,8 года) и до момента развития осложнения, составляющих комбинированную первичную (главную) конечную точку (смертность от сердечно-сосудистых причин, нефатальные инфаркт миокарда или инсульт). Другими регистрируемыми конечными точками (исходами) являлись смертность от любых причин, стенокардия или сердечная недостаточность, требующие госпитализации, коронарные или периферические реваскуляризаационные процедуры, регрессия ЭКГ-документированной ГЛЖ (по двум методикам), новые случаи сахарного диабета. Следует отметить, что одной из задач исследования LIFE было изучение влияния лозартана и атенолола на частоту клинических исходов у больных сахарным диабетом (1195 пациентов).

Анализ результатов лечения проводили в зависимости от назначенной терапии (the intention-to-treat analysis), что позволяло включить в него всех рандомизированных пациентов. Все выявленные снижения риска и критерии статистической значимости были скорректированы на исходную степень ГЛЖ и исходный статус риска сердечно-сосудистых осложнений, выраженный в виде Framingham Risk Score (Фрамингемская шкала риска).

Результаты исследования LIFE

Результаты исследования подтверждают высокую антигипертензивную эффективность лозартана и атенолола. К концу наблюдения уровень САД в положении сидя снижался в группе лозартана в среднем на 30,2 мм рт.ст., а в группе атенолола – на 29,1 мм рт.ст. Уровень ДАД в группах лозартана и атенолола снижался в среднем на 16,6 мм рт.ст. и 16,8 мм рт.ст. соответственно. Таким образом, лозартан и атенолол обладали практически одинаковым антигипертензивным действием. Средние дозы этих препаратов к моменту завершения исследования составляли 82 мг/сут и 79 мг/сут соответственно. Использование дополнительных разрешенных антигипертензивных средств в группах было сходным.

Согласно данным о влиянии лозартана и атенолола на основные конечные точки исследования LIFE, комбинированная конечная точка была достигнута у 1096 пациентов (12%).

Как оказалось, лозартан превосходит атенолол с точки зрения воздействия на комбинированный риск сердечно-сосудистых осложнений на 13%, риск фатального и нефатального инсульта – на 25% и вероятность развития сахарного диабета – на 25%. В пересчете на годы наблюдения частота достижений главной комбинированной точки составляла в группах лозартана и атенолола 23,8 и 27,9 на 1000 человеко-лет, а частота развития инсульта – 10,8 и 14,5 на 1000 человеко-лет соответственно. Важно под-

черкнуть, что положительное влияние лозартана на главную конечную точку наблюдалось у пациентов как с низким, так и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений или смерти. В сравнении с атенололом лозартан снижал и общую смертность (на 10%), но этот эффект не был статистически значимым. В отношении других исходов существенных различий между лозартаном и атенололом обнаружено не было. Следует отметить, что корректировка на основании исходных данных не оказывает существенного влияния на результаты применения лозартана.

Как следует из данных исследования, различие в эффективности атенолола и лозартана (в пользу последнего) прогрессивно возрастает по мере увеличения продолжительности применения. Это справедливо как в отношении воздействия на комбинированный риск сердечно-сосудистых осложнений, так и на риск инсульта.

К тому же лозартан значительно более выражено, чем атенолол, способствовал обратному развитию ГЛЖ ($p < 0,0001$). Однако как показал специально проведенный анализ, этот эффект лишь частично коррелировал с воздействием на риск основных сердечно-сосудистых исходов.

Важным результатом исследования LIFE стало подтверждение хорошей переносимости лозартана, превосходящего в этом отношении атенолол. Полученные данные свидетельствуют, что общая частота побочных эффектов, послуживших основанием для отмены исследуемых лекарств, составляла в группах лозартана и атенолола около 14% и 19% соответственно ($p < 0,0001$). Частота ассоциирующихся с исследуемыми препаратами побочных эффектов (в том числе серьезных), ставших причиной прекращения их применения, была в группе лозартана приблизительно в 2 раза меньшей. Анализ частоты отдельных побочных явлений показал, что особенно значительным различие между группами лозартана и атенолола было в отношении брадикардии (1% против 9%) и одышки (10% против 14%).

Сравнение лозартана и атенолола у пациентов с АГ и сахарным диабетом

Важным фрагментом исследования LIFE стало сравнение эффективности и безопасности лозартана и атенолола в группе больных (1195 человек) с сочетанием АГ, ГЛЖ и сахарного диабета (в основном 2-го типа) [15].

По сравнению с другими участниками исследования пациенты с сахарным диабетом характеризовались большим индексом массы тела, исходным риском сердечно-сосудистых осложнений (по Фрамингемской шкале) и исходной распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень САД в среднем у них был несколько выше (на 3 мм рт.ст.), а ДАД, напротив, ниже (на 2 мм рт.ст.).

У пациентов с АГ и сахарным диабетом лозартан и атенолол оказывали сходный антигипертензивный эффект, практически не отличающийся от такового в общей популяции, включенных в исследование LIFE больных. В целом главная комбинированная конечная точка была достигнута 242 пациентами (20%), то есть относительно чаще, чем в общей выборке.

Согласно данным исследования, у больных сахарным диабетом протекторное действие лозартана на сердечно-сосудистую систему проявляется особенно ярко. Риск достижения комбинированной конечной точки в группе пациентов, получавших этот препарат, был на 24% ниже, чем в группе атенолола (нескорректированный риск – на 27% ниже). В пересчете на годы наблюдения частота достижения комбинированной конечной точки у пациентов, принимавших лозартан, составляла 39,2 на 1000 человеко-лет против 53,6 человеко-лет в группе атенолола.

Более выражено при сахарном диабете лозартан влиял и на смертность. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин при применении этого антагониста ангиотензиновых рецепторов был на 37% ниже, чем в группе, принимавших ателолол, а смерти от любых причин – на 39% (22,5 против 37,2 на 1000 человеко-лет). В группе лозартана была достоверно ниже потребность в госпитализациях по поводу сердечной недостаточности, необходимость в которых при сахарном диабете в целом существенно повышалась. Как и в общей выборке, различия в эффективности лозартана и ателолола при сахарном диабете возрастали по мере увеличения продолжительности наблюдения. Отмечено также, что лозартан был эффективнее, чем ателолол, способствовал обратному развитию ГЛЖ ($p < 0,0001$), причем различие в эффективности этих препаратов было большим, чем в общей популяции.

Особенно заметно лозартан превосходил ателолол в относительно небольшой подгруппе больных сахарным диабетом, которым ранее не назначали лечение по поводу АГ (237 человек). Комбинированная конечная точка достигалась у 28% пациентов из группы ателолола (64,7 на 1000 человеко-лет) и только у 15% из группы лозартана (33,3 на 1000 человеко-лет). От сердечно-сосудистых причин среди принимавших лозартан умерли 3,5% больных против 12% в группе ателолола (7,2 и 26,6 на 1000 человеко-лет соответственно). Общая смертность составила в группах лозартана и ателолола 4,5% и 19% – 9,1 и 42,6 на 1000 человеко-лет, то есть у принимавших антагонист ангиотензиновых рецепторов больных она была более чем в 4 раза меньшей.

Как и в общей популяции лозартан лучше переносился больными сахарным диабетом. Серьезные, связанные с исследуемой терапией побочные явления, повлекшие ее отмену, отмечались у 2% пациентов в группе ателолола и только у 0,3% – в группе лозартана. Достоверно реже в группе лозартана наблюдали брадикардию (1% против 8%), гипокалиемию (4% против 7%) и альбуминурию (7% против 13%).

Общие итоги исследования LIFE

Результаты исследования LIFE однозначно свидетельствуют, что при АГ, ассоциирующейся с ГЛЖ, селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1-го типа лозартан существенно превосходит β -адреноблокатор ателолол, являющийся стандартным антигипертензивным препаратом с точки зрения снижения комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, инсульт и инфаркт миокарда). При применении лозартана больные значительно реже (на 13%) достигали главной комбинированной конечной точки исследования, характеризующей сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость. Следует знать, что превосходство лозартана над ателололом обнаруживали в условиях коррективы результатов исследования в зависимости от исходной степени ГЛЖ и исходного риска сердечно-сосудистых осложнений у больных.

Чрезвычайно важно подчеркнуть, что преимущество лозартана над ателололом проявлялось на фоне практически идентичного антигипертензивного действия этих препаратов, на что не влияла упоминавшаяся выше корректура результатов. Особое значение этот факт приобретает в связи с тем, что в ранее проведенных сравнительных исследованиях представители других групп антигипертензивных средств – ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов и α -адреноблокаторы не превосходили β -адреноблокаторы и/или диуретики в отношении влияния на основные сердечно-сосудистые исходы при АГ [1, 10].

Таким образом, в исследовании LIFE впервые удалось установить, что в условиях сходного снижения АД один антигипертензивный препарат имеет преимущество перед другим в плане уменьшения комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений.

В еще большей степени (на 25%) лозартан превосходил ателолол по способности снижать риск инсульта (фатального и нефатального). Это имеет первостепенное значение в связи с тем, что в последнее десятилетие инсульт вышел на первое место среди причин смертности и инвалидности при АГ [16]. Только в США ежегодные прямые и косвенные затраты на лечение пациентов с инсультом превышают \$50 млрд. Данные о противоишемическом действии лозартана лежат в едином русле с результатами крупномасштабного исследования HOPE [9], свидетельствующими, что способность ингибиторов АПФ предупреждать развитие инсультов не может быть объяснена исключительно их антигипертензивным действием.

Частота развития инфаркта миокарда при приеме лозартана и ателолола была одинаковой. Косвенно это свидетельствует о том, что лозартан обладает кардиопротекторным потенциалом, приблизительно равным таковому β -адреноблокаторов, снижающих ЧСС и, следовательно, уменьшающих потребность миокарда в кислороде [14, 17].

Оценивая способность лозартана оказывать при АГ протекторное действие на сердечно-сосудистую систему, необходимо остановиться на следующем обстоятельстве. Ателолол в качестве препарата сравнения был выбран в связи с тем, что в ряде исследований β -адреноблокада (сама по себе или в сочетании с назначением диуретиков) достоверно превосходит плацебо как средство первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [1, 10, 13, 14]. Так, например, в плацебо-контролируемом исследовании STOP-Hypertension [18] бета-адреноблокаторы (включая ателолол) и диуретики снижали комбинированный риск основных сердечно-сосудистых исходов на 40%, причем частота развития этих осложнений на фоне указанной терапии была близка к таковой в группе ателолола при проведении исследования LIFE. В других плацебо-контролируемых испытаниях β -адреноблокаторы, используемые как средства первичной или вторичной профилактики, снижали частоту сердечно-сосудистых исходов на 15–45%. Учитывая это, достигнутое при применении лозартана относительное уменьшение комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений АГ, следует рассматривать в качестве дополнительного к снижению этого показателя, обеспечиваемому ателололом. Иными словами, истинное снижение комбинированного риска сердечно-сосудистых исходов при применении лозартана может составлять около 50%.

Наконец, необходимо отметить, что лозартан лучше, чем ателолол, переносился больными, значительно реже вызывая серьезные побочные эффекты, требующие отмены лечения.

Механизмы протекторного действия лозартана на сердечно-сосудистую систему требуют тщательного изучения. Учитывая схожесть антигипертензивного действия ателолола и лозартана, эффекты последнего не могут быть объяснены исключительно снижением АД. В определенной степени преимущество лозартана перед ателололом может быть связано с более выраженным позитивным влиянием на ГЛЖ, но и этот эффект, как свидетельствуют данные исследования LIFE, не вполне объясняет полученные результаты. Можно предполагать, что существенный вклад в протекторное действие лозартана вносит обеспечиваемая им селективная блокада неблагоприятных эффектов ангиотензина II. Нельзя также ис-

ключить, что лозартан, аналогично ингибиторам АПФ [19], способен оказывать антиаггерогенное действие.

Специального рассмотрения заслуживают продемонстрированные в исследовании LIFE особенности действия лозартана, ассоциирующиеся с сахарным диабетом [4, 15].

Хорошо известно, что сахарный диабет, распространенность которого во всем мире в последние годы быстро возрастает [20], удваивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и при АГ, которая сама по себе является важнейшим кардиоваскулярным фактором риска [21, 22]. Поэтому комбинация АГ и сахарного диабета представляет особую опасность. В исследовании LIFE было показано, что у пациентов с АГ, длительно принимающих лозартан, сахарный диабет развивается значительно реже, чем при приеме атенолола. По мнению авторов, это может быть обусловлено различиями в действии препаратов на инсулинорезистентность.

Еще больший интерес вызывает фрагмент исследования, в котором эффективность и безопасность лозартана и атенолола сравнивались у пациентов с АГ, ГЛЖ и уже развившемся сахарным диабетом (преимущественно 2-го типа).

Частота основных кардиоваскулярных исходов у этих больных была значительно выше, чем в общей популяции, что соответствует литературным данным. Лозартан достоверно снижал комбинированный риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой атенолола, причем этот эффект был более выраженным, чем в выборке в целом (на 24% против 13%). Кроме того, антагонист ангиотензиновых рецепторов статистически значимо уменьшал сердечно-сосудистую и общую смертность, что не отмечалось в общей популяции исследования LIFE. Важно также отметить, что у больных с АГ и сахарным диабетом лозартан достоверно снижал частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, что было, очевидно, обусловлено замедлением прогрессирования этого тяжелого патологического состояния.

В наибольшей степени протекторное действие лозартана на кардиоваскулярную систему проявлялось в подгруппе пациентов с сочетанием сахарного диабета, ГЛЖ и ранее нелеченной АГ, характеризовавшейся самой высокой частотой неблагоприятных исходов. Здесь вызываемое им относительное снижение комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений, кардиоваскулярной смерти и смерти от любых причин, по сравнению с группой атенолола, составляло 46%, 71% и 76% соответственно.

Таким образом, протекторное действие лозартана возрастало по мере увеличения у больных риска сердечно-сосудистых осложнений. Как и в общей популяции, при сахарном диабете лозартан превосходил атенолол по эффективности влияния на кардиоваскулярные исходы, несмотря на сходное антигипертензивное действие обоих препаратов.

Результаты исследования LIFE, полученные в группе больных сахарным диабетом, имеют чрезвычайно большое практическое значение. Хотя необходимость эффективного контроля АД у пациентов с АГ и сахарным диабетом была продемонстрирована в целом ряде контролируемых исследований [23, 24], существуют данные, согласно которым такой контроль, возможно, даже более важен, чем контроль гликемии [25]. До сих пор нет ясности в вопросе о пользе использования разных антигипертензивных препаратов у названной категории больных с точки зрения предупреждения кардиоваскулярных осложнений. Приведенные данные позволяют считать, что препаратом выбора для них является лозартан.

Можно предположить, что значительное превосходство лозартана над атенололом, отмечаемое у больных с сочетанием АГ, ГЛЖ и сахарного диабета, обусловлено селективной блокадой неблагоприятных эффектов ангиотензина II и более выраженной, чем в общей популяции, регрессией ГЛЖ. Известно, что ангиотензин II представляет собой миокардиальный фактор роста и независимый фактор риска кардиоваскулярных осложнений [26]. Сахарный диабет также является независимым фактором развития ГЛЖ [27], и этот эффект усиливается АГ [28]. Кроме того, существуют данные, что при сахарном диабете ГЛЖ может рассматриваться как предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [29].

Определенное позитивное значение могут иметь и ренопротекторные свойства лозартана, продемонстрированные недавно в исследовании RENAAL у больных с АГ, сахарным диабетом и нефропатией [30]. В этой связи уместно отметить, что у больных сахарным диабетом, которые участвовали в исследовании LIFE и принимали лозартан, достоверно реже отмечали альбуминурию [15].

Таким образом, результаты исследования LIFE имеют серьезные последствия для практического здравоохранения. По его итогам антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан стал первым и пока единственным препаратом, превосшедшим общепризнанный стандартный препарат для лечения АГ – β -адреноблокатор атенолол в отношении снижения комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений (в первую очередь, инсульта) и смерти. Лозартан лучше, чем атенолол, переносился больными, что позволяет надеяться на повышение приверженности к его применению. Исключительно благоприятное соотношение эффективность/безопасность дает основание для включения его в группу антигипертензивных средств первой линии. Дополнительным достоинством лозартана является способность предупреждать развитие сахарного диабета.

Было подсчитано, что только в США критериям включения в исследование LIFE (возраст 55 лет и старше, АГ и ГЛЖ без застойной сердечной недостаточности) соответствуют 3,9 млн больных. Экстраполируя на эту популяцию результаты исследования LIFE можно предположить, что лечение лозартаном в течение 4,8 года позволит предотвратить 70 тыс. сердечно-сосудистых осложнений и 54 тыс. случаев вновь возникшего сахарного диабета.

Особенно выраженным протекторное действие лозартана на сердечно-сосудистую систему было у пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета, характеризующихся наиболее высоким риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов. Это дает основание считать лозартан антигипертензивным препаратом выбора для этой категории больных.

ВЫВОДЫ

Исследование LIFE показало, что по способности предотвращать сердечно-сосудистые осложнения лозартан превосходит атенолол при равном антигипертензивном действии, что позволяет сделать два важных вывода. Во-первых, протекторное действие лозартана при артериальной гипертензии (АГ) опосредуется не только антигипертензивным механизмом. Во-вторых, адекватный выбор лекарства для предупреждения осложнений АГ не должен базироваться исключительно на величине его антигипертензивного эффекта. Предположение об этом неоднократно выдвигалось ранее, но только исследование LIFE подтвердило его на практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neil B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drug: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.* *Lancet* 2000;356:1955–64.
2. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305–13.
3. Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413–46.
4. Danlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the 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;359:995–1003.
5. Mathew J, Sleight P, Lonn E, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001;104:1615–21.
6. Brunner HR. Experimental and clinical evidence that angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;87(8A):C3-9.
7. Dahlof B, Pennert K, Nansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients – a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95–110.
8. Dahlof B. Left ventricular hypertrophy and angiotensin II antagonists. *Am J Hypertens* 2001;14:174–82.
9. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
10. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751–6.
11. Timmermann PB. Angiotensin II receptor antagonists: an emerging new class of cardiovascular therapeutics. *Hypertens Res* 1999;22:147–53.
12. Dahlof B, Keller SE, Makris L, et al. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:578–83.
13. Murlow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2001.* Oxford: Update Software.
14. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;2:57–66.
15. Lindholm LH, Ibsen H, Danlof B, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
16. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomised intervention trials. *Blood Pressure* 2001;10:1–3.
17. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986;57:F43–9.
18. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–5.
19. Gorelic PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. *Stroke* 2002;33:862–75.
20. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetic epidemic. *Nature* 2001;414:782–7.
21. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors in the Framingham study. *Circulation* 1979;59:8–13.
22. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
23. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886–92.
24. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J med* 1999;353:611–6.
25. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713–21.
26. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertension* 1999;12(suppl.):S205–13.
27. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101:2271–6.
28. JN, Devereux RB, Roman MJ, et al. Separate and joint effects of hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol* 2001;87:1260–5.
29. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. Cardiovascular disease and prognosis in adults with glucose disorders: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 363A [abstract].
30. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.