

Новые Европейские рекомендации по артериальной гипертензии: долгожданные ответы и новые вопросы

Кобалава Ж.Д.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия

Кобалава Ж.Д. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, заведующая кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России.

Контактная информация: Городская клиническая больница № 64, кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, ул. Вавилова, д. 61, Москва, Россия, 117292. E-mail: zkobalava@mail.ru (Кобалава Жанна Давидовна).

Резюме

В статье рассмотрены основные отличия рекомендаций 2013 года Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов от предыдущей версии. Особое внимание уделено разделу, касающемуся выбору антигипертензивной терапии, также рассматриваются вопросы, ответы на которые еще предстоит найти.

Ключевые слова: рекомендации, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, вопросы и ответы.

Novel 2013 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension: long-expected answers and new questions

Zh.D. Kobalava

Russian People's Friendship University, Moscow, Russia

Corresponding author: Clinical Hospital № 64, the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University, 61 Vavilov st., Moscow, Russia, 117292. E-mail: zkobalava@mail.ru (Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University).

Abstract

The article reviews the key points of 2013 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension distinguished from the previous version. A detailed analysis of the choice of antihypertensive therapy is shown, and the main questions to be solved in future are discussed.

Key words: guidelines, hypertension, antihypertensive therapy, questions and answers.

Статья поступила в редакцию: 02.12.13. и принята к печати: 22.12.13.

Введение

Европейские рекомендации по артериальной гипертензии (АГ) традиционно являются основой для создания российских национальных рекомендаций.

Первые рекомендации Европейского общества по изучению АГ (ЕОАГ) и Европейского кардиологического общества (ЕОК) были опубликованы в 2003 году [1], следующая версия — в 2007 году [2].

В июне 2013 года на Европейском конгрессе по АГ и сердечно-сосудистой профилактике была представлена новая версия рекомендаций европейских обществ по АГ 2013 года [3]. Параллельно с объемным основным документом стали доступны «ключевые положения» рекомендаций, изложенные на 5 страницах, и «карманная» версия, несколько позже появилась короткая практическая версия [4].

Обоснование появления обновленных рекомендаций по АГ 2013 года

Главной чертой рекомендаций 2007 года был чрезвычайно активный подход к применению антигипертензивных препаратов: медикаментозную антигипертензивную терапию рекомендовали лицам с высоким и очень высоким риском, включая пожилых, независимо от уровня артериального давления (АД), а пациентам с сахарным диабетом, установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или заболеваниями почек — при высоком нормальном АД. Всем пациентам с высоким и очень высоким риском было рекомендовано достижение целевого АД < 130/80 мм рт. ст., что предполагало очень широкое применение комбинированных режимов лечения. В период между версиями рекомендаций 2007 и 2013 годов [3] экспертами европейских обществ был опубликован важный документ «Переоценка европейских рекомендаций по ведению пациентов с АГ» [5] по критическому пересмотру данных в области доказательной гипертензиологии, признававший отсутствие убедительных доказательств по ряду ключевых позиций предыдущих версий рекомендаций. Этот документ оказал существенное влияние на новые рекомендации.

В период 2007–2013 годов были завершены важные концептуальные исследования с применением антигипертензивных препаратов: ADVANCE [6], HYVET [7], PRoFESS [8], ONTARGET [9], TRANSCEND [10], ACCOMPLISH [11], ACCORD [12], SCAST [13], ROADMAP [14], ALTITUDE [15]. При создании рекомендаций эксперты подвергли анализу результаты рандомизированных исследований, метаанализы, наблюдательные исследования и другие исследования «должного научного калибра».

Основные отличия рекомендаций 2013 года от предыдущих

Главной отличительной чертой нового документа стало введение градации рекомендаций по обследованию и лечению пациентов с АГ по классам и уровням доказанности. Такой подход дает четкое представление об иерархии ценности/

доказанности рекомендаций для практикующих врачей. Рекомендациям класса I, особенно с уровнями доказанности A и B, следует отдавать безусловное предпочтение. Важнейшим принципом медицинской деятельности является «не навреди», поэтому недопустимо использование позиций класса III, поскольку он присвоен вмешательствам или процедурам невыгодным, неэффективным, в отдельных случаях способным принести вред. Особое внимание следует обращать на рекомендации класса II, который присваивается в случаях с противоречивыми доказательствами и/или в ситуациях расхождения мнений о пользе/эффективности вмешательства или процедуры. При принятии решений о приоритетности того или иного вмешательства врачу важно представлять, какие позиции рекомендаций менее обоснованы с точки зрения показателя «польза/эффективность». Эти рекомендации нужно рассматривать как резервные методы обследования и лечения при наличии абсолютных и относительных противопоказаний к использованию рекомендаций классов I и IIa.

Рекомендации, классифицированные как имеющие уровень доказанности A, основаны на результатах многих рандомизированных клинических исследований или метаанализов, и их следует рассматривать как окончательные. Рекомендации с уровнем доказанности B и C могут быть пересмотрены по мере появления новых данных.

Почти половина — 51 % — рекомендаций относятся к классу I. Среди рекомендаций класса I максимальный уровень доказанности A имеют 45 % рекомендаций; 11 % рекомендаций отнесены к классу III. Таким образом, однозначная стратегия лечения определена по абсолютному большинству позиций и составляет 62 %. Данная статистика подтверждает, что проблемы ведения пациентов с АГ относятся к числу наиболее изученных. Но 38 % рекомендаций отнесены к классу II и требуют дальнейших исследований.

Следует отметить, что все рекомендации класса Iа касаются стратегии и тактики лечения. Остальные рекомендации класса I имеют уровень доказанности B и C (40 и 15 % соответственно). Уровень доказанности C имеют 28 % рекомендаций, то есть основаны на согласованном мнении экспертов и/или данных небольших исследований, ретроспективном анализе, регистрах. В свете попыток ревизии некоторых основополагающих положений по данным регистров (например, место бета-адреноблокаторов в лечении АГ) важным представляется сделанный акцент на том, что данные регистров в силу методологии сбора материала отнесены экспертами к доказательствам минимального уровня.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ РЕКОМЕНДАЦИЙ 2013 ГОДА

1. Градация рекомендаций по диагностике и лечению по классам и уровням доказанности;
2. Летальность от инсультов как новый суррогатный показатель распространенности АГ и контроля АД;
3. Акцент на прогностическую ценность самоконтроля АД и его роль в диагностике и лечении АГ вслед за суточным мониторингом АД;
4. Новые данные по прогностической значимости ночного АД, АГ «белого халата» и скрытой АГ;
5. Особое внимание к терапии, ориентированной на поражение органов-мишеней;
6. Новые данные по прогностическому значению бессимптомного поражения органов-мишеней, включая сердце, сосуды, почки, глаза и головной мозг;
7. Пересмотр риска избыточной массы тела и целевого индекса массы тела при АГ;
8. АГ у молодых людей;
9. Начало антигипертензивной терапии: усиление доказательной базы, отказ от медикаментозного лечения при высоком нормальном АД;
10. Единый целевой уровень систолического АД < 140 мм рт. ст. у пациентов высокого и низкого риска;
11. Обновленная схема по приоритетным двойным комбинациям;
12. Новый алгоритм достижения целевого уровня АД;
13. Расширение раздела по терапевтическим подходам при особых состояниях;
14. Обновленные рекомендации по лечению АГ у пожилых;
15. Медикаментозное лечение АГ у лиц старше 80 лет;
16. Акцент на резистентную АГ и новые подходы к ее лечению;
17. Новые подходы к длительному лечению АГ.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление.

Новые аспекты рекомендаций по АГ 2013 года

Новые аспекты рекомендаций ЕОК/ЕОАГ по АГ суммированы в таблице 1. Несмотря на ряд обновлений, неизменной важностью имеют интеграция (взаимодействие) АД, факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней и ССЗ для оценки общего сердечно-сосудистого риска, а также признание равноценности всех классов антигипертензивных препаратов с сохранением либерального подхода к стартовой монотерапии.

Позиции рекомендаций 2013 года по актуальным вопросам

Перед появлением новой версии рекомендаций широко обсуждались вопросы, ответы на которые ожидались с особым вниманием (табл. 2).

Место бета-адреноблокаторов в лечении АГ

Позиция бета-адреноблокаторов (ББ) осталась неизменной по сравнению с 2007 годом, так как крупнейшие метаанализы доступных данных подтверждают, что основные классы антигипертензивных препаратов — диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) и ББ — не различаются по способности снижать АД при АГ. Нет неоспоримых доказательств различий основных классов антигипертензивных препаратов по способности снижать

общий сердечно-сосудистый риск или риск специфических сердечно-сосудистых событий. Незначительно меньшую эффективность ББ в отношении предупреждения инсультов [16] предположительно связывают с их меньшим потенциалом в отношении снижения центрального систолического АД и пульсового АД [17, 18]. Однако меньшая эффективность в отношении предупреждения инсультов установлена и для ИАПФ [16, 19], при этом имеются данные о превосходстве влияния ИАПФ по сравнению с ББ на центральное АД [17]. Данные о худшей переносимости ББ по сравнению с другими классами не нашли подтверждения в двойных слепых исследованиях [20, 21]. Имеются данные о меньшей эффективности ББ по сравнению с ИАПФ и АК в отношении регресса органических поражений, в частности, гипертрофии левого желудочка, каротидного атеросклероза, артериальной жесткости и ремоделирования мелких артерий [5]. Эксперты полагают, что ограничения для традиционных ББ (атенолол, метопролол) не характерны для ББ с вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол), хотя эталонные исследования для последних имеются в области сердечной недостаточности и отсутствуют в области АГ. Наконец, получены новые данные о способности ББ не увеличивать, а снижать риск обострений хронической обструктивной болезни легких и, что наиболее важно, снижать летальность у этой категории пациентов [22].

ПОЗИЦИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ 2013 ГОДА ПО АКТУАЛЬНЫМ ВОПРОСАМ

Проблема	Позиция рекомендаций
Будет ли понижена позиция ББ и/или введены возрастные ограничения для использования в качестве основного препарата?	ББ являются одним из 5 основных классов препаратов, которые можно использовать для начала и продолжения антигипертензивной терапии (IA). Определены ситуации выбора (IIaC). Новые ситуации выбора: аневризма аорты и предупреждение фибрилляции предсердий
Будет ли отдано предпочтение индапамиду и хлорталидону перед гидрохлортиазидом?	Нет прямых сравнительных исследований тиазидных диуретиков. Рекомендации по преимущественному выбору диуретика не обоснованы
Достаточно ли доказательств для применения гидрохлортиазида в низкой дозе?	Достаточно
Имеют ли дигидропиридиновые АК преимущества в предупреждении инсультов и меньшую эффективность в отношении предупреждения сердечной недостаточности?	Вопросы остаются открытыми
Существуют ли различия в эффективности ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений?	Нет. Основание — результаты прямого сравнительного исследования ONTARGET
Все ли пациенты с сахарным диабетом должны получать блокаторы РААС?	При сахарном диабете рекомендованы и могут быть использованы все классы антигипертензивных препаратов. Блокаторы РААС предпочтительны при протеинурии или микроальбуминурии
Имеет ли преимущества комбинация блокатор РААС/АК над комбинацией блокатор РААС/диуретик?	Преимущество комбинации блокатор РААС/АК над блокатор РААС/диуретик требует подтверждения (воспроизведения)
Следует ли применять аспирин для профилактики у всех пациентов?	Нет. Показано применение аспирина у пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых осложнений, возможно — у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации или высоким/очень высоким риском при условии хорошего контроля АД.

Примечание: ББ — бета-адреноблокаторы; АК — антагонисты кальция; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АД — артериальное давление.

«Диуретик выбора» для лечения АГ

В связи с изменениями в Британских рекомендациях по АГ [23] очень активно обсуждались проблемы преимущественного использования хлорталидона и индапамида по сравнению с гидрохлортиазидом, а также вопрос о достаточности доказательств для применения гидрохлортиазида в низкой дозе. Эксперты в отсутствие прямых сравнительных исследований сочли необходимым сохранить место гидрохлортиазида наравне с хлорталидоном и

индапамидом. Доказательная база для применения гидрохлортиазида расценена как достаточная [24, 25]. Данные метаанализов о меньшем влиянии гидрохлортиазида на 24-часовое АД и меньшей эффективности по влиянию на жесткие точки по сравнению с хлорталидоном [26, 27] основаны на включении в анализ ограниченного числа исследований. Нет ни одного прямого сравнительного исследования. Результаты исследования MRFIT [28] не являются аргументом в пользу преимуществ

хлорталидона над гидрохлортиазидом, поскольку не использовался должный режим рандомизации, и хлорталидон применялся в более высокой дозе.

Место АК

Большая эффективность АК по сравнению с другими препаратами по предупреждению инсультов обсуждается в связи с данными метаанализов [16, 29, 30]. Остается неясным, является ли это следствием большего снижения АД при применении АК или наличия специфических церебропротективных свойств. Вопрос о меньшей эффективности АК в отношении предупреждения сердечной недостаточности по сравнению с диуретиками, ББ и ИАПФ остается открытым. По результатам крупнейшего метаанализа [16] АК уменьшали частоту развития сердечной недостаточности по сравнению с плацебо на 20 %, но по сравнению с диуретиками, ББ и ИАПФ были на 20 % менее эффективны. Не исключено влияние дизайна исследований с невозможностью дополнительного назначения диуретиков и ИАПФ.

Сравнительная эффективность ИАПФ и АРА

Предположения о меньшей эффективности ИАПФ по сравнению с другими препаратами в предупреждении инсульта, равно как и данные о меньшей эффективности АРА по сравнению с ИАПФ в предупреждении инфаркта миокарда и общей летальности, основаны на данных метаана-

лизов [16, 29–32]. Гипотезы этих метаанализов были опровергнуты результатами прямого сравнения ИАПФ и АРА в исследовании ONTARGET [9].

Преимущественные комбинации

Среди множества исследований лишь в трех был использован строго предопределенный комбинированный режим: ADVANCE [6], FEVER [33] и ACCOMPLISH [11]. В остальных исследованиях часть пациентов получала дополнительные препараты, а другая часть не получала. В результате были получены данные в отношении всех возможных комбинаций основных классов препаратов, и в большинстве исследований не было установлено различий между разными режимами. Два исключения представили исследование LIFE [34], где было установлено преимущество режима, основанного на АРА, в комбинации с тиазидным диуретиком у большинства пациентов, и исследование ASCOT-BPLA [35], где было показано преимущество комбинации ИАПФ/АК по сравнению с комбинацией ББ/тиазидный диуретик. Следует отметить, что в ряде сравнительных исследований комбинация ББ/тиазидный диуретик не уступала по эффективности другим комбинациям [19, 21, 36, 37]. Единственное сравнительное исследование комбинаций — ACCOMPLISH [11] — продемонстрировало независимые от уровня АД преимущества комбинации ИАПФ/АК над комбинацией ИАПФ/тиазидный диуретик. Эти результаты требуют воспроизведе-

Таблица 3

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ В ОБЛАСТИ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Следует ли назначать антигипертензивную терапию:
 - всем пациентам с АГ 1-й степени при низком и умеренном сердечно-сосудистом риске?
 - пожилым пациентам с систолическим АД в диапазоне 140–160 мм рт. ст.?
 - пациентам с АГ «белого халата»?
 - пациентам с высоким нормальным АД?
2. Какие оптимальные значения целевого офисного АД в различных демографических и клинических группах?
3. Имеет ли стратегия контроля внеофисного АД преимущества перед стратегией контроля обычного (офисного) АД по влиянию на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости/летальности, количество требуемых препаратов и их переносимость?
4. Каковы оптимальные значения внеофисного АД (домашнего и амбулаторного) на фоне лечения в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска?
5. Имеет ли центральное АД прогностическое преимущество у леченых и нелеченых пациентов?
6. Влияние инвазивных процедур на долгосрочный контроль АД и прогноз, их сопоставимость с лучшим медикаментозным лечением при резистентной АГ?
7. Какова прогностическая ценность лекарственно-индуцированных изменений при бессимптомном поражении органов-мишеней?
8. Каково влияние изменения образа жизни на заболеваемость и смертность у больных АГ?
9. Оказывают ли препараты, уменьшающие вариабельность суточного АД, дополнительное сердечно-сосудистое протективное действие?
10. Влияет ли снижение АД при резистентной АГ на сердечно-сосудистый риск?

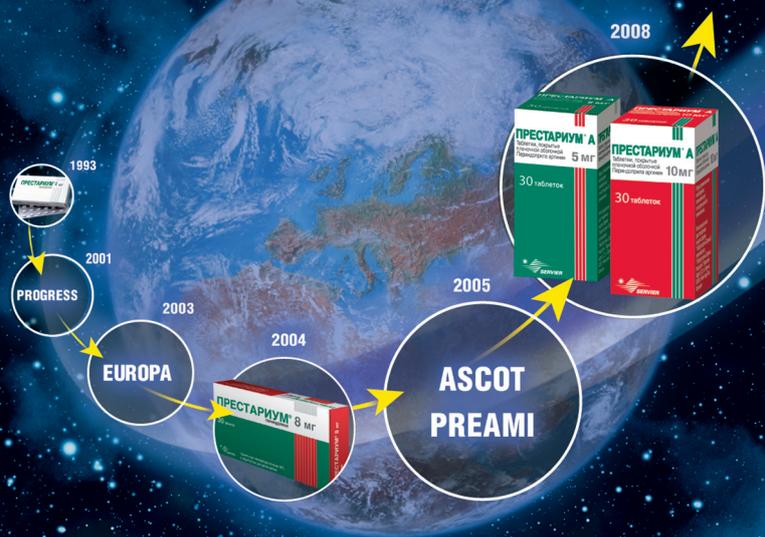
Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

1 раз в день



ПРЕСТАРИУМ А – ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
Рег. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008



дения, так как ни одно из ранее выполненных исследований не выявило преимуществ режима, основанного на АК, над режимом, основанным на тиазидном диуретике.

Нерешенные вопросы

Мы живем во времена непрерывного обновления знаний. Традиционно в рекомендациях сформулированы и суммированы нерешенные вопросы (табл. 3), ответы на которые, возможно, будут получены и представлены в следующей версии рекомендаций.

Заключение

Представленные рекомендации дают врачу возможность разобраться и понять, какие из рекомендаций основаны на мнении экспертов, а какие на реальных доказательствах. Следует помнить, что трактовка одних и тех же доказательств может отличаться разными экспертными группами (например, препараты выбора для вторичной профилактики цереброваскулярной болезни). Не следует воспринимать рекомендации как свод строгих предписаний. Требуется их адаптация к возможностям учреждений и пациентов. Ситуация в области ведения пациентов с АГ выгодно отличается от типичной для медицинской практики, в которой в большом количестве случаев отсутствуют доказательства, и решения принимаются на основании здравого смысла и личного опыта.

Конфликт интересов. Автор заявил об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Guidelines Sub-Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, № 6. — P. 1011–1053.
2. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25, № 9. — P. 1105–1187.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz R., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 1281–1357.
4. ESH/ESC Task Force for the management of arterial hypertension. 2013 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension

(ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31, № 10. — P. 1925–1938.

5. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Burnier M., Caulfield M.J. et al. Reappraisal of the European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 11. — P. 2121–2158.

6. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 24. — P. 2560–2572.

7. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 18. — P. 1887–1898.

8. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L., Cotton D., Ounpuu S., Lawton W.A. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 12. — P. 1225–1237.

9. 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.

10. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372, № 9644. — P. 1174–1183.

11. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahlof B., Pitt B., Shi V. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 23. — P. 2417–2428.

12. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362, № 17. — P. 1575–1585.

13. Sandset E.C., Bath P.M., Boysen G., Jatuzis D., Korv J., Luders S. et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial // *Lancet.* — 2011. — Vol. 377, № 9767. — P. 741–750.

14. Haller H., Ito S., Izzo J.L., Januszewicz A., Katayama S., Menne J. et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364, № 10. — P. 907–917.

15. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.V., de Zeeuw D., Haffer S.M., Solomon S.D. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367, № 23. — P. 2204–2213.

16. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *Br. Med. J.* — 2009. — Vol. 338. — P. 1665 p.

17. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., Cruickshank K., Stanton A., Collier D. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113, № 9. — P. 1213–1225.

18. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 55, № 6. — P. 1314–1322.

19. ALLHAT officers and co-ordinators 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) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288, № 23. — P. 2981–2997.

20. Silvestri A., Galetta P., Cerquetani E., Marazzi G., Patrizi R., Fini M., Rosano G.M. Report of erectile dysfunction after therapy with beta blockers is related to patient knowledge of side-effects and is reversed by placebo // *Eur. Heart. J.* — 2003. — Vol. 24, № 21. — P. 1928–1932.

21. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T., Dahlof B., Lanke J., Schersten B. 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. — Vol. 354, № 9192. — P. 1751–1756.

22. Rutten F.H., Zuithoff N.P., Halk F., Grobbee D.E., Hoes A.W. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Arch. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 170, № 10. — P. 880–887.

23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.

24. Zanchetti A., Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management this nice always good? // *J. Hypertens.* — 2012. — Vol. 30, № 4. — P. 660–668.

25. Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information? // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2011. — Vol. 8, № 5. — P. 249–251.

26. Messerli F.H., Makani H., Benjo A., Romero J., Alviar C., Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysis of randomized trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 57, № 5. — P. 590–600.

27. Roush G.C., Holford T.R., Guddati A.K. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses // *Hypertension.* — 2012. — Vol. 59, № 6. — P. 1110–1117.

28. Dorsch M.P., Gillespie B.W., Erickson S.R., Bleske B.E., Weder A.B. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57, № 4. — P. 689–694.

29. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165, № 12. — P. 1410–1419.

30. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F., Gattobigio R., Bentivoglio M., Thijs L. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46, № 2. — P. 386–392.

31. Strauss M.H., Hall A.S. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114, № 8. — P. 838–854.

32. van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M., Brugs J.J., Fox K., Mourad J.J., Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients // *Eur. Heart. J.* — 2012. — Vol. 33, № 16. — P. 2088–2097.

33. Liu L., Zhang Y., Liu G., Li W., Zhang X., Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized

long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23, № 12. — P. 2157–2172.

34. Dalhof B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Aulfield M. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, № 9489. — P. 895–906.

35. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., de Faire U. et al. 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. — Vol. 359, № 9311. — P. 995–1003.

36. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., Lanke J., Hedner T., Niklason A. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353, № 9153. — P. 611–616.

37. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P., Kjeldsen S.E., Lindholm L.H., Sylversten J.O. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356, № 9227. — P. 359–365.