

МЕСТО АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Алсу Анваровна Насыбуллина*, Ольга Васильевна Булашова, Елена Владимировна Хазова, Виолетта Маратовна Газизянова, Мария Игоревна Малкова

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-1010

Представлен обзор литературы по вопросу применения антагонистов рецепторов ангиотензина II у больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и почечной систем: хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Положительное влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II обусловлено посредством избирательной и полной блокады рецепторов I-го и одномоментной стимуляции рецепторов 2-го типа. Антагонисты рецепторов ангиотензина II, с одной стороны, — хорошо изученный и широко применяемый у кардиологических пациентов класс препаратов. С другой стороны, эффективность и безопасность воздействия указанной группы препаратов на категорию больных с повреждением почек вследствие кардиальной патологии или параллельно протекающим заболеванием мочевыводящей системы изучены недостаточно. Клинические исследования подтверждают фармакотерапевтическую активность и безопасность антагонистов рецепторов ангиотензина II в отношении уменьшения частоты достижения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе кардиоваскулярной смертности, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, эпизодов госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности. Получены сведения об ухудшении прогноза сердечной недостаточности при снижении функций почек, но в основном эти исследования проведены на пациентах с терминальной почечной недостаточностью. Данных о влиянии антагонистов рецепторов ангиотензина II на течение и прогноз больных с сердечной недостаточностью в ассоциации с повреждением почек недостаточно. Не изучен также вопрос о влиянии блокаторов рецепторов ангиотензина II на клиническую картину и исходы сердечной недостаточности в зависимости от сохранности или снижения фракции выброса левого желудочка и от степени выраженности повреждения почек.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, кардиоренальный синдром, антагонисты рецепторов ангиотензина II, прогноз сердечной недостаточности.

ANGIOTENSIN II RECEPTORS BLOCKERS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CARDIORENAL SYNDROME

A.A. Nasybullina, O.V. Bulashova, E.V. Khazova, V.M. Gazizyanova, M.I. Malkova
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Literature review on the use of angiotensin II receptors blockers in patients with combined pathology of the cardiovascular and renal systems: chronic heart failure and chronic kidney disease is presented. The angiotensin II receptors blockers positive effect is determined by the selective and complete type 1 receptors blockade and simultaneous stimulation of the type 2 receptors. On the one hand angiotensin II blockers are well-studied and widely used class of drugs in patients with cardiac pathology. On the other hand, the efficacy and safety of this drugs group in patients with renal impairment due to cardiac pathology or coexisting urinary system diseases are not well studied. Clinical studies have confirmed the angiotensin II receptor blockers pharmacotherapeutic activity and safety in reducing the cardiovascular events rate, including cardiovascular mortality, myocardial infarction, stroke, number of hospitalizations due to decompensated heart failure. There is data regarding the heart failure poor prognosis in decreased kidney function, but most of these studies were conducted in patients with end-stage renal failure. Data on angiotensin II receptor blockers effect on the course and prognosis of patients with heart failure in association with kidney damage is not enough. The effect of angiotensin II on the heart failure clinical presentation and outcomes according to the left ventricular ejection fraction preservation or reduction, and on the severity of kidney damage is not studied.

Keywords: congestive heart failure, chronic kidney disease, cardiorenal syndrome, angiotensin II receptor blockers, heart failure prognosis.

В медицинской практике часто у одного и того же больного наблюдается сочетание заболеваний с общим патогенезом. У лиц пожилого и старческого возраста, как правило, это наличие трёх и более заболеваний, среди которых наиболее распространены сердечно-сосудистые болезни, в том числе хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Часто можно встретить и хроническую болезнь почек (ХБП) как проявление повреждения ренальной системы вследствие кардиальной патологии или как самостоятельное заболевание мочевыводящей системы.

В связи с постарением населения и успехами в медикаментозном и хирургическом

лечении сердечно-сосудистых болезней ХСН на сегодняшний день является достаточно распространённым и неуклонно прогрессирующим заболеванием с неблагоприятным течением и прогнозом [10]. В рекомендациях экспертов Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца приведены данные о распространённости ХСН, охватывающей более 15 млн европейцев и 5 млн жителей США [21]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространённость в России ХСН I-IV функционального класса составляет 7% (7,9 млн человек), II-IV функционального класса — 4,5% (5,1 млн человек) [1].

Распространённость ХБП имеет тенденцию к росту и достигает 13,1% [12, 14], конкурируя с та-

кими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Понятие ХБП было сформулировано экспертами в 2002 г. и в 2007 г. введено в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра, заменяя прежний термин «хроническая почечная недостаточность».

ХБП при сердечной недостаточности является клиническим проявлением хронического кардиоренального синдрома 2-го типа, который в свою очередь усугубляет дисфункцию сердца, повреждение сосудов, повышая риск общей и кардиоваскулярной смертности [20]. Более полувека назад застойную сердечную недостаточность связывали с недостаточностью почечного кровотока в результате снижения сердечного выброса (forward failure) или ухудшения венозного оттока от почек из-за повышения конечного диастолического давления в правых отделах сердца (backward failure).

Частота повреждения почек у больных с ХСН, по данным различных авторов, варьирует от 25 до 60%. Снижение скорости клубочковой фильтрации рассматривают в качестве предиктора неблагоприятного прогноза сердечной недостаточности: при сниженной фракции выброса левого желудочка риск смерти возрастает в 3,8 раза, при сохранённой фракции выброса — в 2,9 раза [4].

Высокая распространённость ХБП у пациентов с ХСН и неблагоприятный общий прогноз определяют необходимость раннего выявления, лечения и профилактики повреждения почек [2]. Одна из основных нейрогормональных систем, дисбаланс которой негативно влияет на течение и прогноз ХСН, — ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Это целостная система активных протеолитических ферментов и гормонов, активизирующаяся под действием ренина, вырабатываемого почками вследствие длительной ишемии юкстагломерулярного аппарата. Ренин повышает активность нейрогормональных систем, способствует переходу ангиотензиногена в биологически малоактивный ангиотензин I, который под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) переходит в активную форму ангиотензина II (АТ II).

В 1940 г. М. Braun-Menendez, I. Page и соавт. опубликовали статьи, в которых описали АТ II как вазопрессорный гормон, который способствует выбросу альдостерона, задержке натрия и воды, участвует в регуляции артериального давления, повышении тонуса симпатической нервной системы, вызывает пролиферацию интимы сосудов [22].

Помимо биологически активного пептида АТ II, на поддержание нейрогуморального баланса оказывают влияние ангиотензины III и IV. Избыточная концентрация в крови АТ II приводит к повышению артериального и внутриклубочкового давления, избыточной проницаемости клубочков и отложению в них внеклеточных субстанций, воспалительным изменениям, спазму афферентных и эфферент-

ных артериол, ишемии и гибели канальцев, обуславливая развитие хронической почечной недостаточности.

В организме человека 90% АТ II образуется из ангиотензина I преимущественно через химазный путь, минуя АПФ-зависимый, и локализуется в основном на мембранах эндотелиоцитов. Механизм действия АТ II осуществляется с помощью рецепторов четырёх типов: АТ1, АТ2, АТ3, АТ4. Количество рецепторов АТ1 превалирует над количеством рецепторов АТ2, тем самым эффект АТ II достигается за счёт стимуляции рецепторов I-го типа.

Стимуляция рецепторов АТ1 приводит к повышению тонуса симпатико-адреналовой системы, нарушению функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, избыточной секреции вазопрессина и эндотелина I, стойкому длительному спазму артерий, ишемии почек с повышением реабсорбции натрия в канальцах. Длительная ишемия в конечном итоге приводит к гломерулосклерозу и прогрессированию дисфункции почек.

Рецепторы АТ2 располагаются в сердце, головном мозге, почках, мозговом слое надпочечников и гонадах. Эффект рецепторов АТ2 прямо противоположен эффектам рецепторов I-го типа и менее выражен. Он заключается в вазодилатации, увеличении синтеза оксида азота, активизации процессов антипролиферации клеток сосудистой стенки, положительном влиянии на калликреин-кининовую систему, замедлении клеточного роста и апоптоза клеток [11, 31].

История применения антагонистов рецепторов ангиотензина II

В лечении пациентов с ХСН применяют три группы блокаторов нейрогуморальной системы. Широко используют ингибиторы АПФ (иАПФ) и β-адреноблокаторы. В данном обзоре рассмотрена группа антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II), эффекты которых осуществляются посредством рецепторов АТ1, что подразумевает клиническое использование избирательных блокаторов рецепторов I-го типа.

АРА II — достаточно изученный класс лекарственных препаратов, внедрённый в практику в начале 90-х годов XX века [3]. В 1969 г. был синтезирован саралазин — первый пептидный препарат блокаторов АТ II, не получивший практического применения из-за частичного блокирования рецепторов АТ1, сложности его синтеза, парентерального способа введения и чрезмерного гипотензивного эффекта. Первым непептидным селективным блокатором АРА II стал лозартан, который нашёл широкое применение. Необходимо отметить, что АРА II имеют некоторые преимущества перед иАПФ, главные из которых — полная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, высокая безопасность АРА II и меньшее количество побочных явлений. Особенностью, отличающей АРА II от иАПФ, является избирательное высокоспецифическое блокирующее воздей-

ствие на рецепторы 1-го типа и стимулирующий эффект на рецепторы 2-го типа [6, 8].

Существует несколько классификаций АРА II: по химической структуре, механизму связывания с рецепторами.

– По химической структуре выделяют: бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан, валсартан), бифениловые нететразоловые соединения (телмисартан), небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан).

– По фармакологической особенности: активные лекарственные формы (валсартан, ирбесартан, телмисартан и др.) и пролекарства (кандесартан).

– По механизму связывания с рецепторами 1-го типа АТ II: конкурентные (лозартан, эпросартан) и неконкурентные (валсартан, ирбесартан, кандесартан) [5].

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

Одним из первых исследований, в котором сравнивали клиническую эффективность иАПФ и АРА II, было исследование ELITE (1997), в котором участвовали 722 пациента с ХСН в возрастной группе старше 65 лет; сравнивали действие лозартана и каптоприла (в суточной дозе 50 и 50 мг). Основной целью проекта была оценка эффективности и безопасности лечения по показателю азотемии в течение 48-недельного курса.

Было показано, что лозартан не имел преимуществ перед каптоприлом по нефропротективному свойству у пациентов с тяжёлой сердечной недостаточностью, различие в суточной дозе лекарств не отражало преимуществ АРА II перед иАПФ в плане безопасности лечения и частоты госпитализации. Анализ прогноза определил меньшую частоту смертности и эпизодов декомпенсации ХСН у пациентов, получавших лозартан. Анализ риска смерти в связи с декомпенсацией ХСН продемонстрировал преимущество лозартана (смертность снижалась на 46%) перед каптоприлом.

Данные этого исследования требовали более масштабного подтверждения, им стал проект ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly). В исследовании у 3152 больных с ХСН в возрасте старше 60 лет с фракцией выброса левого желудочка менее 40% сравнивали эффект лозартана и каптоприла. Результаты не выявили достоверных различий влияния лечения АРА II перед иАПФ на прогноз и риск смерти, но подтвердились данные о меньшем количестве побочных эффектов [25].

Вопрос о комбинированном приёме АРА II и иАПФ был отражён в крупномасштабном плацебо-контролируемом исследовании Val-Heft (the Valsartan Heart Failure Trial). Были обследованы 4395 пациентов с ХСН II-III функционального класса с умеренной и сниженной фракцией выброса левого желудочка с длительностью наблю-

дения 3,5 года. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие валсартан в суточной дозе 80–320 мг и плацебо. Общая смертность не отличалась по сравнению с плацебо, но при добавлении валсартана к традиционной терапии количество случаев госпитализации снизилось, уменьшился риск сердечно-сосудистой смертности и риск возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий [7, 19].

В исследовании CHARM эффективность лечения больных с ХСН кандесартаном изучали при сохранной и сниженной фракциях выброса левого желудочка, в комбинации и без иАПФ. Длительность наблюдения составила 3,5 года. Добавление к традиционной терапии ХСН кандесартана достоверно снижало риск смерти у пациентов как со сниженной, так и с сохранной систолической функцией левого желудочка к концу 1-го года наблюдения на 33%, 2-го — на 20%, 3-го года — на 12%. Было показано уменьшение эпизодов госпитализации по поводу декомпенсации ХСН на 16% ($p < 0,001$), фибрилляции предсердий — на 19% ($p = 0,048$) в сравнении с плацебо [13].

В крупномасштабном исследовании ONTARGET сравнивали терапевтические эффекты в профилактике кардиоваскулярных событий телмисартана и рамиприла у пациентов с инфарктом миокарда, мозговым инсультом и сердечной недостаточностью. Были получены результаты, доказывающие большую эффективность телмисартана в профилактике кардиоваскулярных осложнений [29].

Исследование HEAAL, в котором впервые были показаны эффекты различных доз лозартана у пациентов с ХСН, продемонстрировало, что лозартан в суточной дозе 150 мг достоверно уменьшает риск смерти и частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН сравнительно с суточной дозой 50 мг [18]. Дополнительным обоснованием для применения АРА II у больных с ХСН послужило исследование VALLIANT (the Valsartan In Acute myocardial infarction), проведённое на 14 703 больных с систолической сердечной недостаточностью после острого коронарного синдрома. Сравнивали каптоприл, валсартан и их комбинацию. Существенных различий получено не было [24].

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II при хронической болезни почек

Препараты, блокирующие рецепторы АТ II, изучали и при ХБП, особенно у больных сахарным диабетом. В исследовании MARVAL (2002) были включены 332 пациента с сахарным диабетом 2-го типа, микроальбуминурией и артериальной гипертензией и без неё. Одна группа больных принимала валсартан в суточной дозе 80 мг, вторая — антагонист кальция. Через 2 года были оценены положительные эффекты препарата: альбуминурия снизилась до 29,9% у пациентов, принимавших валсартан, и на 14,5% в группе больных, получавших амлодипин ($p < 0,001$) [30].

В рандомизированное двойное слепое исследование LIFE (2002) были включены 9193 пациента в возрасте 55–80 лет с артериальной гипертензией и диабетической нефропатией с длительностью наблюдения 4,8 года. Лозартан был эффективнее ателолола по частоте возникновения инсульта (10,8 и 14,5 на 1000 больных соответственно), выраженности протеинурии (8 и 15%) [16].

В исследовании LIGHT (2004) сравнивали эффект лозартана в дозе 25–100 мг/сут и амлодипина в дозе 2,5–5 мг/сут в течение 12 мес у 117 пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с недиабетическим заболеванием почек. Результаты подтвердили выраженный антигипертензивный эффект обоих препаратов, но значительное снижение экскреции альбумина с мочой (47,9%) по сравнению с исходным уровнем наблюдалось только у пациентов, принимавших лозартан [17].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании RENAAL (2004) 1513 пациентам с артериальной гипертензией и диабетическим поражением почек в течение 4 лет назначали лозартан, наблюдалось снижение протеинурии на 40% ($p < 0,001$), креатинина сыворотки крови — на 25% ($p = 0,006$) по сравнению с исходным уровнем, уменьшение риска развития терминальной почечной недостаточности — на 28% ($p = 0,002$) [27].

В исследовании IDNT были включены 1590 больных сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией. Оценивали терапевтический эффект ирбесартана в дозе 300 мг/сут в сравнении с амлодипином и плацебо. Риск развития осложнений у пациентов, получавших ирбесартан, был ниже на 20%, чем у плацебо, и на 23% ниже при применении амлодипина. Была установлена способность ирбесартана замедлять риск прогрессирования хронической почечной недостаточности на 33% в сравнении с плацебо и на 37% в сравнении с амлодипином [26].

В другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании IRMA-2 с участием 590 пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом применяли ирбесартан в дозе 150 мг/сут и 300 мг/сут и плацебо. Продemonстрировано дозозависимое меньшее снижение микроальбуминурии в группе, получавшей ирбесартан, независимо от частоты кардиоваскулярных событий [23].

Одним из первых исследований влияния иАПФ и АРА II на эндотелиальную дисфункцию почечных артерий у пациентов с ХБП было исследование TRENDY на 96 пациентах с гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2-го типа, нормо- либо гиперальбуминурией и скоростью клубочковой фильтрации >80 мл/мин/1,73 м². Длительность исследования составила 9 нед, больные получали телмисартан либо рамиприл. Результаты показали, что оба препарата обладают способностью снижать эндотелиальную дисфункцию, однако почечный

кровоток улучшался лишь в группе пациентов, получавших телмисартан [28].

В исследовании ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) изучали эффект АРА II медоксомила и олмесартана у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа. Были отмечены уменьшение микроальбуминурии и замедление прогрессирования ретино- и ангиопатии при приеме олмесартана [9, 15].

Таким образом, рост распространенности ХСН, ХБП и их сочетания предопределяет необходимость подбора медикаментозной терапии для таких больных с целью снижения прогрессирования заболеваний, поражения органов-мишеней, уменьшения случаев смерти и госпитализаций. Результаты крупномасштабных клинических многоцентровых исследований доказали высокую эффективность АРА II как класса препаратов, обладающих выраженным органопротективным эффектом, что является залогом успешной терапии сердечной недостаточности и поражения почек. Группа препаратов АРА II обладает выраженными кардио-, нефро-, нейро-, ангиопротективными свойствами, а также урикозурическим, противовоспалительным, гипогликемическим, гипохолестеринемическим, антиагрегантным, метаболическим и другими дополнительными эффектами с минимальными побочными явлениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. *Ж. сердечн. недостаточность*. 2006; 7 (1): 112–115. [Ageev F.T., Belenkov Yu.N., Fomin I.V. et al. Chronic heart failure prevalence in the European part of the Russian Federation — Data AGE-CHF. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2006; 7 (1): 112–115. (In Russ.)]
2. Богданова А.Р., Сигитова О.Н. Современные принципы диагностики ишемической болезни почек. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2014; 7 (1): 46–52. [Bogdanova A.R., Sigitova O.N. Modern principles of diagnosis of ischemic kidney disease. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2014; 7 (1): 46–52. (In Russ.)]
3. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II. *Кардиоваск. терап. и проф.* 2002; (1): 4–15. [Kobalava Zh.D., Gudkov K.M. The evolution of stress-induced hypertension conceptions and the angiotensin II receptor blockers use. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2002; (1): 4–15. (In Russ.)]
4. Кузьмин О.Б. Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом. *Нефрология*. 2011; 15 (2): 20–29. [Kuz'min O.B. Mechanisms of nephropathy development and progression in heart failure patients with chronic cardiorenal syndrome. *Nefrologiya*. 2011; 15 (2): 20–29. (In Russ.)]
5. Кукес В.Г. *Клиническая фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 320 с. [Kukes V.G. *Klinicheskaya farmakologiya*. (Clinical pharmacology.) Moscow: GEOTAR-Media. 2008; 320 p. (In Russ.)]

6. Мареев В.Ю. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в клинической практике в начале XXI века. Яркий свет в конце длинного тоннеля. *Consil. med.* 2001; 3 (2): 73–78. [Mareev V.Yu. Angiotensin II blockers in clinical practice in the beginning of the XXI century. The bright light at the end of a long tunnel. *Consilium Medicum.* 2001; 3 (2): 73–78. (In Russ.)]
7. Максимов М.Л., Дербенцева Е.А., Дралова О.В. и др. Применение блокатора АТ1 рецепторов ангиотензина II валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Ж. сердечн. недостаточность.* 2010; 11 (5): 301–305. [Maksimov M.L., Derbentseva E.A., Dralova O.V. et al. The use of angiotensin II receptors AT1 blocker valsartan in patients with chronic heart failure. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2010; 11 (5): 301–305. (In Russ.)]
8. Недогода С.В. Возможности сартанов в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Систем. гипертенз.* 2012; 1 (9): 11–14. [Nedogoda S.V. Capacities of sartans to correct cognitive impairments in essential hypertension. *Sistemnye gipertenzii.* 2012; 1 (9): 11–14. (In Russ.)]
9. Сигитова О.Н., Саубанова Э.Н. Анализ влияния протеинурического и непротеинурического вариантов гипертонической нефропатии на ремоделирование миокарда. *Дневник казан. мед. школы.* 2014; 11 (V): 6–9. [Sigitova O.N., Saubanova E.N. The analysis of influence proteinuric options hypertensive nephropathy with proteinuria and nonempty version on myocardium remodeling. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly.* 2014; 11 (V): 6–9. (In Russ.)]
10. Сигитова О.Н., Архипов Е.В. Хроническая болезнь почек: новое в классификации, диагностике, нефропротекции. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2014; 7 (1): 103–106. [Sigitova O.N., Arkhipov E.V. Chronic kidney disease current state the question. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2014; 7 (1): 103–106. (In Russ.)]
11. Brugs J.J., Uil C.A., Danser A.H.J., Boersma E. The renin-angiotensin-aldosterone system: approaches to guide angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease. *J. Cardiol.* 2009; 112: 303–312.
12. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007; 298 (17): 2038–2047.
13. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. 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 (1): 86–92.
14. Fliser D. Perspectives in renal disease progression: the endothelium as a treatment target in chronic kidney disease. *J. Nephrol.* 2010; 23 (4): 369–376.
15. Haller H., Viberti G.C., Mimran A. et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J. Hypertens.* 2006; 24 (2): 403–408.
16. Hoieggan A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004; 66 (4): 1714–1715.
17. Iino Y., Hayashi M., Kawamura T. et al. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension—a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study. *Hypertens. Res.* 2004; 27 (1): 21–30.
18. Konstam M.A., Neaton J.D., Dickstein K. et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009; 374 (9704): 1840–1848.
19. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am. Heart J.* 2005; 149 (3): 548–557.
20. Matsushita K., Velde M., Astor B.C. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375: 2073–2081.
21. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007; 93: 1137–1146.
22. Page I.H. *Hypertension mechanisms.* New York: Grune and Stratton. Inc. 1987; 1102 p.
23. Persson F., Rossing P., Hovind P. et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy. *Diabetes.* 2006; 55 (12): 3550–3555.
24. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (20): 1893–1906.
25. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000; 355 (9215): 1582–1587.
26. Pohl M.A., Blumenthal S., Cordonnier D.J. et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J. Am. Nephrol.* 2005; 16 (10): 3027–3037.
27. Remuzzi G., Ruggenti P., Perna A. et al. RENAAL Study Group. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J. Am. Nephrol.* 2004; 15 (12): 3117–3125.
28. Schmieder R.E., Delles C., Mimran A. et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30 (6): 1351–1356.
29. The ONTARGET/TRANSCEND investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am. Heart J.* 2004; 148: 52–61.
30. Viberti G., Wheeldon N.M. For the MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect. *Circulation.* 2002; 106 (6): 672–678.
31. Zhu L., Carretero O.A., Xu J. et al. Angiotensin II type 2 receptor stimulated activation of plasma prekallikrein and bradykinin release: role of SHP-1. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012; 302 (12): 2553–2559.