

Повышение качества жизни и улучшение прогноза в кардиологии: две стороны одной медали. Обзор сателлитного симпозиума

И. А. Белокрылов, <https://orcid.org/0000-0001-8265-3694>, ivan_belogrylov@mail.ru

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, 38

Резюме

Введение. В рамках Российского национального конгресса кардиологов в день его открытия 21 сентября 2023 под председательством докторов медицинских наук, профессоров Ю. А. Карпова и О. Д. Остроумовой состоялся сателлитный симпозиум «Повышение качества жизни и улучшение прогноза в кардиологии: две стороны одной медали».

Цель работы. Представить обзор основных положений прозвучавших на симпозиуме докладов О. Д. Остроумовой «“Старые” и “новые” факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией» и А. О. Недошивина «Качество жизни больного стабильной ишемической болезнью: суррогатная конечная точка или важнейшая цель лечения?» для повышения осведомленности кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и гериатров о современных подходах к лекарственной терапии пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с учетом возраста, коморбидности, баланса эффективности и безопасности препаратов, особенно в терапии пожилых пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, лекарственная терапия, пожилой пациент.

Для цитирования: Белокрылов И. А. Повышение качества жизни и улучшение прогноза в кардиологии: две стороны одной медали. Обзор сателлитного симпозиума. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 90-95. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.013>

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Improving the quality of life and improving prognosis in cardiology: two sides of the same coin. Overview of the satellite symposium

Ivan A. Belokrylov, <https://orcid.org/0000-0001-8265-3694>, ivan_belogrylov@mail.ru

State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky; 38 Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia

Abstract

Background. Within the framework of the Russian National Congress of Cardiology, on its opening day on September 21, 2023, a satellite symposium "Improving the quality of life and improving the prognosis in cardiology: two sides of the same coin" was held under the chairmanship of Doctors of Medical Sciences, Professors Yu. A. Karpov and O. D. Ostroumova.

Objective. To present an overview of the reports made at the symposium by O. D. Ostroumova «"Old" and "new" risk factors for cardiovascular complications in patients with arterial hypertension» and A. O. Nedoshivin «Quality of life of a patient with stable ischemic disease: a surrogate endpoint or the most important goal of treatment?» in order to raise awareness of cardiologists, therapists, general practitioners and geriatricians about modern approaches to drug therapy of patients with arterial hypertension and coronary heart disease, taking into account age, comorbidity, balance of efficacy and safety of drugs, especially in the treatment of elderly patients.

Keywords: arterial hypertension, coronary heart disease, risk factors for cardiovascular complications, drug therapy, elderly patient.

For citation: Belokrylov I. A. Improving the quality of life and improving prognosis in cardiology: two sides of the same coin. Overview of the satellite symposium. Lechaschi Vrach. 2023; 12 (26): 90-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.013>

Conflict of interests. Not declared.

С 21 по 23 сентября 2023 года в Москве прошел главный форум отечественных кардиологов — Российский национальный конгресс кардиологов [1]. В его рамках под председательством докторов медицинских наук, профессоров Ю. А. Карпова и О. Д. Остроумовой состоялся сателлитный симпозиум «Повышение качества жизни и улучшение прогноза в кардиологии: две стороны одной медали» [2]. Его цель — повысить осведомленность врачей о современных подходах к лекарственной терапии пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) с учетом возраста, коморбидности, баланса эффективности и безопасности назначаемой терапии.

«Старые» и «новые» факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ

Так назвала свой доклад заместитель главного внештатного специалиста-кардиолога по амбулаторной работе Департамента здравоохранения города Москвы, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, д.м.н., профессор Ольга Дмитриевна Остроумова (Москва). Спикер напомнила аудитории, что факторы риска (ФР) у пациентов с АГ, которые определяют прогноз и влияют на качество жизни, благодаря проводимым исследованиям постоянно пополняются новыми данными. В результате претерпела изменения шкала оценки сердечно-сосудистого риска SCORE, на смену которой пришла шкала SCORE2 [3] (табл.), в которой указаны новые (выделенные жирным шрифтом) ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — низкий вес при рождении, миграция, загрязнение воздуха и шум.

Напомним, что SCORE2 позволяет оценить десятилетний риск смерти и смертельных случаев ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт) у практически здоровых людей в возрасте 40–69 лет с ФР, которые не лечились или были стабильными в течение нескольких лет. SCORE2-OP оценивает риск пяти- и десятилетних смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) с поправкой на конкурирующие риски у практически здоровых людей в возрасте ≥ 70 лет.

В новых европейских рекомендациях по АГ 2023 года также выделены новые ФР, влияющие на развитие ССЗ [4]. Это нарушения сна (расстройства когнитивных функций уже упоминались в предыдущих рекомендациях в качестве признаков поражения головного мозга как органа-мишени АГ, хотя их выявление пока и не входит в рутинное обследование), мигрень, депрессивные синдромы и эректильная дисфункция (табл.).

Большой вклад в стратификацию рисков вносят сопутствующие заболевания. Они могут быть как коморбидными (патогенетически связанными с гипертонией), так и существующими независимо от нее. В целом, чтобы уйти от выяснения порой весьма запутанных патогенетических связей, подобную патологию можно описать термином «полиморбидность», под которым подразумевается любое сосуществование двух и более заболеваний в различных стадиях и фазах своего развития у одного человека. Полиморбидность не стоит путать с мультиморбидностью, то есть сочетанием у одного больного нескольких хронических заболеваний различного генеза. При этом не подразумевается каких-либо причинно-следственных отношений и статистических характеристик [5].

Тесная взаимосвязь существует между АГ и хронической болезнью почек (ХБП). С одной стороны, развитие ХБП и снижение функции почек приводят к повышению артериального

давления (АД), с другой, наличие АГ связано со значительным ухудшением прогноза пациентов с ХБП из-за повышенного риска развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений. Сопутствующая ХБП (особенно на продвинутой стадии со снижением скорости клубочковой фильтрации — СКФ) негативно влияет на целевые показатели АД. Систолическое АД (САД) у таких больных необходимо поддерживать в диапазоне от (менее) 140 до 130, а диастолическое (ДАД) — от (менее) 80 до 70 мм рт. ст. Установленный клиническими рекомендациями целевой уровень САД при АГ с ХБП на 10 пунктов выше, чем при сочетании АГ с сахарным диабетом (СД), ИБС и инсультом в анамнезе [6], потому что добиться соответствия этому уровню сложнее, чем при других сопутствующих заболеваниях. Какие же препараты способны наиболее эффективно и безопасно помочь в достижении этой цели?

К наиболее перспективным относится группа блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности блокаторы рецепторов ангиотензина (АТ) II (сартаны), с которыми, по словам докладчика, трудно конкурировать в плане нефропротекции. Подчеркнув, что при выборе конкретного препарата необходимо учитывать показатель СКФ, профессор О. Д. Остроумова привлекла внимание слушателей к такому представителю класса сартанов, как кандесартан (Ангиаканд), который превосходит другие сартаны по длительности и силе антигипертензивного эффекта [7, 8]. Этот селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1-го типа (АТ1-рецепторы) образует с ними прочную связь с последующей медленной диссоциацией, оказывая вазодилатирующее, гипотензивное и диуретическое действие. В результате блокирования АТ1-рецепторов ангиотензина II происходит компенсаторное дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови [9].

Антигипертензивный эффект кандесартана Ангиаканд обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), при этом отсутствует влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Не отмечено случаев выраженной артериальной гипотензии после приема первой дозы препарата, а также синдрома отмены после прекращения терапии, что говорит о хорошем профиле безопасности. Начало антигипертензивного действия после приема первой дозы обычно развивается в течение двух часов. На фоне продолжающейся терапии препаратом в фиксированной дозе максимальное снижение АД обычно достигается в течение четырех недель и сохраняется на протяжении всего лечения [9].

Ангиаканд (кандесартан) повышает почечный кровоток и не изменяет или же увеличивает СКФ, тогда как сосудистое сопротивление в почках и фильтрационная фракция снижаются. Препаратор обеспечивает дозозависимое плавное снижение АД и не влияет на концентрацию глюкозы и липидный профиль у пациентов с АГ и СД 2 типа. Возраст и половина принадлежность не влияют на эффективность препарата [9].

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и снижением фракции выброса левого желудочка менее 40% прием кандесартана способствовал снижению ОПСС и капиллярного давления в легких, повышению активности ренина и концентрации ангиотензина II в плазме крови, а также снижению концентрации альдостерона [9]. В исследовании CHARM-ALTERNATIVE [10] кандесартан достоверно снижал риск первичной конечной точки (смерть плюс госпитализация в связи с обострением ХСН) на 23%, но показатель смертности достоверно не менялся.

Таблица

Факторы, влияющие на риск ССЗ у пациентов с АГ [3] / Factors affecting the risk of cardiovascular diseases in patients with arterial hypertension [3]	
Параметры стратификации рисков, включенных в SCORE2 и SCORE2-OP	Установленные и предложенные новые ФР
<ul style="list-style-type: none"> Пол (мужчины предрасположены к ССЗ больше, чем женщины) Возраст Уровень САД Курение в настоящем или прошлом Холестерин, не содержащий липопротеиды высокой плотности 	<ul style="list-style-type: none"> Пол (мужчины предрасположены к ССЗ больше, чем женщины) Возраст Уровень САД Курение в настоящем или прошлом Холестерин, не содержащий липопротеиды высокой плотности Семейный или родительский анамнез ранней гипертонии Личный анамнез злокачественной гипертонии Семейный анамнез преждевременных ССЗ (мужчины в возрасте от 55, а женщины – от 65 лет) ЧСС в состоянии покоя более 80 уд./мин Низкий вес при рождении Сидячий образ жизни Избыточный вес или ожирение Сахарный диабет Повышенный уровень мочевой кислоты Повышенный уровень липопротеина (а) Неблагоприятные исходы беременности (невынашивание, преждевременные роды, гипертонические расстройства, гестационный диабет) Ранняя менопауза Хрупкость костей Психосоциальные и социально-экономические факторы Миграция Воздействие загрязнения воздуха и шума
Дополнительные клинические состояния или сопутствующие заболевания	Поражение органов-мишеней
<ul style="list-style-type: none"> Резистентная гипертензия Нарушения сна Хроническая обструктивная болезнь легких Подагра Хронические воспалительные заболевания Неалкогольная жировая болезнь печени Хронические инфекции (включая длительный COVID-19) Мигрень Депрессивные синдромы Эректильная дисфункция 	<ul style="list-style-type: none"> Резистентная гипертензия Нарушения сна Хроническая обструктивная болезнь легких Подагра Хронические воспалительные заболевания Неалкогольная жировая болезнь печени Хронические инфекции (включая длительный COVID-19) Мигрень Депрессивные синдромы Эректильная дисфункция Повышенная жесткость крупных артерий: пульсовое давление у пожилых людей ≥ 60 мм рт. ст. Сонно-бедренная скорость пульсовой волны > 10 м/с при наличии) Электрокардиография – признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): индекс Соколова – Лиона > 35 мм Корнельское напряжение: > 20 мм у женщин или > 28 мм у мужчин Эхокардиографическая ГЛЖ: массовый индекс ЛЖ у мужчин > 50 г/м, у женщин > 47 г/м (где м – рост в метрах) Индексация для BSA (объем ЛЖ на площадь поверхности тела) может быть использована у пациентов с нормальным весом: > 115 г/м² для мужчин и > 95 г/м² для женщин Умеренная альбуминурия – 30-300 мг/24 часа или повышение соотношения альбумин/креатинин (предпочтительно в утренней моче) – 30-300 мг/г 3-я стадия ХБП с расчетной СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² Лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$ Прогрессирующая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек и др.

Профессор О. Д. Остроумова сообщила, что Ангиаканд (кандесартан) полностью биоэквивалентен референтному препарату, доступен по цене и превосходит другие сартаны по длительности и силе антигипертензивного эффекта, снижает риск инсульта, усиливает нефропротекцию и замедляет развитие нарушений памяти [11]. Препарат уменьшает размеры атеросклеротического поражения сосудов в комбинированной терапии: в группе приема кандесартана с аторвастатином общая площадь поражения коронарных артерий и находящегося отдела грудной аорты достоверно уменьшилась в отличие от группы монотерапии аторвастатином. Значение таких плейотропных эффектов сложно переоценить.

Уникальной особенностью препарата является большая (свыше 24 часов) продолжительность действия. Кандесартан (Ангиаканд) мощно связывается с рецепторами, имея больше точек контакта с ними по сравнению с родоначальниками класса сартанов –

лозартаном и валсартаном. Тот факт, что для препарата характерно необратимое и самое длительное связывание с АТ 1-рецепторами среди сартанов, коррелирует с длительностью действия препарата. Такие препараты позволяют надежно контролировать уровень АД, особенно вочные и ранние утренние часы, потому что происходит наложение остаточного действия предыдущей дозы препарата на его новый прием. Сверхдлительное действие Ангиаканда крайне важно также в ситуации пропуска дозы или смещения времени приема, а кроме того, в плане повышения комплантности пациента, которому удобнее принять одну таблетку в день, чем делать это несколько раз в сутки.

В проспективном рандомизированном двойном исследовании SCOPE в параллельных группах была показана способность кандесартана положительно влиять на когнитивные функции и защищать от инсульта [11]. В исследовании участво-

вали 4937 пожилых пациентов с АГ, наблюдавшихся в течение 3-5 лет, что составило 18 445 пациенто-лет терапии, а проводилось оно в 527 центрах из 15 стран мира. Планировалось сравнение группы кандесартана с группой плацебо, но по этическим соображениям 84% пациентов контрольной группы все же получали антигипертензивные препараты (не включавшие сартаны). Снижение АД было зафиксировано в обеих группах, но только в группе кандесартана был отмечен статистически значимый защитный эффект в плане профилактики инсульта. При этом риск нефатальных инсультов снизился на 28% ($p = 0,04$), общего количества инсультов – на 24% ($p = 0,056$), риск инсультов у больных изолированной систолической АГ уменьшился на 42% ($p = 0,049$) [11].

Плейотропными эффектами отличается и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) Фозинап (фозиноприл). Благодаря балансу эффективности и безопасности он показан пожилым пациентам с АГ, особенно при наличии ХБП [12]. Препарат обладает высокими органопротективными свойствами – замедляет прогрессирование атеросклероза и гипертрофии левого желудочка при АГ, предупреждая их дальнейшее развитие, а также проявляет нефропротективную способность, доказанную в том числе в исследовании ESPIRAL [13]. В этом исследовании фозиноприл продемонстрировал выраженное нефропротективное действие, значительно превзойдя нифедипин ГИТС по способности замедлять прогрессирование нарушения функции почек (в том числе потерю альбумина с мочой и наступление конечной почечной точки с удвоением уровня креатинина и необходимостью в переводе больного на гемодиализ) у пациентов с первичными заболеваниями почек и АГ [13].

Докладчик также отметила, что Фозинап (фозиноприл) служит препаратом выбора для нефропротекции пациентов с АГ и СД. Среди всех антигипертензивных препаратов фозиноприл в комбинации с амлодипином и при монотерапии наиболее эффективно замедляет прогрессирование хронической почечной недостаточности у пациентов с СД и АГ. Комбинацию фозиноприла с амлодипином профессор Остроумова назвала очень удачной, сообщив, что при сочетанном назначении ингибитора АПФ с дигидропиридиновым антагонистом кальция наблюдается эффект минимизации нежелательных явлений, который никто не может пока объяснить: уменьшается частота возникновения кашля под влиянием первого и отеков – под влиянием второго. При этом фозиноприл и сам по себе отличается низкой частотой возникновения кашля по сравнению с другими ингибиторами АПФ.

К преимуществам препарата Фозинап относится также двойной компенсаторный путь его выведения – примерно 60% через почки и 40% через печень [12], что обеспечивает возможность его применения у больных с патологией данных органов без коррекции дозы.

Эффективность фозиноприла при ХСН и АГ была доказана в исследовании ФАСОН [14]. Течение ХСН достоверно улучшалось на терапии данным препаратом, а целевое АД было достигнуто у 72% пациентов. Замедление прогрессирования ХСН на фоне приема фозиноприла было также подтверждено в исследовании FEST, показавшем, что препарат повышает толерантность к физической нагрузке и уменьшает частоту клинических событий, свидетельствующих о прогрессировании ХСН [15].

Качество жизни больного стабильной ишемической болезнью: суррогатная конечная точка или важнейшая цель лечения?

Доклад на данную тему представил ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

им. В. А. Алмазова» Минздрава России, генеральный секретарь Российского кардиологического общества, доктор медицинских наук, профессор Александр Олегович Недошивин (Санкт-Петербург).

По данным Всемирной организации здравоохранения, ИБС занимает первое место среди 10 ведущих причин смерти в мире, достигая более 9 млн смертельных случаев в год с долей в структуре общей смертности около 27% [16]. В 50-60% случаев ИБС остается нераспознанной и почти у половины больных манифестирует сразу инфарктом миокарда. Распространенность стенокардии как самой часто встречающейся формы ИБС увеличивается с возрастом: у женщин с 5-7% до 10-12%, а у мужчин с 4-7% до 12-14% в категориях 45-64 года и 65-85 лет соответственно [16].

Как же повысить качество жизни больного с любой кардиальной патологией? Сложности здесь подстерегают врача на каждом шагу, ведь не существует усредненного пациента, в том числе и со стабильной ишемической болезнью. Так, в Европейских рекомендациях «Хронические коронарные синдромы» 2019 года, которые действуют и по сей день, описаны 6 сценариев, которые чаще всего встречаются на практике [17]. Это пациенты:

- 1) с предполагаемой ИБС и стабильными симптомами стенокардии и/или одышкой;
- 2) с вновь возникшей ХСН или дисфункцией ЛЖ и предполагаемой ИБС;
- 3) с симптомами, стабилизировавшимися меньше чем через год после острого коронарного синдрома (ОКС), или с недавней реваскуляризацией;
- 4) после более чем одного года с момента первичного установления диагноза ИБС или реваскуляризации;
- 5) со стенокардией, предполагаемый механизм которой заключается в вазоспазме или микрососудистом поражении;
- 6) бессимптомные пациенты с выявленной при скрининге ИБС [17].

Перед нами шесть портретов разных пациентов, и мы должны подобрать им лечение, которое максимально улучшит не только их прогноз, но и качество жизни. Пациент склонен к комплаентности, когда на фоне терапии качество его жизни существенно повышается. К сожалению, препараты для пожизненного приема, положительно влияющие на прогноз, но не отражающиеся на качестве жизни больного, демонстрируют невысокую приверженность их приему с его стороны.

Чаще всего на практике встречаются больные с типичной стенокардией 2-го и 3-го функционального класса, которые требуют хорошей антиангиальной противоишемической терапии. Но есть и пациенты с нетипичным болевым синдромом, поэтому в последних клинических рекомендациях одышка выступает в качестве эквивалента стенокардии [17]. Более того, тяжесть состояния ранжируется в зависимости от степени одышки.

Пациент, который недавно перенес ОКС, и тот, у кого 10 лет назад был инфаркт, а сейчас вновь возникли признаки стенокардии, больной с ХСН и без нее, – это разные клинические ситуации. Да и механизм развития ИБС у них различен. Кардиологи и терапевты чаще всего думают о поражении эпикардиальных коронарных артерий, проявляя стенозо-центрический подход, который не всегда верен, и забывая, что микрососудистое поражение тоже часто может быть причиной стенокардии. И, наконец, не надо забывать о спазме коронарных артерий – динамической коронарной обструкции. Причем зачастую все перечисленные механизмы в той

или иной степени бывают представлены у одного пациента. Особый интерес вызывают больные с микрососудистым поражением, поскольку сегодня исследователи уделяют много внимания ишемии без стеноза коронарных артерий.

На качество жизни пациентов с ИБС в значительной степени влияет и коморбидность. Они могут сильно страдать от хронической обструктивной болезни легких или поражения артерий нижних конечностей, а ведь эти заболевания крайне затрудняют выбор антиангиальной терапии. Коморбидность хорошо описана при стабильной стенокардии: чаще всего ей сопутствуют АГ и СД 2 типа, поэтому при выборе антиангиальной противоишемической терапии очень важно назначить пациенту такой препарат, который не оказывал бы негативного влияния на состояние углеводного обмена, а, желательно, улучшал его. К часто встречающимся коморбидным состояниям при ИБС относятся cerebrovascularная болезнь и сердечная недостаточность, а также упомянутые выше бронхиальная астма и поражения артерий ног. Коморбидность ухудшает и качество жизни пациента, и его прогноз, затрудняет выбор препаратов. У кардиолога очень непростая задача – привести пациента к первому функциональному классу.

Таким образом, оптимальная медикаментозная терапия – это удовлетворительный контроль симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых событий при максимальной приверженности и минимуме побочных эффектов (определение из последних Европейских рекомендаций) [4]. Однако опросное исследование EUROASPIRE V Европейского общества кардиологов (ЕОК) для изучения образа жизни, ФР и медикаментозного лечения пациентов с ИБС из 24 европейских стран показало, что у подавляющего большинства респондентов со стабильной стенокардией и ИБС рекомендуемые в руководствах стандарты вторичной профилактики (липидный профиль, уровень АД и т. п.) не обеспечиваются [18].

В реальной клинической практике это приводит к сохранению симптоматики у огромного числа больных. На фоне антиангиальной терапии, согласно данным многочисленных исследований, приступы стенокардии повторялись по крайней мере один раз в месяц у 21,2-50% пациентов. У 50,5% больных симптомы сохранялись даже при оптимизации терапии с применением по меньшей мере трех антиангиальных препаратов уже после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). У 12% пациентов приступы отмечались ежедневно или еженедельно, причем средний возраст больных в группе с ежедневными приступами был наименьшим (!). 26% пациентов с ежедневной или еженедельной стенокардией оценивались врачами как не имеющие ангиальной боли.

Каково же качество жизни пациентов со стенокардией? Три четверти из них вынуждены ограничивать свою трудовую деятельность. Полное или очень сильное влияние стенокардии на качество жизни отмечают около 40% пациентов. В большей степени на ограничения жаловались женщины, а также более молодые и длительно наблюдающиеся больные. Наличие или отсутствие в анамнезе ЧКВ никакого влияния на качество жизни не оказывало.

От эры доказательной медицины, когда качество жизни больного оставалось в стороне, констатировал докладчик, мы переходим к медицине пациентоориентированной, когда оно выходит на передний план. В связи с этим все большее значение приобретают препараты второй линии, назначаемые пациентам со стабильной стенокардией (ивабрадин, ранолазин, никорандил и триметазидин) [6]. Термин «препараты второй линии» не означает их второсортность, а лишь место

в последовательной схеме терапии пациента со стабильной стенокардией: сначала бета-блокатор, затем бета-блокатор в комбинации с дигидропиридином, затем прибавление органического нитрата и на четвертом шаге добавление препарата второй линии (иерархический подход) [6].

Однако, по мнению профессора А. О. Недошивина, эта схема больше не работает. Ведь механизм стенокардии (ишемии) заключается в нарушении баланса между доставкой кислорода и потребностью миокарда в нем. Все «иерархические» препараты первой линии так или иначе способствуют выравниванию этого баланса за счет влияния на показатели гемодинамики, но более современным является так называемый бриллиантовый подход, предложенный итальянским кардиологом Роберто Феррари и предполагающий применение препаратов второй линии, не обладающих гемодинамическими эффектами, не на третью-четвертом шаге в качестве терапии отчаяния, а прямо на первой линии терапии пациентов, подходящих по патогенетическим и гемодинамическим параметрам.

Такая возможность предусмотрена клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов 2019 года по лечению хронического коронарного синдрома, в которых триметазидин усилил свои позиции благодаря повышению класса рекомендаций с IIb до IIa [4], тогда как в отечественных рекомендациях [6] пока сохраняется иерархический подход.

Таким образом, у больного с микрососудистым поражением и/или низкой ЧСС (менее 50 уд./мин) либо с пониженным АД, заявил докладчик, уже на первой линии, на первом шаге терапии нужно идти на назначение триметазидина (Депренорм® МВ и Депренорм® ОД) – самого известного из препаратов второй линии, эффективность и безопасность которого проверена без малого тридцатью годами применения в отечественной кардиологической практике. Когда-то, отметил докладчик, триметазидин рассматривался как некий «дөвесок» к основной терапии ИБС, а сегодня это полноценная, самостоятельная, абсолютно патогенетически обоснованная составляющая терапии стабильной стенокардии.

Депренорм® ОД – первый отечественный триметазидин однократного применения в оптимальной суточной дозировке – принимается по 1 таблетке 1 раз в сутки, что значительно повышает комплаентность пациента. Так, в исследовании зависимости приверженности лечению от кратности приема препарата, которое выполнил W. H. Frishman, было показано, что при однократном приеме в сутки комплаентность проявляют 79% пациентов, при двукратном – 69%, трехкратном – 65%, четырехкратном – лишь 51% ($p < 0,001$) [21]. Депренорм® ОД сочетает в себе удобство применения и доступную стоимость курсовой терапии. Рекомендован при длительном лечении ИБС, для профилактики приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии [19-21].

Литература/References

1. https://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2023/.
2. <https://event.scardio.ru/event/online/free/492>.
3. <https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/score2-scale.html>.
4. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37345492/>.
5. Клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике». Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2019; 18 (1): 5-66.
[Clinical recommendations «Comorbid pathology in clinical practice». Cardiovascular therapy and prevention. 2019; 18 (1): 5-66. (In Russ.)]

6. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых», 2019. https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Rek_AG_2019.pdf. [Clinical recommendations «Arterial hypertension in adults», 2019 (In Russ.) https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Rek_AG_2019.pdf.
7. Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, 302 (2): 237-57.
8. Nixon R. M., Muller E., Lowy A., Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-775.
9. Ангиаканд: инструкция к применению. [Angiacand: instructions for use. (In Russ.)] https://medi.ru/instrukciya/angiakand_410/.
10. Granger C. B., McMurray J. J., Yusuf S., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362: 772-776.
11. Saxby B. K., Harrington F., Wesnes K. A., McKeith I. G., Ford G. A. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology*. 2008; 70 (19 Pt. 2): 1858-1866.
12. Фозинап: инструкция к применению. https://medi.ru/instrukciya/fozinap_132/
[Fosinap: instructions for use. (In Russ.)] https://medi.ru/instrukciya/fozinap_132/
13. Marin R., Ruilope L. M., Aljama P., et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J. Hypertension*. 2001; 19: 1871-1876.
14. Карпов Ю. А., Мареев В. Ю., Чазова И. Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. Проект Три Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). Сердечная недостаточность, 2003; 5 (4): 2-6.
[Karpov Yu. A., Mareev V. Yu., Chazova I. E. Russian programs assessing efficacy of fosinopril treatment in patients with arterial hypertension and heart failure. Three F Project (FLAG, FASON, FAGOT). Serdechnaya nedostatochnost. 2003; 5 (4): 2-6. (In Russ.)]
15. Brown E. J., Chew P. H., MacLean A., et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. Fosinopril Heart Failure Study Group. *Am. J. Cardiol.* 2015; 75 (8): 596-600.
16. 10 ведущих причин смерти в мире. Всемирная организация здравоохранения. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 14.05.23).
[10 leading causes of death in the world. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Accessed: 14.05.23). (In Russ.)]
17. Ларина В. Н., Самородская И. В. Хронические коронарные синдромы: рекомендации по диагностике и лечению (Европейское общество кардиологов, 2019). Лечебное дело. 2019; 4: 1-10.
[Larina V. N. and Samorodskaya I. V. Chronic Coronary Syndromes: Guidelines for the Diagnosis and Management (European Society of Cardiology, 2019). Lechebnoe delo. 2019; 4: 1-10. (In Russ.)]
18. EUROASPIRE V European survey of cardiovascular disease prevention and diabetes. <https://www.escardio.org/Research/Registries-&-surveys/Observational-research-programme/euroaspire-v>.
19. Депренорм®ОД: инструкция к применению. https://medi.ru/instrukciya/deprenorm-od_19358/. [Deprenorm®OD: instructions for use. (In Russ.)] https://medi.ru/instrukciya/deprenorm-od_19358/.
20. Депренорм®МВ: инструкция к применению. https://medi.ru/instrukciya/deprenorm-mb_9369/. [Deprenorm®MB: instructions for use. (In Russ.)] https://medi.ru/instrukciya/deprenorm-mb_9369/.
21. Frishman W. H. Cardiology in review. 2007; 15: 257-263.

Сведения об авторе:

Белокрылов Иван Александрович, научный сотрудник
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

Научно-практический центр специализированной
медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого;
119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, 38;
ivan_belokrylov@mail.ru

Information about the author:

Ivan Belokrylov, Researcher of the State Budgetary Healthcare Institution Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voino-Yasenetsky; 38 Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia; ivan_belokrylov@mail.ru

Поступила/Received 25.10.2023

Поступила после рецензирования/Revised 20.11.2023

Принята в печать/Accepted 29.11.2023

МЫ ДЕЛАЕМ СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВА ДОСТУПНЫМИ

ДЕПРЕНОРМ® ОД

Таблетки 70 мг №60, №30
(триметазидин)

Первый отечественный
триметазидин однократного
применения¹: одна таблетка
70 мг - 1 раз в день²



ЛП-002091

АНГИАКАНД®

Таблетки 8 мг, 16 мг, 32 мг №28
(кандесартан)

Превосходит другие
сартаны по длительности
и силе антигипертензивного
эффекта^{3,4}



ЛП-001890

ФОЗИНАП®

Таблетки 10 мг и 20 мг №28
(фозиноприл)

Баланс эффективности
и безопасности у пациентов
с артериальной
гипертензией



ЛПС-000834/10

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru> ² Инструкция по медицинскому применению препарата Депренорм® ОД таблетки с пролонгированным высвобождением 70мг, РУ ЛП-002091 (дата переформатирования 25.07.2022), с учетом изменений 1-3. ³ Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interaction: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, 302 (2): 237-57.

⁴ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁵ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁶ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁷ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁸ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

¹⁰ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

¹¹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

¹² Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

¹³ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

¹⁴ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

¹⁵ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

¹⁶ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

¹⁷ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

¹⁸ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

¹⁹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

²⁰ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

²¹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

²² Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

²³ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

²⁴ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

²⁵ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

²⁶ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

²⁷ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

²⁸ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

²⁹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

³⁰ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

³¹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

³² Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

³³ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

³⁴ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

³⁵ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

³⁶ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

³⁷ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

³⁸ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

³⁹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁴⁰ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁴¹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁴² Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁴³ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁴⁴ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁴⁵ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁴⁶ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁴⁷ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁴⁸ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁴⁹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁵⁰ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁵¹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁵² Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁵³ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁵⁴ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁵⁵ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁵⁶ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁵⁷ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁵⁸ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁵⁹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁶⁰ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁶¹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁶² Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁶³ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁶⁴ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁶⁵ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁶⁶ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁶⁷ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁶⁸ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.

⁶⁹ Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int. J. Clin. Pract.* 2009, 63 (5): 766-75.