

Атеросклероз периферических артерий и артериальная гипертензия. Особенности антигипертензивной терапии

О. Л. Барбараш, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, директор¹, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии²

В. В. Кашталап, д.м.н., доцент, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза¹, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Atherosclerosis of peripheral arteries and arterial hypertension. Features of antihypertensive therapy

O. L. Barbarash, V. V. Kashtalap

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University; Kemerovo, Russia

Резюме

В обзорной статье обсуждается использование антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижней конечностей с позиции современных клинических рекомендаций. Обозначены цели терапии, рациональные комбинации препаратов. Обсуждены проблемы и ограничения при назначении антигипертензивной терапии пациентам с заболеваниями периферических артерий в реальной клинической практике. Постулирован приоритет фиксированных комбинаций в лечении больных с артериальной гипертензией и периферическим атеросклерозом для повышения приверженности к назначенной терапии и улучшения прогноза. Использованы литературные источники из открытых баз данных PubMed, MEDLINE, eLibrary.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, периферический атеросклероз, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, приверженность к терапии, прогноз.

Summary

The review article discusses the use of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and atherosclerosis of the lower limb arteries from the perspective of current clinical guidelines. Outlined the goal of therapy, rational combination of drugs. The problems and limitations in the appointment of antihypertensive therapy to patients with peripheral arterial diseases in actual clinical practice are discussed. The postulated priority of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension and peripheral atherosclerosis to increase adherence to prescribed therapy and improve the prognosis. Literature sources from open databases PubMed, MEDLINE, eLibrary are used.

Key words: arterial hypertension, peripheral atherosclerosis, antihypertensive therapy, fixed combinations, adherence to therapy, prognosis.

Более 200 миллионов человек во всем мире имеют заболевания периферических артерий (ЗПА), ассоциированные с атеросклерозом [1, 2]. При этом более чем у половины из них имеют место ишемическая болезнь сердца (ИБС) и (или) цереброваскулярные заболевания, то есть проявления мультифокального атеросклероза (МФА) [3–5].

Доказано, что пациенты с ЗПА имеют повышенный риск сердечно-сосудистых событий [6]. Так, клинические проявления перемежающейся хромоты (ПХ) являются важным предиктором сердечно-сосудистой смертности с трехкратным увеличением ее риска; риск общей смертности у этой категории пациентов увеличен в два раза. Последние данные Фрамингемского исследования убедительно доказали, что

смертность, связанная с ЗПА, крайне высока: около 40 % пациентов с ПХ умерли в течение 10 лет после постановки диагноза [7]. Согласно решению согласительного консенсуса научно-практических врачебных сообществ TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), от 5 до 10 из каждых 100 пациентов с ПХ в течение пяти лет перенесут нефатальные сердечно-сосудистые события и как минимум 20 умрут [8]. В международном регистре REACH сердечно-сосудистый риск пациентов с ЗПА был равен таковому у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [9]. Следует признать, что пациенты с ЗПА и наличием артериальной гипертензии (АГ) имеют еще больший риск развития инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с больными без АГ.

В данной статье акцентировано внимание на важности контроля артериального давления (АД) у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Следует отметить, что до последнего времени проблема периферического атеросклероза была, условно говоря, сиротой в отечественной и зарубежной кардиологии и ангиологии. Однако результаты крупных многоцентровых рандомизированных исследований лекарственных препаратов и эпидемиологических наблюдательных проектов привлекли внимание к этой патологии и нашли отражение в экспертных документах американских и европейских медицинских сообществ [2, 10].

Распространенность ЗПА у мужчин в возрасте до 50 лет составляет 1,5 % и достигает 4–5 % в возрасте от 50 лет и старше. У женщин в воз-

расте до 50 лет распространенность ЗПА ниже, чем у мужчин, но в возрасте от 60 лет и старше частота выявления ЗПА у женщин выше, чем у мужчин [11]. В большинстве эпидемиологических исследований было доказано, что АГ, прежде всего повышение систолического артериального давления (САД), связано с увеличением риска развития ЗПА, скорее всего, из-за быстрого старения сосудов эластического типа — повышения жесткости крупных артерий [12–14]. Согласно недавнему проспективному исследованию, АГ была единственным компонентом метаболического синдрома, самостоятельно связанным с развитием ЗПА [15]. Среди пациентов с АГ от 2 до 5% имеют проявления ЗПА, в то время как пациенты с ЗПА от 35 до 55% имеют АГ, при этом эти цифры увеличиваются с возрастом [3].

Последние руководства АНА / АСС по диагностике и лечению заболеваний сосудов нижних конечностей рекомендуют активное выявление и лечение повышенного АД для снижения риска последующих сердечно-сосудистых событий [2, 10]. Тем не менее идея о том, что более высокие уровни АД могут привести к улучшению перфузии конечностей у больных ЗПА, сбивает с толку врачей и вызывает опасения по поводу назначения антигипертензивной терапии [1, 11]. С другой стороны, результаты недавно завершившегося исследования SPRINT свидетельствуют о том, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (к таковым относятся и пациенты с ЗПА) необходимо ставить более агрессивные цели антигипертензивной терапии (ниже 120 / 80 мм рт. ст.) [16]. Тем не менее по результатам post-hoc анализа исследования INVEST, в которое были включены пациенты с АГ и сопутствующими ЗПА и ИБС (n = 2699), было показано, что в течение более 2,5 года минимальное количество первичных конечных точек, смерти от всех причин, нефатального инфаркта миокарда или инсульта возникло среди пациентов со средним САД в диапазоне 135–145 мм рт. ст. и средним диастолическим АД 60–90 мм рт. ст. Соотношение между величиной САД и частотой развития конечных точек носило J-образную закономерность [17].

До 2018 года руководящие принципы Европейского кардиологического общества (ESC) предполагали, что цель снижения АД должна быть менее 140/90 мм рт. ст., кроме пациентов с сахарным диабетом, для которых диастолическое АД должно быть менее 85 мм рт. ст. [18, 19]. Однако в 2018 году в связи с выходом обновленных клинических рекомендаций ESC по ведению пациентов с АГ цели лечения претерпели определенные изменения, что было связано с необходимостью имплементации результатов исследования SPRINT в реальную клиническую практику, а также стало определенной реакцией на обновленные североамериканские клинические рекомендации 2017 года по ведению больных с АГ, в которых наряду с изменениями в классификации АГ для большинства пациентов также были обозначены более агрессивные цели антигипертензивной терапии [20]. Эти клинические руководства, основываясь на результатах исследования SPRINT, рекомендуют целевой показатель АД ниже 130/80 мм рт. ст. для взрослых с повышенным сердечно-сосудистым риском, к категории которых относятся и пациенты с ЗПА.

В новых рекомендациях ESC 2018 для пациентов с АГ и проявлениями мультифокального атеросклероза (ИБС, перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферический атеросклероз) абсолютно доказана польза при снижении АД ниже 130/80, но не ниже 120/70 мм рт. ст. [10].

В рамках крупных рандомизированных исследований оценивалась эффективность различных подходов к медикаментозной терапии АГ у пациентов с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска, в том числе с ЗПА. В исследовании HOPE9297 пациентов с высоким риском (в возрасте 55 лет и выше, среднее АД 139/79 мм рт. ст.) с признаками атеросклероза или сахарного диабета в сочетании с еще одним сердечно-сосудистым фактором риска без сердечной недостаточности были рандомизированы для приема в течение пяти лет рамиприла или плацебо [21]. Рамиприл значительно снизил показатели смертности, инфаркта миокарда и инсульта. Примечательно, что рамиприл показал

эффективность и в подгруппе пациентов с ЗПА, схожей у пациентов с симптомным ЗПА и бессимптомным снижением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) [22]. Применение блокаторов рецепторов первого типа к ангиотензину II (БРА или сартаны) как альтернатива при невозможности назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) было оценено в исследовании ONTARGET: сравнивали телмисартан, рамиприл и их сочетание у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ЗПА и (или) сахарный диабет. Все три линии лечения продемонстрировали близкие результаты по частоте сердечно-сосудистых событий с более высоким риском развития побочных эффектов в группе комбинированной терапии иАПФ и сартанов. Интересным было то, что эффективность телмисартана была аналогичной в подгруппе из 3468 пациентов с ЗПА по сравнению с пациентами с АГ и без ЗПА [23].

В недавнем ретроспективном исследовании у 464 пациентов с критической ишемией нижних конечностей, которые были подвергнуты ангиографии или эндоваскулярному вмешательству, показано, что применение иАПФ/БРА связано с более низкой частотой развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности, однако эта терапия не оказала влияния на конечные точки, связанные с нижними конечностями (частота гангрены, ампутаций) [24]. С другой стороны, в подгруппе пациентов с ЗПА в исследовании VALUE (n = 2114) не было выявлено различий в частоте комбинированной конечной точки в группах лечения с валсартаном и амлодипином, несмотря на большую степень снижения АД в группе амлодипина [25].

Точно так же в исследовании ALLHAT с 33357 участниками в возрасте 55 лет и более с наличием АГ и по крайней мере еще одним фактором риска были случайно назначены хлорталидон, амлодипин или лизинаприл. Наблюдение в среднем составило 4,9 года. Не было выявлено различий в частоте развития первичной конечной точки — фатального или нефатального инфаркта миокарда [26]. Кроме того, у 830 участников с ЗПА во время рандомизированной фазы ALLHAT

ни амлодипин, ни лизиноприл не показали превосходства над хлорталидоном в отношении снижения клинически выраженного риска развития ЗПА [27].

Дополнительным преимуществом амлодипина в качестве составной части антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ЗПА является его доказанный антиатеросклеротический эффект. В исследовании PREVENT амлодипин назначали больным с АГ и ИБС. В течение трех лет терапии оценивался эффект амлодипина в отношении динамики атеросклероза коронарных и сонных артерий. При сравнении с плацебо амлодипин достоверно уменьшал толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и коронарной реваскуляризации [28]. Аналогичный антиатеросклеротический эффект амлодипина был показан в крупном клиническом исследовании CAMELOT [29].

Тем не менее результаты многоцентровых клинических исследований позволяют предполагать, что нет никаких доказательств того, что один класс антигипертензивных препаратов лучше или хуже для снижения АД у пациентов с ЗПА [1, 30]. Однако, хотя неясны преимущества иАПФ по влиянию на переносимость физической нагрузки (увеличение дистанции ходьбы при ПХ на фоне ЗПА) [31], использование иАПФ или БРА может быть эффективным для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых ишемических событий у пациентов с ЗПА [1]. Это особенно справедливо для пациентов с ЗПА и сахарным диабетом [32].

Диуретики, бета-адреноблокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК), ИАПФ и БРА являются подходящими препаратами для антигипертензивного лечения пациентов с ЗПА как в виде монотерапии, так и в разных комбинациях [10]. Согласно приводимым ранее результатам многочисленных исследований комбинированная терапия должна в первую очередь включать иАПФ/БРА, АК и тиазидные или тиазидоподобные диуретики.

Стоит отдельно привести доказательства целесообразности использования бета-блокаторов (ББ) у пациентов с ЗПА. Роль ББ в лечении АГ при ЗПА до сих пор обсуждается. Было выдвинуто

предположение, что уменьшение сердечного выброса и активация альфа-адренергических влияний на фоне бета-адреноблокады из-за бета-2-зависимого вазодилатирующего эффекта способны привести к периферическим гемодинамическим последствиям стенозированных артерий, таким как вазоконстрикция, нарастание ишемии конечностей и прогрессирование симптомов ПХ [3]. Использование ББ считается относительно противопоказанным у пациентов с ЗПА, хотя эти пациенты часто имеют сопутствующую ишемическую болезнь сердца, что требует использования ББ. Также следует отметить, что это противопоказание относится в большей мере к неселективным ББ. Тут следует напомнить результаты исследования NORMA, в которое были рандомизированы 128 пациентов с ПХ и АГ; терапия кардиоселективными ББ небивололом или метопрололом показала, что она хорошо переносилась пациентами в течение почти года лечения [33]. Оба препарата были одинаково эффективны в снижении АД. Абсолютная дистанция движения до появления симптомов ПХ достоверно увеличивалась в обеих группах пациентов ($p < 0,05$ для обеих) без различий между препаратами. Более того, исследование показало, что бета-блокада значительно увеличила ЛПНП [34]. Авторы делают вывод, что использование ББ у этих пациентов представляется безопасным. Еще одно клиническое исследование, сравнивающее небиволол с гидрохлоротиазидом, представило аналогичные результаты, предполагая, что небиволол не имеет негативных последствий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [35]. Результаты большинства мета-анализов показывают отсутствие негативного влияния ББ у пациентов с ЗПА [36, 37], хотя имеются и противоречивые результаты [38]. Недавний мета-анализ, в который включены результаты шести крупных клинических исследований, сравнивая ББ с плацебо, утверждает, что ББ не оказывают негативного влияния на дистанцию ходьбы у пациентов с ПХ. Однако у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) следует применять осторожный подход к назначению ББ [37].

Недавнее исследование, включившее 1873 пациентов с КИНК с применением эндоваскулярной терапии, не показало значительной разницы по выживаемости без ампутации, общей выживаемости и свободе от серьезных неблагоприятных событий, ассоциированных с нижними конечностями у пациентов, которых лечили в течение 22 месяцев с ББ или без них [39]. Авторы делают вывод, что нет причин отказываться от использования ББ у пациентов с КИНК при наличии абсолютных показаний для этих препаратов.

Еще одно недавнее проспективное обсервационное исследование, направленное на определение степени влияния ББ на сердечно-сосудистые события и смертность, а также вероятность выполнения ампутации у 1267 пациентов с ПХ, КИНК или острой ишемией нижних конечностей, было выполнено в рамках регистра COPART. Основным результатом выполнения этого регистра состоял в том, что у пациентов, госпитализированных для лечения ЗПА, назначение ББ при выписке из стационара не усугубляло исходы в течение 12 месяцев по сравнению с пациентами, которым не назначали ББ [40]. В поддержку благоприятного влияния ББ оказались результаты и другого исследования, которое показало, что через 32 месяца у 490 пациентов с симптомами ЗПА и перенесенным инфарктом миокарда назначение ББ ассоциировалось с 53-процентным относительным снижением риска развития повторных сердечно-сосудистых событий [41]. Таким образом, и американские научные врачебные сообщества (АНА/АСС), и Европейское общество кардиологов (ESC) в своих рекомендациях для пациентов с ЗПА позиционируют, что в состав комбинированной терапии для лечения АГ могут входить кардиоселективные ББ, поскольку их назначение не ухудшает симптомов ПХ и не снижает функциональный статус пациентов с ЗПА. ББ не противопоказаны этим пациентам и должны быть рассмотрены в случаях сопутствующей ИБС и (или) хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Кроме того, в рекомендациях ESC по ведению пациентов с АГ отме-

чено, что ББ могут рассматриваться для лечения АГ у пациентов с ЗПА, так как их использование не связано с обострением симптомов ЗПА [10]

Итак, антигипертензивная терапия абсолютно показана и имеет благоприятные эффекты у пациентов с ЗПА за счет снижения сердечно-сосудистого риска. По установленным ESC в 2018 году рекомендуемым нормативам ведения АГ первичной целью в лечении всех пациентов с АГ является снижение АД ниже 140/90 мм рт. ст. В случае хорошей переносимости пациентов терапии при достижении первичной цели необходимо продолжить титрование терапии для дальнейшего снижения АД ниже 130/80 мм рт. ст. (но не ниже 120/70 мм рт. ст.). Хотя нет никаких доказательств того, что один класс антигипертензивных препаратов лучше или хуже для снижения АД, использование иАПФ/БРА может быть эффективным в снижении риска развития сердечно-сосудистых ишемических событий у пациентов с АГ и ЗПА. Следует еще раз отметить, что кардиоселективные ББ не ухудшают симптомов ПХ и не противопоказаны у этих пациентов. Следует лишь применять их с осторожностью у пациентов с КИНК.

Значимость контроля дислипидемии у пациентов с АГ также чрезвычайно высока. Результаты одного из крупнейших эпидемиологических исследований последних лет ЭССЕ-РФ, проведенного в 12 регионах Российской Федерации, содержат данные о распространенности гиперхолестеринемии в общей популяции — 57,6%, среди пациентов с АГ распространенность дислипидемии достигает 70% [42].

Значимость вклада трех самых распространенных факторов риска — гипертонии, дислипидемии и курения в преждевременную сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, в том числе ассоциированную с ЗПА, составляет 75%. В этой связи привлекательным в качестве липидснижающего медикаментозного препарата у пациентов с АГ и ЗПА представляется использование розувастатина, обладающего самым выраженным липидснижающим действием среди статинов с доказанной эффективностью и безопасностью [43, 44]. В международном исследовании

JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) определена высокая эффективность розувастатина в снижении сердечно-сосудистого риска при первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Розувастатин в дозе 20 мг в сутки на 47% снижал частоту развития инфаркта миокарда, инсульта, внезапной кардиальной смерти и на 20% — общую смертность. [45]. Для пациентов с ЗПА требуются, как правило, более высокие дозировки розувастатина (40 мг) и зачастую дополнительное применение других холестеринснижающих препаратов — эзетимиба и ингибиторов PCSK9 для того, чтобы добиться снижения холестерина липопротеинов низкой плотности менее 1,5 ммоль/л, как этого требуют актуальные отечественные клинические руководства у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, к которым относятся пациенты с АГ и симптомным ЗПА [46].

Пациенты с ЗПА часто имеют проявления мультифокального атеросклероза, что характеризует их как пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и ассоциируется с необходимостью приема большого количества медикаментозных препаратов, в том числе антигипертензивных, антитромботических и гиполипидемических. Полипрагмазия приводит к плохой приверженности в лекарственной терапии. Комбинации с фиксированной дозой лекарственных препаратов могут снизить риск низкой комплаентности пациентов к назначенной терапии и улучшить результаты лечения.

В клинической практике в нашей стране широко используется фиксированная комбинация антагониста кальция амлодипина и иАПФ лизиноприла (препарат Экватор®, компания «Гедеон Рихтер»). Препарат может быть рассмотрен и при назначении для антигипертензивной терапии у пациентов с ЗПА. Оценке его эффективности и безопасности были посвящены ряд клинических исследований с большим количеством пациентов с АГ, в том числе с ЗПА [47].

Ситуация с низкой приверженностью пациентов к лечению осложняется еще тем, что нередко у пациентов с АГ высокого риска (особенно при наличии

ЗПА) абсолютно показано назначение статинов. Если на фоне повышенного давления пациенты вынуждены принимать антигипертензивные препараты, то на прием липидснижающей терапии они не мотивированы, поскольку увеличение липидных показателей не ощущают («высокий уровень холестерина не болит»). Инновацией в лечении таких пациентов стало создание тройной фиксированной комбинации — препарата Эквимер® (компания «Гедеон Рихтер») — лизиноприла, амлодипина и розувастатина. Сочетание мощных и доказанных антигипертензивных препаратов, а также гиполипидемического в одной капсуле, несомненно, должно способствовать увеличению приверженности пациентов к приему холестеринснижающей терапии. Наличие нескольких вариантов дозировок препарата Эквимер® (10 + 5 + 10, 10 + 5 + 20, 20 + 10 + 10, а также 20 + 10 + 20 мг) и возможность принимать одну капсулу раз в день, безусловно, является преимуществом препарата, поскольку позволяет гибко дозировать препарат в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов и значительно повышает приверженность терапии. Важно и то, что в фиксированной комбинации Эквимер® объединены препараты, имеющие серьезную доказательную базу не только в отношении антигипертензивного и холестеринснижающего эффектов, но и в отношении прогноза больных с АГ (в том числе с ЗПА). Это в конечном итоге позволяет значительно снизить у них сердечно-сосудистый риск и улучшить прогноз.

Список литературы

1. Tsioufis C, Andrikou I, Siasos G, Filis K, Tousoulis D. Anti-hypertensive treatment in peripheral artery disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018; 39: 35–42. doi.org/10.1016/j.coph.2018.01.009.
2. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease. *Circulation*. 2017 Mar 21; 135 (12): e686–e725. doi: 10.1161/CIR.0000000000000470.
3. Clement D. Treatment of Hypertension in Patients With Peripheral Arterial Disease: An Update. *Current Hypertension Reports*, 2009; 11: 271–276.
4. Anand S. S., Bosch J., Eikelboom J. W., Connolly S. J., Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Störk S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogossova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S;

- COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20; 391 (10117): 219–229. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
5. Зыков МВ, Кашталап ВВ, Быкова ИС, Герман АИ, Каретникова ВН., Барбараш ОА. Связь мультиморбидности с риском развития сердечнососудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиологический вестник*. 2018; 2: 59–65. doi: 10.17116/Cardiobulletin201813259.
 6. De Buyzere M, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Progress Cardiovasc Diseases*. 2008; 50: 238–263.
 7. Murabito JM, Evans JC, D'Agostino RB Sr, et al.: Temporal trends in the incidence of intermittent claudication from 1950 to 1999. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 430–437.
 8. Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. *TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)*. *J Vasc Surg* 2000; 31: S1–S296.
 9. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al.: One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197–1206.
 10. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of ESC and ESH. *Journal of Hypertension* 2018 Oct; 36 (10): 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
 11. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA et al.: Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329–1340.
 12. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW: Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2934–2938.
 13. Clement DL. Can we use b-blocking agents in patients with peripheral artery disease? *Hypertension* 2011; 58: 138–139.
 14. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, Woodward M, Rahimi K: Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ* 2015; 351: h4865.
 15. Garg PK, Biggs ML, Carnethon M, Ix JH, Criqui MH, Britton KA, Djousse L, Sutton-Tyrrell K, Newman AB, Cushman M et al.: Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study. *Hypertension* 2014; 63: 413–419.
 16. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE et al. SPRINT Research Group: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
 17. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ: Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Erapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010; 55: 48–53.
 18. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bo'hm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A et al.: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219.
 19. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M et al.: Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS): 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J* 2017: ehx095 dx. doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095.
 20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA et al.: 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017. pii: S0735-1097 (17) 41519-1.
 21. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
 22. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S. HOPE study investigators: Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 17–24.
 23. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. ONTARGET Investigators. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
 24. Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR: Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med Lond Engl* 2015; 20: 237–244.
 25. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Laragh JH, Plat F, Battagay E, Calvo-Vargas C et al.: Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 2163–2168.
 26. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
 27. Piller LB, Simpson LM, Baraniuk S, Habib GB, Rahman M, Basile JN, Dart RA, Ellsworth AJ, Fendley H, Probstfield JL, et al.: ALLHAT Collaborative Research Group: Characteristics and long-term follow-up of participants with peripheral arterial disease during ALLHAT. *J Gen Intern Med* 2014; 29: 1475–1483.
 28. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000; 13 (102): 1503–1510.
 29. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of anti-hypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 18 (292): 2217–2225.
 30. Lane DA, Lip GY: Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD003075.
 31. Shahin Y, Mazari F, Chetter I: Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Surg* 2011; 9: 209–213.
 32. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A: Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 — Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35: 922–944.
 33. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad MA, Gori T, Munzel T: b-Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the Nebivolol or Metoprolol in Arterial Occlusive Disease Trial. *Hypertension* 2011; 58: 148–154.
 34. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197–208.
 35. Diehm C, Pittrow D, Lawall H: Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication. *J Hypertens* 2011; 29: 1448–1456.
 36. Radack K, Deck C: b-Adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1769–1776.
 37. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A: Beta-blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD005508.
 38. Miyajima R, Sano K, Yoshida H: Beta-adrenergic blocking agents and intermittent claudication: systematic review. *Yakugaku Zasshi*. 2004; 124: 825–831.
 39. Soga Y, Iida O, Takahara M, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D: Beta-blocker treatment does not worsen critical limb ischemia in patients receiving endovascular therapy. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 22: 481–489.
 40. Miralet T, Galloula A, Cambou JP, Lacroix P, Aboyans V, Boulon C, Constans J, Bura-Riviere A, Messas E: Impact of beta blockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease: The COPART Registry. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5916.
 41. Aronow WS, Ahn C: Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1284–1286.
 42. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭС-СЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — № 13 (6). — С. 4–11. doi: org/10.15829/1728-8800-2014-6.
 43. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am. J. Cardiol*. 2003; 92 (2): 152–160.
 44. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007; 297 (12): 1344–1353.
 45. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359 (21): 2195–2207.
 46. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3 (28): 5–22.
 47. Остроумова О. А., Первичко Е. И. Влияние фиксированной комбинации Экватор на уровень артериального давления и когнитивные функции у пожилых больных с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2013; 1 (10): 76–79.