



Коррекция артериальной гипертензии у пациентов с ишемической болезнью сердца

Aronow W.S.*

Кардиологическое отделение медицинского отдела Нью-Йоркского медицинского колледжа (New York Medical College) в Вальхалле, штат Нью-Йорк (ZIP-код 10595), США

Автор:

Wilbert S. Aronow, член Американской коллегии кардиологов, член Американской ассоциации сердца, профессор медицины, Кардиологическое отделение Нью-Йоркского медицинского колледжа (New York Medical College).

Резюме

Пациентам с ишемической болезнью сердца требуется интенсивная коррекция имеющихся модифицируемых факторов риска этого заболевания. Им также следует ограничивать количество натрия, поступающего с пищей. Коррекция артериальной гипертензии должна проводиться с применением бета-блокаторов, а также ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Возможно использование нитратов пролонгированного действия как эффективных антиангинальных и противоишемических препаратов. При сохранении стенокардии на фоне приема бета-блокаторов и нитратов пролонгированного действия целесообразно добавление блокаторов кальциевых каналов. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Американского общества кардиологов (American Heart Association/American Society of Cardiology) 2015 г., целевой уровень артериального давления (АД) должен составлять < 140/90 мм рт. ст. у пациентов с ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом в возрасте < 80 лет включительно, в то же время для лиц > 80 лет целевое систолическое АД может составлять до 150 мм рт. ст. У пациентов > 80 лет следует проводить оценку ортостатических изменений в вертикальном положении, при этом следует избегать снижения систолического АД < 130 мм рт. ст. и диастолического АД < 65 мм рт. ст. Не следует допускать снижения диастолического АД < 60 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом или у пациентов > 60 лет. В дополнение к бета-адреноблокаторам, таким как карведилол, метопролол с контролируемым и пролонгированным высвобождением (метопролол CR/XL) и бисопролол, при отсутствии противопоказаний пациентам с артериальной гипертензией и застойной сердечной недостаточностью необходимо назначать диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, а больным со стойкой выраженной симптоматикой – антагонисты альдостерона.

Ключевые слова

инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты альдостерона, блокаторы кальциевых каналов, нитраты.

Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease

Aronow W.S.

Autor:

Wilbert S. Aronow, MD, member of the American College of Cardiology, member of the American Heart Association, Professor of Medicine, Department of Cardiology at New York Medical College

Abstract

Patients with coronary artery disease should have their modifiable coronary risk factors intensively treated. Dietary sodium should be reduced. Hypertension should be treated with beta blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. Long-acting nitrates are effective antianginal and antiischemic drugs. Calcium channel blockers may be added if angina persists despite beta blockers and long-acting nitrates. The American Heart Association/American Society of Cardiology 2015 guidelines recommend that the target blood pressure should be less than 140/90 mm Hg in patients with coronary artery disease and with an acute coronary syndrome if they are aged 80 years and younger but less than 150 mm Hg if they are older than 80 years of age. Octogenarians should be checked for orthostatic changes with standing, and a systolic blood pressure less than 130 mm Hg and a diastolic blood pressure less than 65 mm Hg should be avoided. Caution is advised in causing a diastolic blood pressure less than 60 mm Hg in patients with diabetes mellitus or in patients older than 60 years of age. In addition to the beta blockers carvedilol, metoprolol CR/XL, and bisoprolol, patients with hypertension and congestive heart failure should be treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, and patients with persistent severe symptoms with aldosterone antagonists if not contraindicated.

Keywords

myocardial infarction, coronary artery disease, hypertension, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, aldosterone antagonists, calcium channel blockers, nitrates.

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертония	СД	– сахарный диабет
АД	– артериальная гипертония	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина	ФР	– факторы риска
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка	ХС	– холестерин липопротеидов низкой
ДАД	– диастолическое артериальное давление	ЛНП	плотности
ДЛП	– дислипидемия	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	β-АБ	– β-адреноблокаторы
ИМ	– инфаркт миокарда	АНА/	– American Heart Association/American
ОКС	– острый коронарный синдром	ASC	Society of Cardiology (Американская кардиологическая ассоциация / Американское общество кардиологов)
САД	– систолическое артериальное давление		

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска (ФР) заболеваний сердечно-сосудистой системы [1–9]. Согласно ре-

комендациям, артериальное давление (АД) должно быть снижено до < 140/90 мм рт. ст. у лиц < 80 лет и до < 150/90 мм рт. ст. у лиц ≥ 80 лет при условии переносимости [1–4, 7–9]. Следует отметить,

что АГ имеет место у ~ 69 % пациентов с впервые возникшим инфарктом миокарда (ИМ) [10], у 77 % пациентов с впервые возникшим инсультом [10], у 74 % пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [10], и у 60 % пациентов с поражением периферических артерий [11]. АГ также является одним из основных ФР расслаивающей аневризмы аорты, внезапной сердечной смерти, стенокардии, мерцательной аритмии, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома, хронической болезни почек, аневризмы грудного и брюшного отделов аорты, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), дисциркуляторной энцефалопатии, болезни Альцгеймера и офтальмологических нарушений [3]. В данной работе обсуждается тактика ведения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации и Американского общества кардиологов (American Heart Association/American Society of Cardiology – АНА/АСС) 2015 г по коррекции АГ у больных с ИБС [9].

Коррекция ФР ИБС

Необходимо проводить коррекцию модифицируемых ФР ИБС. Курящим пациентам следует настоятельно рекомендовать отказ от курения, поскольку такая мера позволяет уменьшить общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с ИБС. В частности, курящих больных целесообразно включать в программы по борьбе с курением [12]. В качестве фармакологических средств для борьбы с никотиновой зависимостью разрешена заместительная терапия никотином [13], а также применение бупропиона [14] и варениклина [15].

Для борьбы с АГ следует ограничить потребление натрия с пищей до $\leq 1,5$ г/сут., при необходимости снизить массу тела, прекратить прием повышающих АД препаратов, отказаться от кофеина и табака, уменьшить потребление алкоголя ≤ 2 доз в сут. для мужчин или ≤ 1 доз в сут. для женщин и мужчин с низкой массой тела, увеличить физическую активность, снизить содержание насыщенных жиров и холестерина в рационе, а также поддерживать сбалансированное содержание калия, кальция и магния в потребляемой пище [3].

Пациентам с ИБС следует придерживаться II этапа диеты АНА (для лиц из группы высокого риска ССЗ). В многочисленных, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях было продемонстрировано, что у страда-

ющих ИБС лиц, получавших статины, отмечается снижение смертности и частоты возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [16–20]. Пациентам с ИБС необходимо назначать высокодозную терапию статинами (розувастатин 20–40 мг/сут. и аторвастатин 40–80 мг/сут.) с целью снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в сыворотке крови до ≥ 50 % [21]. Было показано, что добавление эзетимиба к высокодозной терапии статинами способствует дальнейшему снижению уровня ХС ЛНП в сыворотке крови и уменьшению риска возникновения ишемических осложнений со стороны сердца у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе [22].

Больным СД, страдающим ИБС, требуется коррекция диеты, а также при необходимости снижение массы тела и назначение соответствующих препаратов для контроля гипергликемии. У этой группы пациентов должны тщательно контролироваться другие ФР ИБС. У большинства пациентов целесообразно начинать коррекцию гипергликемии с применением метформина [23, 24]. Уровень гликированного гемоглобина у лиц с СД необходимо снижать до < 7 % [23].

Тучным пациентам с ИБС должны проводиться мероприятия, направленные на снижение массы тела [12]. Снижение массы тела также является первым шагом к контролю уровня глюкозы в крови, уменьшению проявлений АГ и дислипидемии (ДЛП). При лечении ожирения соблюдение диеты должно быть дополнено регулярными аэробными физическими нагрузками. Индекс массы тела следует уменьшить до $18,5$ – $24,9$ кг/м² [12]. Целесообразно использование программ тренировок, направленных на повышение выносливости и переносимости нагрузок у больных ИБС [25, 26]. Пациент должен выполнять такие упражнения не < 30 мин ежедневно 7 дней в нед., при этом тренировки должны проводиться не реже 5 дней в нед. [12].

Целевое АД

Согласно рекомендациям АНА/АСС 2015 г, целевой уровень АД у пациентов с ИБС и с ОКС должен составлять $< 140/90$ мм рт. ст. для лиц в возрасте ≤ 80 лет, или < 150 мм рт. ст. для лиц > 80 лет [9]. Рекомендации по снижению АД до $\leq 130/80$ мм рт. ст. могут рассматриваться как терапевтические показания класса IIb [9]. У пациентов > 80 лет следует проводить оценку ортостатических

изменений в вертикальном положении, при этом следует избегать снижения систолического АД (САД) < 130 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) < 65 мм рт. ст. [9]. Также не следует допускать снижения ДАД < 60 мм рт. ст. у больных СД или у пациентов > 60 лет [9].

В исследовании PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) приняли участие 4162 пациента с ОКС — острым ИМ с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST, или нестабильной стенокардией высокого риска [27]. Согласно полученным результатам, наименьший риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы имел место при САД в пределах 130–140 мм рт. ст. и ДАД в пределах 80–90 мм рт. ст., при этом минимальный риск отмечался при давлении 136/85 мм рт. ст. [27].

В исследование INVEST (International Verapamil SR Trandolapril) вошли 8354 больных ИБС в возрасте ≥ 60 лет с исходным уровнем САД от ≥ 150 мм рт. ст. За период наблюдения 22308 пациенто-лет у 57% из них имело место САД < 140 мм рт.ст., у 21% САД находилось в пределах 140–149 мм рт. ст., а у 22% сохранялось САД ≥ 150 мм рт. ст. [6]. Первичные конечные точки, такие как смерть по любой причине, возникновение нефатального ИМ или нефатального инсульта, были достигнуты у 9,36% лиц с САД < 140 мм рт. ст., у 12,71% лиц с САД в пределах 140–149 мм рт. ст. и у 21,30% лиц с САД ≥ 150 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) [6]. При использовании непараметрического метода отбора подобного по коэффициенту склонности вероятности было выявлено что, по сравнению с САД < 140 мм рт. ст., повышение САД до 140–149 мм рт. ст. связано с увеличением смертности от ССЗ на 34% ($p = 0,04$), вероятности возникновения инсульта в целом — на 89% ($p = 0,002$), а нефатального инсульта — на 70% ($p = 0,03$) [6]. По сравнению с САД < 140 мм рт. ст., повышение САД до ≥ 150 мм рт. ст. приводило к увеличению частоты достижения первичных конечных точек на 82% ($p < 0,0001$), общей смертности — на 60% ($p < 0,0001$), смертности от ССЗ — на 218% ($p < 0,0001$), а вероятности возникновения фатального и нефатального инсульта — на 283% ($p < 0,0001$) [6].

Антигипертензивная терапия

Мета-анализ 147 рандомизированных исследований, в которые вошли в общей сложности 464 тыс. взрослых участников с АГ, позволил выявить, что, не учитывая дополнительный кардиопротектив-

ный эффект β -адреноблокаторов (β -АБ) после ИМ и, принимая во внимание незначительное дополнительное влияние блокаторов кальциевых каналов на предотвращение инсульта, прием β -АБ, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА), диуретиков и блокаторов кальциевых каналов в одинаковой степени приводит к уменьшению риска возникновения коронарных осложнений и инсульта пропорционально достигнутому снижению АД [28]. Пропорциональное снижение риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы было сходным вне зависимости от предшествующего антигипертензивного лечения, а также наличия или отсутствия таких сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе [28]. Следует отметить, что среди β -АБ, применяемых для лечения АГ у взрослых пациентов, не рекомендовано использование атенолола [29–31].

ИБС

При этом заболевании следует проводить коррекцию таких ФР осложнений со стороны коронарных сосудов, как курение, АГ, ДЛП, СД, ожирение и недостаточная физическая активность [9]. Рекомендовано ограничение натрия в потребляемой пище.

При отсутствии противопоказаний у пациентов с ИБС, страдающих стенокардией, перенесших ИМ или имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ, антигипертензивную терапию целесообразно начинать с назначения β -АБ [9]. Лицам с наличием ИМ в анамнезе и АГ необходимо назначать β -АБ и ИАПФ [2–4, 8, 9, 28, 32–45]. Следует избегать применения атенолола [29–31]. При необходимости добавления третьего препарата возможно использование антагонистов альдостерона, в соответствии с данными исследования EPHEsus (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival) [46]. При этом у пациентов, получающих антагонисты альдостерона, не должно быть гиперкалиемии или значительных нарушений функции почек.

В дополнение к β -АБ, таким как карведилол, метопролол CR/XL и бисопролол [9, 47–51], пациентам с АГ и ХСН следует назначать диуретики, а также ИАПФ или БРА [9, 47, 52–60], а больным со стойкой выраженной симптоматикой — антагонисты альдостерона [9, 46, 47, 61]. ИАПФ или БРА необходимо также использовать у лиц с СД или хронической почечной недостаточностью [3, 4, 8, 62, 63].

Афроамериканцам с ХСН, соответствующей III или IV функциональному классу по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association), и снижением фракции выброса ЛЖ, получающим диуретики, β-АБ и ИАПФ или БРА, целесообразно назначать сочетание гидралазина с изосорбида динитратом [9, 47, 64]. К препаратам, назначения которых следует избегать у лиц с АГ и ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ, относятся верапамил, дилтиазем, доксазозин, клонидин, моксонидин, гидралазин без сопутствующего назначения нитратов, а также нестероидные противовоспалительные препараты [9].

У пациентов с АГ и ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, терапевтические показания класса I включают контроль САД и ДАД, частоты сокращений желудочков у больных с фибрилляцией предсердий, а также назначение диуретиков с целью уменьшения периферических отеков и застоя в малом круге кровообращения [9, 47]. Терапевтические показания класса IIb включают применение β-АБ, ИАПФ или БРА, или же блокаторов кальциевых каналов [9].

Стабильная стенокардия

Пациентам с АГ и хронической стабильной стенокардией должно быть назначено сочетание β-АБ с нитратами, обладающими антиангинальным эффектом [9]. АД у таких больных следует контролировать путем одновременного назначения β-АБ и ИАПФ или БРА, при необходимости с добавлением тиазидных или тиазидоподобных диуретиков. При недостаточном контроле АГ или стенокардии возможно добавление в терапевтическую схему дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов длительного действия. Блокаторы кальциевых каналов, не относящиеся к дигидропиридиновому ряду, такие как верапамил и дилтиазем, не следует назначать при наличии систолической дисфункции ЛЖ. Сочетание β-АБ с верапамилом или дилтиаземом необходимо применять с осторожностью в связи с повышенным риском развития брадиаритмии и ХСН [9].

Острый коронарный синдром

У больных с ОКС коррекция АГ должна начинаться с назначения селективных β₁-АБ короткого действия без внутренней симпатомиметической активности, таких как метопролола тартрат или бисопролол [9]. Терапия β-АБ должна быть начата в течение первых 24 ч с момента появления сим-

птомов. В случае пациентов с тяжелой АГ или продолжающейся ишемией может рассматриваться внутривенное назначение эсмолола [9]. У гемодинамически нестабильных больных или лиц с декомпенсированной ХСН лечение β-АБ должно быть отложено до стабилизации состояния [9].

Нитраты могут применяться у пациентов с ОКС и АГ с целью снижения АД, а также устранения продолжающейся ишемии миокарда или застоя в малом круге кровообращения [9]. Однако препараты из этой группы не следует назначать пациентам с подозрением на ИМ правого желудочка или гемодинамически нестабильным больным. Предпочтительно первоначальное назначение внутривенных или сублингвальных форм нитроглицерина [9].

Пациентам с ОКС, особенно в случае наличия переднего ИМ, следует назначать ИАПФ или БРА, если сохраняется АГ, отмечается снижение фракции выброса ЛЖ или имеет место СД [9]. В случае сохранения АГ на фоне сочетания β-АБ с ИАПФ или БРА, возможно дополнительное назначение дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов длительного действия [9]. Антагонисты альдостерона показаны пациентам, получающим β-АБ в сочетании с ИАПФ или БРА, перенесшим ИМ, имеющим систолическую дисфункцию ЛЖ и ХСН или СД [9]. Тем не менее, назначение препаратов из этой группы следует избегать, если концентрация калия в сыворотке крови составляет $\geq 5,0$ мэкв/л или если концентрация креатинина в сыворотке крови составляет $\geq 2,5$ мг/дл для мужчин или $\geq 2,0$ мг/дл у женщин [9]. У лиц с ХСН, а также у пациентов с хронической почечной недостаточностью и снижением скорости клубочковой фильтрации до < 30 мл/мин применение петлевых диуретиков предпочтительнее тиазидных и тиазидоподобных [9].

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA. 2003;289:2560-72.
2. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. A scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation. 2007; 115: 2761-88.

3. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *JACC*. 2011;57:2037–114.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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: 2159–219.
5. Banach M, Bromfield S, Howard G, et al. Association of systolic blood pressure levels with cardiovascular events and all-cause mortality among older adults taking antihypertensive medication. *Int J Cardiol*. 2014;176:219–26.
6. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, et al. 2014 Eighth Joint National Committee Panel recommendation for blood pressure targets revisited: results from the INVEST study. *JACC*. 2014;64:784–93.
7. Hackam DG, Quinn RR, Ravani P, et al. The 2013 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2013;29:528–42.
8. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. 2014;16:14–26.
9. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. AHA/ACC/ASH scientific statement. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *JACC*. 2015;65:1998–2038.
10. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:e21–181.
11. Aronow WS, Ahmed MI, Ekundayo OJ, et al. A propensity-matched study of the association of PAD with cardiovascular outcomes in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol*. 2009;103:130–5.
12. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. Endorsed by the world Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *JACC*. 2011;58:2432–46.
13. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med*. 1996;335:1792–8.
14. Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A, et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled trial. *JACC*. 2013;61:524–32.
15. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease. A randomized trial. *Circulation*. 2010;121:221–9.
16. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1997;96:4211–8.
17. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Ann Intern Med*. 1998;129:681–9.
18. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–57.
19. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.
20. Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dL treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol*. 2002;89:67–9.
21. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2014;63:2889–934.
22. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
23. American Diabetes Association. Position statement. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36 (supplement 1): S11–66.
24. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012;156:218–31.
25. Williams MA, Maresh CM, Aronow WS, et al. The value of early out-patient cardiac exercise programmes for the elderly in comparison with other selected age groups. *Eur Heart J* 1984;5 (suppl E): 113–5.
26. Aronow WS. Exercise therapy for older persons with cardiovascular disease. *Am J Geriatr Cardiol*. 2001;10:245–52.
27. Bangalore S, Qin J, Sloan S, et al. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin

- or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*. 2010;122:2142-51.
28. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of BP lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338:b1665. doi:10.1136/bmj.b1665.
29. Aronow WS. Might losartan reduce sudden cardiac death in diabetic patients with hypertension? *Lancet*. 2003; 362:591-2.
30. Carlberg B, Samuelson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004;364:1684-9.
31. Aronow WS. Current role of beta blockers in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacotherap*. 2010;11:2599-607.
32. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA*. 1993;270:1589-95.
33. Hansteen V. Beta blockade after myocardial infarction: The Norwegian Propranolol Study in high-risk patients. *Circulation*. 1983;67 [suppl 1]: I-57-60.
34. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1981;2:823-7.
35. Gundersen T, Abrahamsen AM, Kjekshus J, et al. Timolol-related reduction in mortality and reinfarction in patients ages 65-75 years surviving acute myocardial infarction. *Circulation*. 1982;66:1179-84.
36. Pedersen TR for the Norwegian Multicentre Study Group. Six-year follow-up of the Norwegian Multicentre Study on Timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1055-8.
37. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA*. 1982;247:1707-14.
38. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-90.
39. Park KC, Forman DE, Wei JY. Utility of beta-blockade treatment for older postinfarction patients. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:751-5.
40. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1986;73:503-10.
41. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomised trials in post-infarction patients. *Eur Heart J*. 1988;9:8-16.
42. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
43. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of beta blockers alone, of angiotensin-converting enzyme inhibitors alone, and of beta blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors on new coronary events and on congestive heart failure in older persons with healed myocardial infarcts and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2001;88:1298-300.
44. Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and systemic hypertension treated with beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, calcium antagonists, and alpha blockers. *Am J Cardiol*. 2002;89:1207-9.
45. Aronow WS. Current role of beta blockers in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacotherap*. 2010;11:2599-607.
46. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *JACC*. 2005;46:425-31.
47. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society, and International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *JACC*. 2013;62:1495-539.
48. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
49. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
50. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
51. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:651-8.
52. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153
53. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995;273:1450-6.
54. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular

- dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
55. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821-8.
56. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;332:80-5.
57. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;333:1670-6.
58. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-8.
59. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.
60. Granger CB, McMurray JJV, 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;362:772-6.
61. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
62. American Diabetes Association. Position statement. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (supplement 1): S11-66.
63. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Chapter 3. Blood pressure management in CKD ND patients without diabetes mellitus. *Kidney Int Supplements* 2012; 2:357-62.
64. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-57.