

ЛЕКЦИИ

© МАТЮШИН Г.В.

ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Г.В. Матюшин

Красноярская государственная медицинская академия,
ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра функциональной диагностики, зав – д.м.н.,
проф. Г.Н. Матюшин.

Резюме. В статье представлена характеристика относительно нового класса антигипертензивных препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА). Приведены данные крупномасштабных международных рандомизированных исследований, в которых продемонстрированы кардиопротективные, нефропротективные и нейропротективные свойства АРА.

Ключевые слова: антагонисты рецепторов ангиотензина II, органопротективные возможности.

Представители нового класса препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) с момента появления в 1990 годах привлекают к себе все большее и большее внимание. Основными свойствами АРА, иначе называемыми сартанами, является высокая специфичность блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и многократно подтвержденная хорошая переносимость, сравнимая с плацебо.

АРА – высокоселективные лекарственные соединения, избирательно блокирующие рецепторы ангиотензина II 1-го типа (АТ₁) и, по-видимому, способствующие стимуляции АТ₂-рецепторов, отвечающих за благоприятные антипролиферативные эффекты, вазодилатацию и апоптоз.

Препараты группы АРА наиболее эффективно предотвращают вмешательство РААС в сосудистые, тканевые и клеточные реакции. Блокада РААС, достигаемая с помощью сартанов, является максимально полной, поскольку предотвращает воздействие на специфические рецепторы ангиотензина II, продуцируемого не только по основному, но и по так называемому дополнительному тканевому пути (с последним связано развитие толерантности к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента, ИАПФ, заключающейся в постепенном ослаблении их антигипертензивного действия у значительного числа пациентов).

Снижение активности РААС путём селективной блокады АТ₁-рецепторов сочетается с сохранением метаболизма энкефалинов, брадикинина, субстанции - Р и других биологически активных эндогенных пептидов. С повышением активности кининовой системы на фоне лечения ИАПФ связаны такие нежелательные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отёк.

За сравнительно недолгий срок применения АРА было накоплено значительное количество экспериментальных данных, которые кардинально изменили представления о сартанах. С момента своего появления АРА проделали сложный путь развития от новых лекарственных средств для лечения артериальной гипертонии (АГ), характеризующихся, в первую очередь, отличной переносимостью, до одного из основных классов кардиологических препаратов, доказавших свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений при АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Данные последних исследований могут вновь перевернуть представления об АРА, обозначив их как лекарственные средства, благоприятное действие которых не ограничивается снижением АД при АГ. В частности, к настоящему моменту уже в нескольких крупномасштабных исследованиях доказано, что сартаны могут успешно применяться для лечения не только АГ, но и ХСН. Сейчас стало ясно, что АРА не заменят ИАПФ, но найдут абсолютно собственное место в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Общая характеристика АРА

АРА являются принципиально новыми антагонистами РААС по нескольким причинам. Во-первых, они обеспечивают высоко специфичную и селективную блокаду рецепторов AT_1 , при этом не имеют свойств агонистов (в отличие от своего прототипа - саралазина). Высокая селективность блокады рецепторов ангиотензина II обеспечивает минимум нежелательных явлений на фоне терапии АРА, частота развития которых, по данным большинства исследований, не отличается от плацебо. Во-вторых, также в отличие от саралазина и других ранних предшественников современные сартаны имеют непептидную структуру, которая позволяет назначать препараты этого класса *per os*.

Все препараты класса АРА обладают селективной аффинностью к рецепторам AT_1 при отсутствии или минимально выраженной способности связываться с рецепторами AT_2 . Выделяют конкурентный (преодолимый) и неконкурентный (непреодолимый) тип антагонизма АРА с рецептором AT_1 . Большинство ученых предполагает, что непреодолимый (неконкурентный) антагонизм препарата к рецептору связан с потенциальными клиническими преимуществами в виде более продолжительного действия. К неконкурентным АРА относятся кандесартан (атаканд), телмисартан (микардис), и, возможно, лозартан (козаар, лозап), к конкурентным – валсартан (диован), ирбесартан (апровель) и эпросартан (теветен).

Все АРА обладают большой продолжительностью действия и могут назначаться 1 раз в сутки. Все сартаны являются вазодилататорами особенно в отношении резистентных сосудов и соответственно снижают общее периферическое сосудистое сопротивление. В целом гемодинамические эффекты, характерные для АРА, схожи с ИАПФ. При использовании в обычных дозах для сартанов не характерно развитие ортостатической гипотонии, нет рефлекторной тахикардии, которые возможны при использовании других вазодилататоров. Все зарегистрированные сартаны обладают очень хорошей переносимостью, которая существенно не отличается от плацебо. Противопоказания сходны для АРА и включают в себя беременность, кормление грудью, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерий единственной почки, стойкая гиперкалиемия или непереносимость АРА.

Ни для одного из препаратов этого класса, за исключением телмисартана, не описано клинических проявлений нежелательных лекарственных взаимодействий (у телмисартана с дигоксином).

Клинические исследования с применением сартанов.

1. Применение сартанов при артериальной гипертонии.

К настоящему времени уже закончен ряд клинических исследований, посвященных изучению эффективности сартанов при АГ. Так в крупном открытом исследовании АСТION (18), в котором участвовали 6455 пациентов с изолированной систолической АГ, плохо контролируемой на фоне предшествующей терапии, была показана высокая эффективность кандесартана (Атаканда). В этом исследовании изучалось антигипертензивное действие кандесартана при назначении к уже проводимому лечению. В группе монотерапии назначение кандесартана приводило к снижению артериального давления (АД) на 17,0/4,4 мм.рт.ст. В группе комбинированной терапии добавление

кандесартана приводило к дополнительному снижению АД, независимо от того, какой препарат пациент получал исходно. Так у пациентов с изолированной систолической АГ, которые изначально получали диуретик, кандесартан способствовал дальнейшему снижению АД на 17,7/5,1 мм.рт.ст., в группе β -блокаторов – на 14,0/4,8 мм.рт.ст., ИАПФ – 13,4/4,3 мм.рт.ст. и α -блокаторов – на 11,6/4,5 мм.рт.ст.; причем дополнительный эффект кандесартана не зависел от возраста, пола и расы. Таким образом, исследование ACTION показало, что кандесартан является эффективным препаратом для лечения пациентов с изолированной систолической АГ и может быть как препаратом первого выбора, так и использоваться в качестве дополнения при недостаточной эффективности монотерапии препаратом другого класса.

Высокая эффективность кандесартана при лечении АГ у пожилых пациентов продемонстрирована в исследовании SCOPE (11). Основной целью этого исследования было изучение влияния кандесартана на познавательную функцию у пожилых пациентов с мягкой и умеренной АГ. В исследование SCOPE было включено 4964 пациента в возрасте 70-89 лет с систолическим АД (САД) до 160-179 мм.рт.ст. и диастолическим (ДАД) 99 мм.рт.ст. и баллом по шкале оценки познавательной функции MMSE < 24.

В группе сравнения проводилась традиционная антигипертензивная терапия по решению лечащего врача. В результате группы значительно различались по показателям снижения САД (21,7 мм.рт.ст. в группе кандесартана и 18,5 мм.рт.ст. – в контрольной группе) и ДАД – (соответственно 10,8 и 9,2 мм.рт.ст.) для обоих показателей $p < 0,001$. Терапия кандесартаном сопровождалась значительно меньшим числом несмертельных инсультов (на 27,8% меньше), а также всех инсультов – (на 23,6% меньше).

В 2002 году были представлены результаты исследования LIFE (5), в которое было включено 9193 больных САГ. В этом исследовании была сравнена эффективность двух антигипертензивных препаратов: АРА (лосартана) и β -блокатора (атенолола). В конце наблюдения (4,8 года) оба препарата в одинаковой степени снижали уровень АД и обладали сопоставимой эффективностью в режиме монотерапии. В то же время лосартан превзошел атенолол в плане снижения комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности на 13% ($p < 0,021$). Лосартан в сравнении с атенололом достоверно снизил (на 25%) риск фатального и нефатального инсульта. Признаки гипертрофии левого желудочка уменьшались более значительно при лечении лосартаном, в сравнении с атенололом, соответственно на 15,3% и 9%.

Влияние сартанов на гипертрофию левого желудочка было изучено в исследовании SATURN (4), в котором кандесартан сравнивался с ингибитором АПФ (эналаприлом). В этом исследовании была продемонстрирована одинаковая эффективность кандесартана и эналаприла в регрессе гипертрофии левого желудочка.

Данные этих исследований показали высокую эффективность АРА в лечении больных с АГ, их способность значительно уменьшать гипертрофию левого желудочка, и что, наиболее важно, уменьшать количество осложнений и летальности.

В 2006 году были опубликованы результаты TROPHY (The Trial of Preventing Hypertension), в котором изучалось влияние терапии АРА кандесартаном при предгипертензии на развитие клинически выраженной АГ.

В это исследование было включено 809 пациентов (409 для терапии кандесартаном и 400 – плацебо). Исследование проводилось в 71 клиническом центре США в течение 48 месяцев. За 4-х летний период у приблизительно 2/3 наблюдаемых в группе плацебо развилась АГ I стадии, требующая терапии. У пациентов с предгипертензией 2-х летняя терапия кандесартаном в дозе (16 мг 1 раз в день): 1) отсрочила развитие АГ I стадии в среднем на 3,3 года; 2) значительно снизила развитие АГ I стадии в течение 2 лет активного лечения; 3) во время исследования значительно продлила период, в течение которого АГ не развилась; 4) хорошо переносилась; во время активного лечения серьезные нежелательные явления в группе кандесартана и плацебо встречались редко, с одинаковой частотой, а другие нежелательные явления были

одинаковыми в обеих группах. Таким образом, данные исследования TROPHY показали возможности эффективного использования кандесартана в первичной профилактике АГ.

1. Метаболический синдром (МС) и АРА.

В настоящее время АРА рассматривают наряду с ингибиторами АПФ препаратами выбора в лечении больных с МС и АГ. Еще в исследовании LIFE было показано, что число новых случаев сахарного диабета в группе больных, принимавших лосартан, было на 25% меньше, чем в группе атенолола. В этом же исследовании лосартан значительно эффективней снижал риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности по сравнению с атенололом у больных сахарным диабетом II типа и АГ. В исследовании CROSS, установлено, что кандесартан улучшает чувствительность к инсулину у пациентов с ожирением и АГ. В исследовании VALUE (7) также было показано, что АРА вальсартан снижал риск развития сахарного диабета. В исследовании ALPINE (10) сравнивалась эффективность терапии кандесартана (при необходимости в сочетании с фелодипином) и гидрохлортиазида (при необходимости в сочетании с атенололом) у пациентов с АГ. Несмотря на то, что антигипертензивный эффект в обеих группах был одинаковым, терапия диуретиком (в сочетании с β -блокатором), в сравнении с терапией сартаном (в сочетании с антагонистом кальция) сопровождалась ухудшением метаболического профиля, что проявлялось повышением уровней глюкозы, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, снижением липопротеидов высокой плотности. Кроме того, была показана возможность сартана (лосартана) снижать концентрацию мочевой кислоты у больных АГ и подагрой. Наконец, в программе CHARM (1) терапия кандесартаном приводила к 22% уменьшению числа случаев вновь выявленного сахарного диабета.

Таким образом, сартаны могут эффективно быть использованы в лечении МС, в том числе и для первичной профилактики сахарного диабета.

2. Применение сартанов у больных с нарушением мозгового кровообращения.

До недавнего времени считалось, что повышение АД в остром периоде ишемического инсульта, встречающееся в 60-80% случаев, является компенсаторным и направлено на улучшение кровоснабжения в ишемизированном участке за счет повышения перфузионного давления в ближайших артериальных системах. В связи с этим существовали опасения об усугублении гипоперфузии и расширении зоны инфаркта при снижении давления в подобной ситуации. Кроме того, известно, что у большинства пациентов, перенесших ишемический инсульт, примерно через 4 дня после его развития АД возвращается к исходному уровню без антигипертензивной терапии, а через 10 дней только треть пациентов имеет повышение АД. Было показано, что применение в острый период ишемического инсульта некоторых антигипертензивных препаратов (нимодипина – исследование INWEST, атенолола и пропранолола – исследование BEST) привело к ухудшению исходов терапии. В противовес вышеуказанным исследованиям АРА кандесартан в исследовании ACCESS (16) доказал достоверное снижение риска сердечно-сосудистых событий на 47,5% а также значительное снижение смертности (в группе плацебо – 7,2% против 2,9% в группе кандесартана) на протяжении 12 месяцев наблюдения. Кроме того, в отдаленный период у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, эпросартан в сравнении с нитрендипином, в исследовании MOSES (17) обеспечил снижение риска повторных инсультов на 25% у пациентов АГ. Таким образом, учитывая вышеизложенное, в особенности данные исследования ACCESS, тактика в отношении контроля АД у пациентов с острым ишемическим инсультом, вероятно, изменится.

3. Применение сартанов при нефропатиях.

Нефропротективные эффекты сартанов были продемонстрированы в ряде больших клинических исследований. Одним из первых таких исследований была программа

RENAAL (2) в которой участвовали 1513 пациентов, страдавших АГ, сахарным диабетом II типа и протеинурией и повышением уровня креатинина.

Лечение АРА лосартаном в этом исследовании способствовало достоверному уменьшению вероятности удвоения уровня креатинина крови на 25%, снижение протеинурии - на 40% от исходного уровня и риска развития хронической почечной недостаточности - на 28%, а также снижение частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности. Выраженное нефропротективное действие было показано и у других сартанов. Так в исследовании IRMA-2 ирбесартан снижал риск прогрессирования микроальбуминурии в явную диабетическую нефропатию у пациентов с АГ, сахарным диабетом II типа и микроальбуминурией. В исследовании IDNT ирбесартан снижал риск повышения креатинина, развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности или смерти у пациентов с АГ и поражением почек (9). Наконец, в исследовании CALM (13) было проведено сравнение эффективности ингибитора АПФ (лизиноприла) и сартана (кандесартана) у пациентов с АГ и диабетической нефропатией. В этом исследовании было показано, что комбинация сартана и ингибитора АПФ давала более выраженный антигипертензивный и нефропротективный эффект, чем каждый препарат в отдельности. Таким образом, сартаны обладают выраженным нефропротективным действием, в том числе у больных с сахарным диабетом и АГ.

4. Применение сартанов при лечении хронической сердечной недостаточности.

Начальные исследования эффективности сартанов при хронической сердечной недостаточности (ХСН) показали неоднозначные результаты. Так в программе ELITE I (15), хотя изначально и не планировалось изучение влияния лосартана на смертность, было выявлено снижение смертности на 46%, в сравнении с каптоприлом, однако число смертей было небольшим. Частота внезапной смерти также была значительно ниже в группе лосартана. В связи с результатами этого исследования было спланировано исследование ELITE – II для проверки гипотезы о преимуществе лосартана перед каптоприлом. Однако результаты этого исследования не подтвердили это предположение. По частоте внезапной смерти, остановке сердца с реанимацией была отмечена тенденция к преимуществу каптоприла (15).

Лосартан лишь показал значительное преимущество по переносимости перед каптоприлом. Основной целью исследования ValHeFT было сопоставление эффектов комбинации АРА и ингибиторов АПФ перед монотерапией ингибиторами АПФ. Для небольшой (7%) подгруппы пациентов с непереносимостью ингибиторов АПФ показатель общей смертности был в пользу валсартана. Отмечалось также значительное преимущество валсартана в виде меньшей частоты комбинированной конечной точки (заболеваемость /смертность и госпитализации по поводу ХСН). В то же время было выявлено увеличение смертности/заболеваемости в подгруппе, получавшей валсартан, ингибиторы АПФ и β -блокаторы (3).

В связи с этими результатами была спланирована программа CHARM для изучения влияния кандесартана на заболеваемость и смертность у различных категорий пациентов с симптоматической ХСН. В программу был включен 7601 пациент, средняя продолжительность наблюдения составила около 3 лет.

Программа CHARM (14) состояла из 3 независимых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

- 1). CHARM-Added : исследование пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса (ФВ) левого желудочка $\leq 40\%$), уже получающих адекватные дозы ингибиторов АПФ (12);
- 2). CHARM –Alternative: исследование пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ $\leq 40\%$), которые не переносят ингибиторы АПФ (6);

3). CHARM-Preserved: исследование пациентов с сохранной систолической функцией левого желудочка (ФВ $\geq 40\%$), не получающих ингибиторы АПФ, но имеющих симптомы ХСН (19). В качестве первичной конечной точки программы в целом был выбран показатель смертности от всех причин; первичной конечной точкой каждого из исследований была суммарная частота смертей от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу ХСН.(табл.1)

Таблица 1

Результаты программы CHARM в целом.

	Частота встречаемости				
	Кандесартан (n=3803)		Плацебо (n=3796)		P
	n	%	n	%	
Первичная конечная точка					
Смерть от всех причин	886	23,0	945	(25%)	0,032
Вторичные конечные точки					
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ХСН	1150	30,2	1310	34,5	<0,001
Сердечно сосудистая смерть	691	18,2	769	20,3	0,006
Госпитализация по поводу ХСН	757	19,9	918	24,2	<0,0001
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, инфаркта миокарда.	1213	31,9	1369	36,1	<0,0001
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, инфаркта миокарда, инсульта.	1269	33,4	1420	37,4	<0,0001
Сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу ХСН, инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации коронарных артерий	1404	36,9	1549	40,8	<0,0001

Основным и наиболее значимым результатом программы CHARM явилось впервые доказанное для АРА снижение смертности при ХСН на фоне активной терапии кандесартаном в сравнении с плацебо, а также преимущество комбинации АРА + ингибитор АПФ перед монотерапией ингибиторами АПФ по влиянию на смертность. Активная терапия привела к значительному снижению частоты госпитализаций – важнейшему показателю, лежащему в основе определения экономической эффективности лечения. Эффективность кандесартана не зависела от пола и возраста пациентов, значений фракции выброса и сопутствующей терапии ингибиторами АПФ, аспирином, β -блокаторами, спиронолактоном.

В исследовании CHARM – Alternative применение кандесартана способствовало значительному снижению смертности и госпитализаций (на 30%). В исследовании CHARM – Added добавление кандесартана к стандартной терапии привело к значительному снижению смертности от сердечно-сосудистой причины (на 17%). Наконец, в исследовании CHARM – Preserved применение кандесартана уменьшало (на 14%) количество смертей от сердечно-сосудистой причины и/или госпитализаций по поводу ХСН, хотя результаты имели пограничную статистическую значимость ($p=0,051$). Тем не менее в группе кандесартана было достоверно меньше (на 16%) однократных и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Таким образом, программа CHARM продемонстрировала, что кандесартан снижает смертность от ХСН, а также уменьшает частоту госпитализаций пациентов ХСН. Кандесартан должен применяться у пациентов с ХСН при непереносимости ингибиторов АПФ; кандесартан следует добавлять к терапии ингибиторами АПФ у пациентов с ХСН; комбинация

кандесартан+ингибитор АПФ+β-блокатор не только безопасна, но и эффективна при ХСН; и, наконец, кандесартан может быть эффективен у пациентов с ХСН и сохранной ФВ левого желудочка.

Таким образом, АРА, несмотря на их «молодость», уже достаточно эффективно проявили себя в лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время в рекомендациях как Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертензии, так и в рекомендациях Всероссийского национального общества кардиологов АРА входят в список основных препаратов для лечения АГ. Дополнительными показаниями к назначению АРА при АГ, могут служить ХСН, сахарный диабет и нарушение функции почек. Кроме того, в европейских и российских рекомендациях по лечению ХСН указано, что кандесартан можно использовать как препарат первого ряда (в качестве альтернативы ингибиторам АПФ), а также подтверждена правомерность использования кандесартана и ингибиторов АПФ в качестве комбинированной терапии у больных ХСН.

В перспективе, возможно, будет изменена тактика в отношении контроля АД у пациентов с острым ишемическим инсультом, учитывая эффективность кандесартана в программе ACCESS. Очевидно, что изучение сартанов на этом не остановится и необходимы дальнейшие исследования клинической эффективности АРА, в частности антиатерогенных, кардио- и нефропротективных эффектов.

ORGAN PROTECTIVE OPPORTUNITIES OF ANTAGONIST RECEPTORS OF ANGIOTENSIN IN TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

G.V. Matyushin

Krasnoyarsk state medical academy named in honored V.F. Vojno-Yasenetskij

The characteristics of new class of antihypertensive drugs – antagonists receptors of angiotensin II (APA) is available in the article. Data of large international randomized researches are given.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Александрия Л.Г., Гудков К.М. Эффективность кандесартана в лечении сердечной недостаточности: результаты программы CHARM//Клин. фармако. и фармакотерапия. – 2003. – №12(5). – С. 40-46.
2. Brenner B.M., Cooper M.E. De Zeeuw D. Et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 861-69.
3. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol 345. - P.1667-75.
4. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L., et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study//J Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 2293-2300.
5. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
6. Granger C.B., McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function and intolerant to ACE inhibitors: the CHARM-Alternative trial // Lancet. – 2003. – Vol 362. – P. 772-776.

7. Julius S., Kjeldsen S.E., Webel M. Et al. Outcomes in hypertensive patients at high risk of cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // *Lancet*. – 2004. – Vol 363. – P 2022-2231.
8. Julius S. et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin – receptor blocker. The TROPHY study//*N. Engl. Med.* – 2006. – Vol 354. – P 1685-1697.
9. Lewis E. J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes//*N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P 851-860.
10. Lindholm L.H. Persson M., Alaupovic P., et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study)//*J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 421, №(8). – P 1563-1574.
11. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al, for the SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 875-886.
12. McMurray JJV, _Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function treated with an ACE inhibitor: the CHARM-Added trial // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P 767-71.
13. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I., et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbumi-nuria (CALM) study // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 1440-1444.
14. Pfeffer M.A., Swedberg K., Grander C.B., et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Programme // *Lancet*. – 2003. – Vol 362. – P 759-66.
15. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R., et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P 1582-87.
16. Schrader J., Luders S., Kulschewski A., et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, №7. – P 1699-703.
17. Schrader J.L. ders S., Kuischewski A.et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, №6. – P. 1218-1226.
18. Weir M.R., Weber M.A., Neutel J.M., et al. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: clinical experience trial. ACTION study investigators // *Am J Hypertens.* – 2001. – Vol. 14, №6. – P. 567-572.
19. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function: the CHARM-Preserved trial // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 777-781.