

Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии: перспективы клинического применения

Н.Г. Потешкина¹, Г.Б. Селиванова¹, Т.Ж. Жалсараев²

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Республика Бурятия, Россия

Потешкина Н.Г. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей терапии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Селиванова Г.Б. — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей терапии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Жалсараев Т.Ж. — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава России.

Контактная информация: ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: rsmu@rsmu.ru (Потешкина Наталия Георгиевна).

Резюме

В обзоре литературы представлены данные, свидетельствующие об актуальности более широкого применения антагонистов рецепторов ангиотензина II при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Показаны преимущества данного класса антигипертензивных препаратов по влиянию на уровень артериального давления и регресс поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией. Приведены данные о нефропротективном, нейропротективном, антиаритмическом эффектах антагонистов рецепторов ангиотензина II, а также их способности эффективно корректировать метаболические нарушения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сердечно-сосудистые заболевания.

Angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension: perspectives for clinical use

N.G. Poteshkina¹, G.B. Selivanova¹, T.Zh. Zhalsaraev²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Semashko Republic Clinical Hospital, Buryat Republic, Russia

Corresponding author: Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov st., Moscow, Russia, 117997. E-mail: rsmu@rsmu.ru (Natalia G. Poteshkina, MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Internal Diseases of the Postgraduate Advanced Medical Training at Pirogov Russian National Research Medical University).

Abstract

The review of literature presents evidence of the relevance of the wider application of angiotensin II receptor antagonists in the treatment of cardiovascular diseases. The advantages of this class of antihypertensive drugs on the effect on blood pressure and regression of target organ damage in patients with hypertension. The data on nephroprotective, neuroprotective, antiarrhythmic effects of angiotensin II receptor antagonists, as well as the opportunity of effective correction of the metabolic abnormalities are presented.

Key words: hypertension, angiotensin II receptor antagonists, cardiovascular disease.

Статья поступила в редакцию: 31.01.13. и принята к печати: 15.02.13.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, Российская Федерация занимает одно из первых мест по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди всех европейских стран [1, 2]. Россия существенно (в два–три раза) опережает по этому показателю такие страны, как Финляндия, Польша, Швеция, в которых ССЗ также весьма распространены [2–4].

Артериальная гипертензия (АГ) в России — общепризнанный основной фактор риска (ФР) развития инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения. Указанные заболевания занимают 40 % в структуре всех причин смерти взрослого населения и более 80 % среди всех случаев смерти от ССЗ. Согласно данным проспективных исследований, вклад АГ в смертность людей трудоспособного возраста от ССЗ составляет 40 %, а смертность от инсульта — 70–80 % [1, 4, 5].

АГ является одним из наиболее значимых ФР других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Результаты эпидемиологических исследований показали значимую связь между АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС), мозговым инсультом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической почечной недостаточностью. Поэтому необходимость длительной терапии и контроля АГ для снижения распространенности ССЗ и ассоциируемой с ними смертности не вызывает сомнений [2, 4, 5].

Другой немаловажный аспект проблемы АГ — это информированность населения о наличии данного заболевания, которая в настоящее время достигает 58 % у женщин и 37,1 % у мужчин. При этом медикаментозное лечение проводится в 45,7 и 21,6 % случаях соответственно. Однако проводимая антигипертензивная терапия эффективна только у 17,5 % женщин и у 5,7 % мужчин [6, 3, 4, 7].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) — один из новых и наиболее динамично развивающихся классов антигипертензивных препаратов. Появившись в начале 90-х годов XX века, АРА II занимали второстепенные позиции. Считалось, что основным местом для их применения является лечение пациентов, не переносящих прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) из-за появления кашля [1, 8–10].

АРА II прошли сложный путь развития — от новых лекарственных средств для лечения АГ, характеризующихся в первую очередь отличной переносимостью, до одного из основных классов кардиологических препаратов, доказавших свою превосходную эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациен-

тов с АГ, сердечной недостаточностью (СН), мерцательной аритмией, перенесших ИМ, с патологией почек [3, 6, 9, 11].

Достигаемая при помощи АРА блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является максимально полной, поскольку предотвращает воздействие на специфические рецепторы ангиотензина II (АТ II), продуцируемого не только по основному, но и по альтернативным путям. Селективное воздействие на рецепторы ангиотензина II 1-го типа (АТ₁-рецепторы) сочетается с сохранением неизменного метаболизма энкефалинов, брадикинина и других биологически активных пептидов, в отличие от повышения активности кининовой системы на фоне лечения ИАПФ, с которой связаны такие нежелательные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек. Стимуляция рецепторов ангиотензина II 2-го типа приводит к благоприятным антипролиферативным эффектам и вазодилатации [10, 12, 13].

Известно, что частота назначения АРА в европейских странах достигает 20–25 %, в России — лишь 1–3 % [14, 15]. Это свидетельствует о том, что многие пациенты с АГ не получают важной патогенетически обоснованной терапии, которая позволяет затормозить прогрессивное поражение органов-мишеней и появление осложнений [3, 12, 14, 16].

Несмотря на то, что существуют представители различных поколений АРА, последние из которых более эффективны, необходима объективизация целесообразности применения АРА не только в аспекте антигипертензивного эффекта, но и в аспекте эффективного влияния на суточный профиль артериального давления (АД) с целью минимизации риска ССО и снижения инвалидизации пациентов трудоспособного возраста [12, 17, 18].

Основными показаниями к применению АРА в клинической практике являются АГ и ХСН.

Преимущества АРА перед другими антигипертензивными препаратами

Антигипертензивный эффект АРА изучен в ряде исследований. Так, установлено, что препараты данного класса уменьшают систолическое и диастолическое АД на 50–70 % на протяжении 24 часов (на следующий день после приема препаратов степень снижения АД составляет 60–75 % от максимального эффекта) [12, 14, 16, 19, 20]. Стойкий гипотензивный эффект развивается через 3–4 недели курсовой терапии. Причем данные препараты не изменяют нормальный уровень АД (отсутствует гипотензивное действие брадикинина) [10, 14, 21].

Первый антагонист АТ₁-рецепторов — лозартан — характеризуется самой небольшой силой связывания с АТ₁-рецепторами; его активный метаболит в 10 раз сильнее самого лозартана. Новые антагонисты АТ₁-рецепторов отличаются аффинностью, превышающей таковую у лозартана более чем в 10 раз, что ассоциировано с более выраженным клиническим эффектом. Различия по силе связывания с рецепторами влияют и на прочность связи, что определяет продолжительность действия. Так, у лозартана длительность действия наименьшая и составляет около 12 часов, у валсартана — около 24 часов, у телмисартана — более 24 часов. Подавляющее большинство антагонистов АТ₁-рецепторов являются неконкурентными антагонистами АТ II, что в сочетании с высокой аффинностью делает их фармакокинетику необратимой (например, ирбесартан, кандесартан, телмисартан). Лозартан — слабый конкурентный антагонист, но, благодаря наличию активного метаболита — неконкурентного антагониста, также относится к группе неконкурентных антагонистов. Эпросартан — единственный конкурентный антагонист, действие которого преодолимо высокими концентрациями АТ II [8, 12, 10, 19].

Одним из ярких представителей АРА является препарат кандесартан. Из национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН можно процитировать следующее: «...повышен статус АРА, в первую очередь кандесартана, эффективность которого подтверждена в многоцентровой многонациональной программе CHARM...»; «...кандесартан может применяться в лечении больных с ХСН и сниженной фракцией выброса (ФВ) наравне с ИАПФ (степень доказанности А)...»; «...очевидно, что кандесартан — на сегодня наиболее обоснованный выбор для лечения больных с ХСН, если говорить о всем классе АРА...».

Кандесартан принимается один раз в сутки, предпочтительно утром. Биодоступность не зависит от приема пищи. Кандесартан не взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются через систему цитохрома P450: дигоксин, амиодарон, варфарин, верапамил, омегапрозол, симвастатин и другие.

Кандесартан представляет собой пролекарство, которое в организме быстро превращается в активную форму в результате гидролиза сложноэфирной группы при всасывании из желудочно-кишечного тракта. Он образует прочную связь с рецепторами АТ₁ с последующей медленной диссоциацией и не проявляет свойств агониста.

Кандесартан не связывается с другими рецепторами; не влияет на состояние ионных каналов, участвующих в регуляции деятельности сердечно-

сосудистой системы. У пациентов с АГ кандесартан вызывает дозозависимое снижение АД. Механизм антигипертензивного действия препарата заключается в снижении общего периферического сосудистого сопротивления, при этом кандесартан не влияет на частоту сердечных сокращений, ударный объем и минутный сердечный выброс. В начале лечения или при возобновлении терапии не наблюдалось тяжелых случаев АГ. Терапевтический эффект препарата проявляется при всех стадиях АГ. Кандесартан обеспечивает плавное снижение АД, длительность антигипертензивного эффекта составляет 24 часа. Терапевтическая эффективность кандесартана не зависит от возраста или пола пациента. Кандесартан усиливает почечный кровоток, поддерживает или повышает скорость клубочковой фильтрации, при этом сосудистое сопротивление и объем фильтрации падает. Препарат не вызывает изменений концентрации глюкозы и состава липидов плазмы крови [15, 19, 22, 23].

Наряду с гипотензивным эффектом, важным представляется способность АРА влиять на риск развития кардиоваскулярных осложнений в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов. Именно этому вопросу посвящены крупные рандомизированные международные исследования. В исследовании LIFE среди 9193 пациентов с диастолическим АД 95–115 мм рт. ст. и/или систолическим АД 160–200 мм рт. ст. и наличием электрокардиографических (ЭКГ) критериев гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) изучался лозартан 50 мг против ателолола 50 мг. Пятилетнее наблюдение показало, что в группе лозартана по сравнению с группой ателолола наблюдалось 13-процентное снижение основных сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) без различий в риске развития ИМ, но с 25-процентным различием в частоте инсультов. Причем в группе лозартана отмечалась более выраженная регрессия ГЛЖ по данным ЭКГ [14, 16, 21, 24].

По данным исследования CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy), АРА кандесартан не уступает ИАПФ эналаприлу по способности вызывать регресс гипертрофии миокарда [14, 15, 23, 25].

В исследовании SCOPE среди больных пожилого возраста (70–89 лет) с АГ выявлена статистически значимая разница в частоте развития нефатальных инсультов между группами кандесартана и плацебо (на 27,8 % реже в группе кандесартана, $p = 0,04$) [6, 22].

В исследовании MOSES впервые проводилась сравнительная оценка гипотензивных препаратов во вторичной профилактике нарушений мозгового

кровообращения, в котором АРА эпросартан сравнивался с антагонистом кальция нитрендипином. Наблюдение в течение 2,5 года показало, что при одинаковом уровне АД лечение эпросартаном привело к снижению (на 31 %) риска развития кардиоваскулярных событий, частота же инсульта снижалась только с учетом повторно возникших инсультов у одного и того же больного. АРА вошли в Европейские и отечественные рекомендации по лечению ХСН [16, 17, 19, 26].

Кроме органопротективных свойств АРА, обращает на себя внимание их способность улучшать функцию эндотелия, которая нарушена у больных АГ и гиперлипидемией, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ИБС. Именно эндотелиальная дисфункция является одним из важнейших патофизиологических механизмов, лежащих в основе атеросклеротического процесса, и важным прогностическим фактором. Противовоспалительная активность АРА (снижение С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1) уже доказана у больных АГ с признаками микровоспаления [14, 25, 27].

АРА при хронической сердечной недостаточности

В патогенезе развития ХСН уже на ранней стадии имеют значение нарушения равновесия РААС и симпато-адреналовой системы, активация образования вазоактивных нейрогормонов, вазопрессина, брадикинина, простагландинов. Эти изменения в начале заболевания являются компенсаторными и призваны поддержать нормальный сердечный выброс. При дальнейшем развитии ХСН они способствуют развитию ремоделирования миокарда, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. Современная концепция лечения ХСН в первую очередь призвана нормализовать функционирование систем гомеостаза, предотвратить прогрессирование болезни и защитить органы-мишени. Существующие рекомендации по лечению ХСН, наряду с сердечными гликозидами, диуретиками, бета-адреноблокаторами включают и средства, влияющие на РААС, — ИАПФ и сартаны [5, 6, 10, 12].

Теоретические преимущества действия АРА заключаются в более селективном подавлении РААС без воздействия на калликреин-кининовую и другие нейрогуморальные системы, играющие роль в патогенезе ХСН. Практическим аспектом является их лучшая переносимость, заключающаяся в более редком развитии как сухого кашля, так и гипотензии. Положительный эффект АРА при СН был продемонстрирован в исследованиях Val-ELITE, HeFT,

RALES, MERIT-HF, CHARM, VALIANT и других. Сейчас все больше стал использоваться принцип «полной блокады» РААС и симпато-адреналовой системы при лечении СН, который, по-видимому, является наиболее патогенетически оправданным [8, 18, 19, 28].

Нефропротективное действие АРА

Протеинурия и микроальбуминурия являются прогностически неблагоприятными состояниями, свидетельствующими о прогрессировании поражения почек и развития хронической почечной недостаточности. У пациентов с нефропатией при СД, при поражении почек в рамках АГ и при других состояниях уменьшение протеинурии отдаляет развитие неблагоприятных исходов, в частности, потребности в гемодиализе. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано действие АРА у пациентов с АГ в сочетании с диабетической нефропатией [1, 5, 8].

В исследовании RENAAL было показано, что применение лозартана по сравнению с плацебо вызывает снижение протеинурии на 35 %, уровня сывороточного креатинина на 25 % и на 28 % риска развития терминальной почечной недостаточности. Сходные результаты в отношении другого АРА — ирбесартана — были получены в исследованиях IDNT и IRMA 2 [2, 7, 8].

Существуют два метаанализа, проведенные Casas J.P. и соавторами (2005) и Kunz R. и соавторами (2008). В первом исследовании анализировались данные почти 40 тысяч пациентов с АГ и СД 2-го типа и без него, включенных в 127 испытаний различного дизайна по оценке влияния антигипертензивных препаратов на почечные конечные точки (появление и прогрессирование протеинурии и микроальбуминурии, сроки возникновения терминальной почечной недостаточности, потребность в гемодиализе и пересадке почки и другое) [8].

Нефропротективный эффект в основном зависит от достижения целевого уровня АД. Авторы заключают, что необходимо более тщательное изучение данной проблемы с проведением крупных исследований, непосредственно посвященных оценке функции почек [2, 4, 12, 22].

Второй метаанализ включал рандомизированные клинические исследования среди пациентов с СД и другой почечной патологией с выявленной микроальбуминурией или протеинурией, в которых оценивалась эффективность АРА в сравнении с плацебо, ИАПФ и их комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Было продемонстрировано, что антипротеинурический эффект АРА

значительно отличается от такового у плацебо и антагонистов кальция. При этом не имеют значения выраженность гипотензивного эффекта, степень и причины нефропатии. Каких-либо преимуществ при использовании комбинации ИАПФ и АРА не было получено вследствие малого числа наблюдений и особенностей дизайна проанализированных исследований [16, 17, 23].

Можно сказать, что в целом АРА оказывают защитное действие на почки при АГ и СД. Истинное их значение может быть оценено только после получения результатов нескольких крупных рандомизированных клинических исследований, которые ожидаются в ближайшие 5 лет [12, 16, 29].

АРА и нейроцитопротекция

Выявлено, что АРА играют важную роль в обеспечении защиты головного мозга при АГ. Впервые это было показано в исследовании LIFE. Применение лозартана показало более низкую частоту возникновения инсульта по сравнению с бета-адреноблокатором атенололом (5 и 6,7 % соответственно). Частота регистрации других конечных точек (сердечно-сосудистая и общая смертность, ИМ) была одинаковой в обеих группах [11, 14, 24, 30].

Аналогичные результаты были получены в исследовании SCOPE (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives) при применении кандесартана. Кроме этого, его использование улучшало когнитивные функции у пожилых пациентов с АГ. Как считают некоторые исследователи, положительное влияние АРА на головной мозг связано не только с их гипотензивным эффектом, но и с прямым воздействием на AT_1 -рецепторы в нейронах и эндотелии мозговых сосудов. Поэтому, по некоторым данным, АРА эффективны и у нормотензивных пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [2, 8, 10, 18, 31].

Антиаритмическое действие АРА

Фибрилляция предсердий (ФП) — прогностически неблагоприятный признак у пациентов с АГ и гипертрофией миокарда, который увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Было показано, что некоторые АРА способны предотвращать первый и последующие эпизоды ФП, в том числе у пациентов, принимающих кордарон. Впервые это было продемонстрировано в исследовании LIFE, где сравнивалось применение лозартана и атенолола. В настоящее время это свойство подтверждено и для кандесартана, валсартана и ирбесартана. Антиаритмический эффект отмечен также у пациентов с СН и пароксизмами ФП [10, 14, 27, 32, 33].

Вышеперечисленные эффекты АРА, в том числе гипотензивный, защитный при СН, нефро- и нейропротективный, антиаритмический, напрямую связаны с их основным эффектом — блокадой ангиотензиновых рецепторов. В то же время были выявлены интересные данные по влиянию сартанов на, казалось бы, не связанные с функционированием РААС системы и процессы. Это может подтвердить концепцию, согласно которой РААС необходимо воспринимать как универсальную систему, обеспечивающую поддержание гомеостаза организма в целом [9, 14, 26, 30].

Метаболические эффекты АРА

В нескольких клинических исследованиях было показано их регуляторное влияние на углеводный и жировой обмен. Наиболее значимы эффекты АРА у пациентов с СД 2-го типа. Результаты нескольких завершенных в последнее время экспериментальных исследований свидетельствуют об уменьшении инсулинорезистентности тканей за счет стимуляции ядерных PPAR-рецепторов клеток жировой, мышечной тканей и гепатоцитов, причем эффект этот сопоставим с действием пероральных гипогликемических препаратов. В клинике доказанным является уменьшение заболеваемости СД у пациентов, получающих АРА в качестве антигипертензивного средства или в комплексной терапии СН. Это свойство показано для лозартана (LIFE), валсартана (VALUE) и кандесартана в недавно завершеном исследовании CHARM [8, 11, 28].

Со стимуляцией PPAR-рецепторов связаны также гиполипидемические эффекты АРА (снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, повышение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности). Гиперурикемия является одним из компонентов метаболического синдрома и независимым фактором риска развития ССЗ [18, 21, 26].

В настоящее время показано, что сартаны обладают отчетливым гипоурикемическим эффектом. Лучшим воздействием на уровень мочевой кислоты обладают: лозартан (50–100 мг/сут.), затем валсартан (80–160 мг/сут.), ирбесартан (150–300 мг/сут.) и кандесартан (8–16 мг/сут.). Урикозурическое действие АРА сопровождается увеличением экскреции оксипуринола. Препараты этой группы усиливают выведение уратов с мочой за счет уменьшения их реабсорбции в проксимальных канальцах почек. Урикозурический эффект сохраняется и при их сочетанном применении с мочегонными средствами, благодаря чему предупреждается вызываемое

диуретиками повышение уровня мочевой кислоты в крови. Индуцированная АТ II продукция супероксида является результатом прямой стимуляции никотинамидадениннуклеотидфосфатоксидазой, осуществляемой через АТ₁-рецепторы, и у больных подагрой она блокируется лозартаном [12, 14, 22, 34].

Таким образом, АРА обладают комплексным положительным влиянием на метаболический статус пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском.

Влияние на соединительную ткань

Экспериментальные данные, полученные в конце 2006 года, показали, что у мышей с моделью синдрома Марфана применение лозартана приводило к укреплению стенки аорты, предотвращало ее расширение и разрыв. Лозартан также способствовал восстановлению мышц при экспериментальной модели другого наследственного заболевания — миодистрофии Дюшенна. Ученые связывают это со способностью лозартана блокировать трансформирующий фактор роста- β , мощный стимулятор выработки коллагена. В настоящее время запланированы и проводятся три клинических испытания лозартана у пациентов с синдромом Марфана, в которых изучается его активность по возможному предупреждению развития аневризмы аорты и ее осложнений по сравнению с бета-адреноблокаторами атенололом и пропранололом [12, 14, 25, 34].

Выводы

За последние годы стратегия лечения высоко-го АД претерпела принципиальные изменения. Современные антигипертензивные препараты должны в первую очередь нивелировать риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них, эффективно снижать АД и улучшать состояние органов-мишеней. Будущее класса АРА неразрывно связано с развитием лекарственных средств, влияющих на несколько терапевтических мишеней, что повышает эффективность их назначения пациентам с ССЗ.

Литература

1. Верткин А.Л., Скотников А.С. Артериальная гипертензия: перспективы современной фармакотерапии и значение высокоселективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 17, № 18. — С. 1188–1193. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Hypertension: perspectives of modern pharmacotherapy and highly selective angiotensin receptor blockers significance // Russian Medical Journal [Russkiy Meditsinskiy Zhurnal]. — 2009. — Vol. 17, № 18. — P. 1188–1193 [Russian].
2. Глезер М.Г. Комбинированная терапия — современная стратегия лечения пациентов с артериальной гипертензией // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 16, № 11. — С. 44–47. / Gleser M.G.

Combination therapy — a modern treatment strategy in hypertensive patients // Russian Medical Journal [Russkiy Meditsinskiy Zhurnal]. — 2009. — Vol. 16, № 11. — P. 44–47 [Russian].

3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Рос. кардиол. журн. — 2006. — № 4. — С. 45–50. / Shalnova S.A. Hypertension: prevalence, awareness, acceptance and effectiveness of antihypertensive treatment in the population of Russian Federation / Shalnova S.A., Balanova Y.A., Konstantinov V.V. et al. // Russian Cardiology Journal [Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal]. — 2006. — № 4. — P. 45–50 [Russian].

4. Национальные клинические рекомендации. Сб. под ред. Р.Г. Оганова. — 2-е изд. — М.: Изд-во «Силица-Полиграф», 2009. — С. 528. / National clinical guidelines. Collection by R.G. Oganov (ed.). — 2nd edition. — Moscow: Publishing house «Silicea-Polygraph», 2009. — P. 528 [Russian].

5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2002. — № 2. — С. 3–7. / Oganov R.G., Maslennikova G.Y., Shalnova S.A., Deev A.D. The value of cardiovascular and other non-contagious diseases for public health in Russia // Disease Prevention and Health Promotion [Profilaktika Zabolevaniy i Ukrepneniye Zdorovya]. — 2002. — № 2. — P. 3–7 [Russian].

6. Гороховская Г.Н., Мартынов А.И., Петина М.М. Современные взгляды на лечение артериальной гипертензии // МГМСУ, журнал «Ремедиум». — 2007. — № 9. — С. 54–57. / Gorokhovskaya G.N., Martynov A.I., Petina M.M. Current views on the treatment of hypertension // MSMSU, Remedium. — 2007. — № 9. — P. 54–57 [Russian].

7. Boutitie F., Gueyffier F., Pocock S., Fagard R., Boissel J.P., INDANA Project Steering Committee. Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual patient data // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 136, № 6. — P. 438–448.

8. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents inhibiting the renin-angiotensin system // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25, № 7. — P. 951–958.

9. Бова А.А. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике // Мед. новости. — 2009. — № 6. — С. 11–15. / Bova A.A. Place of angiotensin II receptor antagonists in clinical practice // Medical News [Meditsinskiye Novosti]. — 2009. — № 6. — P. 11–15 [Russian].

10. Полосьянц О.Б. Сартаны в кардиологической практике // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 11. — С. 1593–1598. / Polosyants O.B. Sartans in cardiology practice // Russian Medical Journal [Russkiy Meditsinskiy Zhurnal]. — 2008. — Vol. 16, № 11. — P. 1593–1598 [Russian].

11. Сидоренко Б.А., Преображенский А.В., Сопяевенко А.В., Иванова Н.А., Стеценко Т.М. Кандесартан — новый блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов: особенности фармакологии и опыт использования при артериальной гипертензии. — 2004. — № 1. — [Электронный ресурс]. — URL: [medi.ru<ahref=http://medi.ru/doc/091605.htm>](http://medi.ru/doc/091605.htm). / Sidorenko B.A., Preobrazhensky A.V., Sopaevenko A.V., Ivanova N.A., Stetsenko T.M. Candesartan — a new angiotensin AT1-receptor blocker: pharmacology and use in arterial hypertension. — 2004. — № 1. — [Electronic resource]. — URL: [medi.ru <ahref=http://medi.ru/doc/091605.htm>](http://medi.ru/doc/091605.htm).

12. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в кардиологической практике: современный

взгляд на проблему // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 11. — С. 1609–1615. / Kobalava Zh.D., Shavarova E.K. Angiotensin II receptor antagonists in cardiology practice: a modern approach // Russian Medical Journal [Russkiy Meditsinskiy Zhurnal]. — 2008. — Vol. 16, № 11. — P. 1609–1615 [Russian].

13. Коваль Е.А. Сартаны в лечении сердечно-сосудистой патологии: основания, доказательства. Бриллиант в короне или лишняя деталь? // Здоровье Украины. — 2007. — № 17. — С. 21. / Koval E.A. Sartans in the treatment of cardiovascular disease: the evidence. Jewel in the crown or just a part? // Ukraine Health [Zdorovyе Ukrainy]. — 2007. — № 17. — P. 21 [Russian].

14. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Тарапата Н.П. Обоснование, опыт и перспективы применения кандесартана цилексетила // Клинич. фармакол. тер. — 2002. — № 1. — С. 92–96. / Kobalava Zh.D., Sklizkova L.A., Tarapata N.P. The rationale, experience and perspectives of the use of candesartan cilexetil // Clinical Pharmacology and Therapeutics [Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya]. — 2002. — № 1. — P. 92–96 [Russian].

15. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // МГМСУ им. Н.А. Семашко, 2010. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://med-lib.ru/specLit/card/55.php> / Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Sandomirskaya A.P. Endothelial dysfunction and arterial hypertension: therapeutic options // MSMSU n.a. N.A. Semashko. — 2010. — [Electronic resource]. — URL: <http://med-lib.ru/specLit/card/55.php> [Russian].

16. Сидоренко Б.А., Посава П.К., Киктев В.Г., Преображенский Д.В. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов как новая группа антигипертензивных препаратов // Клинич. фармакол. — 1999. — № 6. — С. 64–69. / Sidorenko B.A., Posava P.K., Kiktev V.G., Preobrazhenskiy D.V. Angiotensin AT1-receptor blockers as a new group of antihypertensive drugs // Clinical Pharmacology [Klinicheskaya Farmakologiya]. — 1999. — № 6. — P. 64–69 [Russian].

17. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Амбателло Л.Г. Все ли сартаны одинаковы? Фокус на кандесартан // Consilium Medicum. Системные гипертензии. — 2010. — № 2. [Электронный ресурс]. — URL: <http://con-med.ru/magazines/special/gypertens/article/19761> / Chazova I.E., Ratov L.G., Ambatello L.G. Are all sartans the same? Focus on candesartan // Consilium Medicum. Systemic hypertension [Systemnye Gipertenzii]. — 2010. — № 2. — [Electronic resource]. — URL: <http://con-med.ru/magazines/special/gypertens/article/19761> [Russian].

18. Перепеч Н.Б. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в поисках «фармакологической ниши» // Consilium Medicum. Артериальная гипертензия. — 2007. — Т. 9, № 5. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/15106>. / Perepech N.B. Angiotensin II receptor antagonists in search of «pharmacological place» // Consilium Medicum. Hypertension. — 2007. — Vol. 9, № 5. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/15106> [Russian].

19. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов при лечении артериальной гипертензии // Consilium Provisorum. — 2002. — Т. 2, № 6. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/8953> / Sidorenko B.A., Preobrazhenskiy D.V. Blockers angiotensin AT1-receptor antagonists in the treatment of hypertension // Consilium Provisorum. — 2002. — Vol. 2, № 6. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/8953> [Russian].

20. Linger T. Inhibiting renin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications // Blood Pressure. — 2001. — Vol. 10. — Suppl. 1. — P. 12–16.

21. Бойцов С.А. Особенности органопротективных свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II // Сердце. — Т. 6,

№ 4. — 2007. — С. 209. / Boytsov S.A. Special organoprotective angiotensin II receptor antagonist // Heart [Serdtsе]. — Vol. 6, № 4. — 2007. — P. 209 [Russian].

22. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? // Consilium Medicum. Системные гипертензии. — 2010. — № 4. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.conmed.ru/magazines/magazines/special/gypertens/article/20372> / Chazova I.E., Ratova L.G. The first generation of sartans: is there a prospect? // Consilium Medicum. Systemic Hypertension [Systemnye Gipertenzii]. — 2010. — № 4. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.conmed.ru/magazines/magazines/special/gypertens/article/20372> [Russian].

23. Ивлева А.Я. Клиническое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов ангиотензина II. — М.: «Миклош», 1998. — 160 с. / Ivleva A.Y. Clinical use of inhibitors of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II. — Moscow: «Miklos», 1998. — 160 p. [Russian].

24. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Укр. терапевт. журн. — 2004. — № 1. — С. 14–21. / Babak O.Ya., Shaposhnikova J.N., Nemtsova V.D. Arterial hypertension and ischemic heart disease — endothelial dysfunction: current status of the issue // Ukraine Therapeutic Journal [Ukrainskiy Terapevticheskii Zhurnal]. — 2004. — № 1. — P. 14–21 [Russian].

25. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн. — 2001. — № 3. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://medi.ru/doc/7710301.htm> / Buvaltsev V.I. Endothelial dysfunction as a new concept of prevention and treatment of cardiovascular disease // International Medical Journal [Mezhdunarodniy Meditsinskiy Zhurnal]. — 2001. — № 3. — [Electronic resource]. — URL: <http://medi.ru/doc/7710301.htm> [Russian].

26. Стуров Н.В. Органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II. — М.: РУДН, 2009. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.consilium-medicum.com/handbook/article/18606/> / Sturov N.V. Organoprotective ARB II. — Moscow: People's Friendship University, 2009. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.consilium-medicum.com/handbook/article/18606/> [Russian].

27. Кисляк О.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: современные подходы к лечению артериальной гипертензии // Рус. мед. журн. — Т. 12, № 15. — С. 935–941. / Kislyak O.A. Angiotensin receptor blockers: current approaches to the treatment of hypertension // Russian Medical Journal [Russkiy Meditsinskiy Zhurnal]. — Vol. 12, № 15. — P. 935–941 [Russian].

28. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. 2003 European Society of Hypertension, Guidelines Committee // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, № 6. — P. 1011–1053.

29. Карпов Ю.А. Лечение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: роль блокады ренин-ангиотензиновой системы с помощью сартанов // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 11. — С. 1554–1557. / Karpov Yu.A. Treatment of patients with cardiovascular disease: the role of blockade of the renin-angiotensin system using sartans // Russian Medical Journal [Russkiy Meditsinskiy Zhurnal]. — 2008. — Vol. 16, № 11. — P. 1554–1557 [Russian].

30. Илларионова Т.С., Стуров Н.В., Чельцов В.В. Препараты применяемые для лечения гипертонической болезни // Рус. мед. журн. — Т. 15, № 28. — С. 2124–2130. / Illarionova T.S., Sturov N.V., Chel'tsov V.V. Drugs used to treat hypertension // Russian Medical Journal [Russkiy Meditsinskiy Zhurnal]. — Vol. 15, № 28. — P. 2124–2130.

31. Meredith P. Achieving quality 24-h blood pressure control with candesartan cilexetil // *Blood Pressure*. — 2000. — Vol. 1. — P. 23–26.

32. Мустафина М.Х., Цветкова О.А. Органопротективные возможности и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина II // *Рус. мед. журн. Кардиология*. — 2009. — Т. 17, № 8. — С. 600–606. / Mustafina M.H., Tsvetkova O.A. Organoprotective, and safety of angiotensin receptor blockers II // *Russian Medical Journal. Cardiology [Rysskiy Meditsinskiy Zhurnal. Kardiologiya]*. — 2009. — Vol. 17, № 8. — P. 600–606 [Russian].

33. Баранова Е.И. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 293–304. / Baranova E.I. Atrial fibrillation and arterial hypertension // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2011. — Vol. 17, № 4. — P. 293–304 [Russian].

34. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24, № 11. — P. 987–1003.