Лоллини В.А. ✉, Лоллини С.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Сартаны в практике кардиолога *

Вклад авторов: дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, обзор литературы – Лоллини В.А.; обработка и редактирование материала и статьи – Лоллини С.В.

Подана: 27.01.2022

Принята: 31.01.2022

Контакты: v.a.lol@mail.ru

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти во всем мире, на их долю приходится примерно 29,2% от общего числа смертей. Из всех смертей, связанных с ССЗ, около 43% вызваны ишемической болезнью сердца, 33% – цереброваскулярными заболеваниями, 23% – гипертонической болезнью и другими сердечными заболеваниями. Изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе при развитии ССЗ, рассматриваются как континуум их развития. Концепция континуума может использоваться для описания сердечно-сосудистых заболеваний в целом или в конкретных сосудистых руслах (например, ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярное заболевание). Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) являются антигипертензивными лекарственными средствами, имеющими значительную доказательную базу эффективности и безопасности, используемыми для снижения риска развития ССЗ. Клинические доказательства их эффективности продолжают накапливаться. Определен ряд благоприятных плеiotропных эффектов, повышающих их эффективность. В обзорной статье обсуждаются результаты знаковых клинических испытаний БРА, опубликованные за последние годы. Важное место отведено рассмотрению клинических эффектов кандесартана (Касарк) как одного из самых эффективных препаратов данной группы.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов ангиотензина II, кандесартан, сердечно-сосудистые заболевания

* На правах рекламы / On the rights of advertising.

Lollini V. ✉, Lollini S.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Sartans in the Practice of a Cardiologist*

Authors' contribution: research design, collection, processing of materials, writing texts, literature review – Lollini V.; processing and editing of the material and the article – Lollini S.

Submitted: 27.01.2022

Accepted: 31.01.2022

Contacts: v.a.lol@mail.ru

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide, accounting for approximately 29.2% of total deaths. Of all CVD-related deaths, about 43% are due to ischemic heart disease, 33% to cerebrovascular disease, and 23% to hypertension and other heart diseases. Changes occurring in the cardiovascular system during the development of CVD are considered as a "continuum" of their development. The concept of a continuum can be used to describe cardiovascular disease in general or in specific vascular beds (eg coronary artery disease or cerebrovascular disease). Angiotensin II receptor blockers (ARBs) are antihypertensive drugs with significant evidence of efficacy and safety used to reduce the risk of developing CVD. Clinical evidence for their effectiveness continues to accumulate. A number of favorable pleiotropic effects have been identified that increase their effectiveness. This review article discusses the results of landmark ARB clinical trials published in recent years. An important place in the ARB group is given to the consideration of the clinical effects of candesartan (Casark) as one of the most effective drugs in this group.

Keywords: angiotensin II receptor blockers, candesartan, cardiovascular disease

В 2018 году исполнилось 120 лет со дня открытия Robert Tigerstedt и его учеником Per Gunnar Bergman ренина, что послужило началом интереснейшего периода в истории физиологии. Открытие привело к пониманию многих механизмов регуляции артериального давления, процессов адаптации и дезадаптации в сердечно-сосудистой системе. После открытия в 1965 году S. Perreira ингибирующего фактора в составе яда южноамериканской змеи *Bothrops jararaca* истории разработки ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) шли параллельными путями [1]. Первым был получен препарат класса БРА – саралазин, однако непредсказуемость и неопределенность его эффектов при клиническом применении затормозили процесс изучения БРА (сартанов) [2].

Сартаны – относительно новый класс препаратов, используемых в клинической кардиологической практике. Первый, реальный, БРА для перорального применения – лозартан – был синтезирован группой исследователей во главе с P. Timmermans в 1988 году и применяется в клинике с 1994 года [3]. При модификации его молекулы, которая была предпринята с целью улучшения фармакологических свойств препарата, было синтезировано еще 7 препаратов данного класса – валсартан (1990), кандесартан (1990), ирбесартан (1990), телмисартан (1991), олмесартан (1995),

эпросартан (2006) и азилсартан (2011). Различия химической структуры сартанов могут отразиться на основных фармакологических свойствах, а также клинической эффективности и безопасности данной группы препаратов. Основным механизмом действия сартанов является блокада ангиотензиновых рецепторов первого типа (AP1), однако фармакодинамический анализ БРА, проведенный в последние годы, показал, что эти соединения не являются антагонистами рецепторов ATII в фармакологическом смысле, а представляют собой обратные агонисты указанных рецепторов, т. е. препараты, которые мы продолжаем именовать как БРА, не только предупреждают взаимодействие ATII с собственными рецепторами, но и оказывают прямо противоположное возбуждению этих рецепторов действие. Все известные сартаны по сути дела являются обратными агонистами AT1-рецепторов [4].

Сартаны могут влиять на активность ATII не только путем непосредственного взаимодействия с рецепторами, но и путем изменения экспрессии гена AT1-рецепторов [5]. Так, телмисартан ингибирует экспрессию рецепторов, что обеспечивает более полную блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Анализ результатов клинических исследований сартанов показал, что не все положительные терапевтические эффекты препаратов связаны с интенсивностью снижения артериального давления (АД) [6]. Отмечен ряд плеiotропных эффектов этих препаратов, положительно влияющих на течение заболеваний: это противовоспалительное, антифибротическое [7], антипролиферативное [8], антиатеросклеротическое [9] и антиагрегантное действие [10], различные метаболические эффекты [11].

Лозартан и еще три сартана (кандесартана цилексетил, олмесартана медоксомил и азилсартана медоксомил) являются пролекарствами и активируются в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и клетках печени до их активных форм (кандесартан, олмесартан и азилсартан соответственно). Эпросартан, ирбесартан, телмисартан и валсартан не являются пролекарствами и не требуют метаболической активации.

Доказательная база клинического использования и эффективности сартанов основана на многочисленных контролируемых исследованиях и метаанализах. За последние 20 лет были проведены многочисленные сравнительные клинические исследования, изучающие влияние БРА для контроля артериального давления и их влияние на различные звенья континуума.

Одним из первых было исследование The Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE), в котором показана разница в составной конечной точке, обусловленной значимой разницей в частоте инсульта между двумя группами (снижение относительного риска на 25%). Целью проспективного рандомизированного исследования LIFE было длительное сравнение гипотензивной и профилактической эффективности селективного АРА лозартана и кардиоселективного β -адреноблокатора атенолола у пациентов с гипертонической болезнью с ЭКГ-признаками гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Одним из важнейших результатов исследования LIFE следует считать значительное снижение риска фатального и нефатального мозгового инсульта среди принимавших лозартан [12].

Исследование CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) было спланировано для оценки эффективности и безопасности применения блокатора ангиотензиновых рецепторов кандесартана у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [13]. Всего в исследовании наблюдался

7601 пациент в течение 3 лет. Пациенты в исследовании CHARM были разделены на три параллельные группы: со снижением фракции выброса (ФВ) ниже 40% и получающие иАПФ (CHARM-Added), со снижением ФВ и непереносимостью иАПФ (CHARM-Alternative) и пациенты с симптомами СН и ФВ больше 40% (CHARM-Preserve) [14–16]. В исследовании CHARM-Preserve наблюдалось 3023 человека. У пациентов, имеющих фракцию выброса больше 40%, кандесартан хорошо переносился и вызывал некоторое снижение числа госпитализаций в связи с ухудшением течения СН, однако он не влиял на уровень сердечно-сосудистой смертности. Общее число смертей в группе кандесартана было несколько ниже, тем не менее даже после приведения по факторам риска и сопутствующей терапии эти различия оказались недостоверными.

В исследовании CHARM-Alternative включили 2028 пациентов с непереносимостью иАПФ. Непереносимость иАПФ чаще всего проявлялась сухим кашлем (72%), нарушением функции почек (12%) и гипотонией (13%). 1013 пациентов получали кандесартан, 1015 – плацебо. У пациентов со сниженной фракцией выброса и непереносимостью иАПФ кандесартан был наиболее эффективен в отношении так называемой первичной комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН. Общая смертность в группе принимавших кандесартан была ниже.

Среди 2548 пациентов, наблюдавшихся в исследовании CHARM-Added и получавших кандесартан и плацебо в дополнение к иАПФ, снижение риска развития первичной комбинированной конечной точки оказалось несколько меньшим, однако тоже достоверным. Добавление кандесартана к иАПФ обеспечивало дополнительное снижение риска на 15%. Более выраженным оказался эффект кандесартана у пациентов, получавших сопутствующую терапию β -блокаторами и принимавших достаточные дозы иАПФ.

Таким образом, комбинированная терапия иАПФ и БРА нашло свое место в лечении застойной СН [17].

В исследованиях Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) и Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT) изучалась эффективность БРА у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным СН и/или систолической дисфункцией левого желудочка (СДЛЖ) [18]. В исследованиях VALIANT и OPTIMAAL не ставилась задача доказать эффективность препаратов из группы БРА по сравнению с плацебо. В качестве препарата сравнения был выбран наиболее старый и хорошо изученный иАПФ с доказанным эффектом – каптоприл. VALIANT – это одно из крупнейших многоцентровых исследований, которое обеспечивала 931 клиника из 24 стран мира, в том числе 81 медицинский центр в России. В общей сложности в мире в исследование было включено 14 808 пациентов, из них 3135 человек рандомизировано в 80 российских центрах. Основными критериями для включения в исследование были признаки острого инфаркта миокарда (наличие типичной клиники, изменений ЭКГ, а также повышение уровня кардиоспецифических ферментов). Рандомизация для лечения одним из исследуемых препаратов или их комбинацией происходила не раньше чем через 12 часов от момента острого инфаркта миокарда и не позднее 10 суток. Задача, которую ставили перед собой специалисты, планировавшие исследование VALIANT, была успешно выполнена. Получены доказательства того, что валсартан так же успешно обеспечивает профилактику коронарных событий, как и каптоприл. Показано, что оба препарата могут

равноправно применяться для терапии пациентов, перенесших инфаркт миокарда, осложненный СН, в качестве альтернативы иАПФ. Выбор того или иного лекарства определяется переносимостью препарата и его стоимостью.

По мере накопления клинического опыта стало понятно, что наиболее привлекательными эффектами БРА являются не только низкая частота побочных эффектов, сопоставимая с плацебо, но и удобство применения, максимальная защита органов-мишеней (органопротекторное действие), повышение выживаемости, в первую очередь пациентов с АГ и высоким риском развития осложнений (выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка, нарушениями функции почек, сахарным диабетом (СД), СН, цереброваскулярными заболеваниями). Результаты клинических исследований сартанов у пациентов, находящихся на разных этапах сердечно-сосудистого и почечного континуумов, определили различия показаний для применения разных препаратов. Так, в США и Европе олмесартан, эпросартан и азилсартан имеют лишь одно показание – лечение артериальной гипертензии. Это связано с тем, что их эффективность в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и нефропатии не доказана. Ирбесартан и лозартан применяют для профилактики прогрессирования поражения почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией. Кандесартан и валсартан (и лозартан в Европе) показаны пациентам с сердечной недостаточностью, а лозартан используют для профилактики инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Телмисартан показан для профилактики ССЗ у широкого круга пациентов высокого риска с артериальной гипертензией или без нее, в том числе с атеротромботическими сердечно-сосудистыми состояниями (ИБС, инсульт или заболевание периферических артерий в анамнезе) или с сахарным диабетом 2-го типа и ангиопатическими осложнениями [19–22].

В настоящее время хорошо изученным и широко применяемым БРА является кандесартан, который в ходе крупных рандомизированных контролируемых исследований убедительно продемонстрировал эффективность и безопасность в лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Кандесартан селективно блокирует связывание ангиотензина (АТ) II с АТ1-рецепторами в тканях, в клетках гладких мышц сосудов, надпочечниках, блокируя сосудосуживающие и альдостеронсекретирующие эффекты АТII. Важным преимуществом кандесартана является его высокая селективность к АТ1-рецепторам по сравнению с АТ2-рецепторами (больше в 10 тыс. раз), что обеспечивает стойкий антигипертензивный эффект.

В лечении пациентов с АГ важно не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишеней, что само по себе является самостоятельной целью терапии. В многоцентровом перспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) была изучена способность кандесартана (8–16 мг 1 раз в сутки) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприла (10–20 мг 1 раз в сутки) уменьшать массу миокарда у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками ГЛЖ. В обеих группах достигнуты целевые уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). При этом нормализация массы миокарда левого желудочка отмечена у большего количества пациентов в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (36,3% и 28,6% соответственно) [23]. В перспективном многоцентровом рандомизированном открытом с параллельными группами исследовании CASE-J

(Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) сравнивали эффективность кандесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у пациентов с АГ. Оба препарата обеспечивали одинаковое снижение частоты сердечно-сосудистых событий, однако у пациентов с исходной ГЛЖ кандесартан приводил к достоверно более выраженному по сравнению с амлодипином уменьшению массы миокарда левого желудочка. Кроме того, количество новых случаев СД было достоверно меньшим среди пациентов, принимавших кандесартан [24]. В исследовании SARA прием кандесартана также способствовал уменьшению выраженности электрокардиографических признаков ГЛЖ у пациентов с АГ, в том числе с сопутствующим метаболическим синдромом.

Эффективность кандесартана у пациентов пожилого возраста с мягкой и умеренной АГ оценена в перспективном двойном слепом рандомизированном с параллельными группами исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), проведенном в 527 центрах в 15 странах. При применении кандесартана отмечено достоверное по сравнению с плацебо снижение частоты случаев нефатального инсульта на 27,8% и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений – на 10,9% [25].

В исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) продемонстрировано снижение частоты развития фибрилляции предсердий на фоне приема кандесартана в средней дозе 24 мг 1 раз в сутки у пациентов с симптоматической хронической СН и сниженной/сохраненной систолической функцией левого желудочка [26, 27]. Кандесартан снижал относительный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ и непереносимостью ингибиторов АПФ на 23%, а у пациентов с фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$, получавших ингибиторы АПФ, – на 15% (41 месяц) по сравнению с плацебо. У пациентов с сохраненной систолической функцией прием кандесартана (36,6 месяца) не влиял на риск сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости по сравнению с плацебо [28, 29].

В исследовании HIJ-CREATE (The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease) оценена эффективность терапии кандесартаном и антигипертензивными препаратами других классов, в том числе иАПФ, в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца. Хотя существенных отличий в группах в отношении частоты крупных сердечно-сосудистых событий не выявлено, новые случаи СД в группе кандесартана наблюдали достоверно реже. Необходимость в отмене терапии ввиду развития побочных эффектов в группе кандесартана возникала достоверно реже, чем в группе сравнения (5,7% и 12,2% соответственно) [30].

В двойном слепом исследовании CLAIM также сравнивались эффективность и переносимость кандесартана и лозартана. В исследование было включено 334 пациента с АГ с ДАД 94–114 мм рт. ст. В течение 8 недель пациенты получали кандесартан в дозе 8–16 мг в сутки, лозартан 50 мг или плацебо. В результате исследования кандесартан по гипотензивному эффекту превосходил лозартан (3,7 мм рт. ст.). Доля пациентов, у которых ДАД нормализовалось или снизилось, у кандесартана на 64% выше, чем у лозартана, побочные эффекты у кандесартана наблюдались в 1,9% случаев, у лозартана – в 6,5% случаев [31].

При анализе Шведского регистра пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 2000–2009 гг. ($n=5139$) по оценке влияния кандесартана и лозартана на общую смертность через год применения препаратов было установлено, что выживаемость пациентов, принимавших кандесартан ($n=2639$), составляла 90%, в то время как в группе принимавших лозартан ($n=2500$) – 83%. Пятилетняя выживаемость составила 61% в группе кандесартана и 44% – в группе лозартана ($p<0,001$). Таким образом, кандесартан продемонстрировал лучшую выживаемость у пациентов с ХСН.

В рандомизированном двойном слепом исследовании SCOPE участвовали 4937 пожилых людей с АГ, которые наблюдались в течение 3–5 лет. Включались мужчины и женщины в возрасте 70–89 лет, получавшие либо не получавшие антигипертензивную терапию.

Предшествующая антигипертензивная терапия сводилась к гидрохлортиазиду в дозе 12,5 мг в сутки, САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст. Исследование проводилось в 527 центрах в 15 странах мира. Проводилось сравнение группы кандесартана и контрольной группы, в которой пациенты получали антигипертензивную терапию. В результате исследования получили: существенное снижение АД в обеих группах, незначимое снижение комбинированного показателя сердечно-сосудистой смертности, частоты развития несмертельного инсульта и несмертельного инфаркта миокарда на 11% в группе кандесартана ($p=0,19$), незначимое снижение риска любого инсульта на 24% в группе кандесартана, значимое снижение риска несмертельного инсульта в группе кандесартана, значимое снижение риска смертельного и несмертельного инсульта на 42% у пациентов с изолированной систолической АГ в группе кандесартана.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, кандесартан имеет ряд фармакокинетических особенностей. Прочность связывания кандесартана с AT1-рецепторами, его медленную диссоциацию из связи с ними, по всей видимости, можно объяснить выраженным и длительным антигипертензивным действием в течение 36 часов, даже в случае пропущенной дозы. Благодаря ряду исследований доказано несомненное преимущество кандесартана в сравнении с препаратами других групп в плане развития побочных эффектов, наряду с сохранением стойкого гипотензивного эффекта и снижением риска такого грозного сосудистого осложнения, как инсульт.

В Беларуси зарегистрирован и успешно применяется отечественный препарат Касарк (ООО «Экзон»). Касарк доказал свою биоэквивалентность оригинальному кандесартану [32], соответственно, результаты вышеописанных исследований могут быть полностью перенесены на лекарственное средство Касарк.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302(2):237–243.
2. Davis J.O. The second Volhard Lecture: The use of blocking agents to define the functions of the rennin-angiotensin system. *Clin Sci Mol Med Suppl.* 1975;2:3–14.
3. Malay L.N., Miroshnichenko A.N., Sharykin B.V., Konurovsky V.V. To the 110-th anniversary of renin finding. Fight of Titans: angiotensin converting enzyme inhibitors and sartans. *Rational Pharmacother. Card.* 2009;4:85–92.

4. Kareva E.N. Evolution of angiotensin receptor blockers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2016;25(3):11–21. (in Russian)
5. Burnier M. Angiotensin II Type 1 receptor blockers. *Circulation.* 2001;103:904–912.
6. Abraham H.M.A., White C.M., White W.B. The Comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf.* 2015;38(1):33–54.
7. Schieffer B., Bunte C., Witte J., Hoepfer K., Boger R.H., Schwedhelm E., Drexler H. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):362–368.
8. Mikami D., Kimura H., Kamiyama K., Torii K., Kasuno K., Takahashi N. Telmisartan activates endogenous peroxisome proliferator-activated receptor- and may have anti-fibrotic effects in human mesangial cells. *Hypertens Res.* 2014;37(5):422–431.
9. Takagi H., Niwa M., Mizuno Y., Goto S.N., Umemoto T. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7(3):229–235.
10. Sato Y., Fujii S., Imagawa S. Platelet aggregability in patients with hypertension treated with angiotensin II type 1 receptor blockers. *J Atheroscler Thromb.* 2007;14:31–35.
11. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995–1003.
12. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893–906.
13. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777–781.
14. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall program. *Lancet.* 2003;362(9386):759–766.
15. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362(9386):767–771.
16. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S. 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(9386):772–776.
17. Ostroumova O.D., Smolyarchuk E.A., Khvorostyanaya I.V. New approaches of the hypertension treatment: from choosing the best drug to choose the optimum drugs combination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(5):709–716 (in Russian).
18. Dickstein K., Kjekshus J., OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet.* 2002;360:752–760.
19. Stripoli G., Craig M., Deeks J. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ.* 2004;329(7470):828.
20. Kumagai H., Skata K., Matsura T. Comparison of ARB and ACEI for renoprotection in chronic glomerulonephritis. *Nippon Rinsho.* 2002;60(10):2005–2013.
21. Rossing K., Christensen P., Jensen B., Parving H. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care.* 2002;25(1):95–100.
22. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995;273(18):1450–1456.
23. Cuspidi C., Muesan M.L., Valagussa L. 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;20(11):2293–300.
24. Ogihara T., Nakao K., Fukui T. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension.* 2008;51(2):393–398.
25. Lithell P., Hansson L., Skoog I., 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;21(5):875–886.
26. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362:759–766.
27. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K., CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767–771.
28. Yusuf S., Ostergren J., Gerstein H., Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program Investigators. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation.* 2005;112(1):48–53.
29. De Rosa M.L. Cardio classics revisited – focus on the role of candesartan. *Vascular Health and Risk Management.* 2010;6:1047–1063.
30. Kasanuki H., Hagiwara N., Hosoda S. Angiotensin II receptor blocker-based vs non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J.* 2009;30(10):1203–1212.
31. Vit D., White W., Ridley E. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens.* 2001;15:475–480.
32. Zupanets I.A., Bezuglaya N.P., Sabko V.Ye., Khil I.M. Interchangeability of Candesartan preparations in terms of bioequivalence study. *Medicine of Ukraine.* 2013;2(15). (in Russian)