

Актуальные вопросы клинического применения блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана

Д.м.н. М.Л. Максимов¹, к.м.н. О.В. Дралова², Д.О. Кургузова²

¹Казанская ГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия является одним из важнейших и модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) имеет исключительное значение в регуляции многих параметров сердечно-сосудистой системы и функции почек, включая поддержание артериального давления и водно-солевого обмена. Также РААС играет ведущую роль в формировании сердечно-сосудистой патологии и развитии артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Ангиотензин (АТ) II имеет большое значение в повреждении органов-мишеней, способствуя вазоконстрикции, гипертрофии, фиброзу и ремоделированию артериальных сосудов и миокарда, развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и других нарушений. Неблагоприятные эффекты гиперактивированной РААС реализуются посредством стимулированных ангиотензином II АТ1-рецепторов, что выражается в провокации вазоконстрикции и воспаления, в гипертрофии и фиброзе сердечной мышцы и сосудов. Блокаторы рецепторов ангиотензина селективно предотвращают стимуляцию рецепторов АТ1, с которыми связано большинство отрицательных эффектов ангиотензина II. Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа, с успехом применяющийся у пациентов с артериальной гипертензией и ХСН. В обзорной статье представлены результаты наиболее значимых отечественных и международных исследований эффективности и безопасности применения кандесартана.

Ключевые слова: кандесартан, Гипосарт, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сартаны, эффективность, профиль безопасности, воспроизведенный препарат, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Для цитирования: Максимов М.Л., Дралова О.В., Кургузова Д.О. Актуальные вопросы клинического применения блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана // РМЖ. 2017. № 20. С. 1466–1470.

ABSTRACT

Topical issues of the clinical use of Candesartan as an angiotensin receptor blocker

Maksimov M.L.¹, Dralova O.V.², Kurguzova D.O.²

¹Kazan State Medical Academy - a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Arterial hypertension is one of the most important and modifiable risk factors for cardiovascular complications. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is extremely important for the regulation of many parameters of the cardiovascular system and kidney function, including maintenance of arterial pressure and water-salt metabolism. Also, RAAS plays a leading role in the formation of cardiovascular pathology and the development of hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, and chronic heart failure. Angiotensin (AT) II is very important for damaging the target organs, contributing to vasoconstriction, hypertrophy, fibrosis and remodeling of arterial vessels and myocardium, development of endothelial dysfunction, atherosclerosis and other disorders. Adverse effects of hyperactivated RAAS are realized through angiotensin II-stimulated AT1 receptors, which is expressed in the provocation of vasoconstriction and inflammation, in hypertrophy and fibrosis of the heart muscle and blood vessels. Angiotensin receptor blockers selectively prevent the stimulation of AT1 receptors, which are associated with most of the negative effects of angiotensin II. Candesartan is a selective antagonist of angiotensin II type 1 receptors, successfully used in patients with arterial hypertension and chronic heart failure. The article reviews the results of the most significant domestic and international studies on the efficacy and safety of candesartan.

Key words: candesartan, Hyposart, angiotensin receptor blockers, angiotensin II receptor antagonists, sartans, efficacy, safety, generic, arterial hypertension, chronic heart failure, renin-angiotensin-aldosterone system.

For citation: Maksimov M.L., Dralova O.V., Kurguzova D.O. Topical issues of the clinical use of Candesartan as an angiotensin receptor blocker // RMJ. 2017. № 20. P. 1466–1470.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующие позиции среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и, несмотря на обилие имеющихся в арсенале практического врача антигипертензивных лекарственных средств, остается актуальной проблемой современной кардиологии. АГ названа главной неинфекционной пандемией XXI в. и является одним из важнейших и

модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения России. На сегодняшний день доказана и не вызывает сомнений польза от снижения артериального давления (АД) [1–4].

На протяжении последних 25 лет патогенез ССЗ рассматривается как единый сердечно-сосудистый континуум, под которым понимается совокупность связанных между собой патологических процессов в сердечно-сосудистой системе (атеросклероз, АГ, сахарный диабет 2-го типа (СД2)) и вариантов их исходов (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)), развивающихся на единой патофизиологической базе. Создание и развитие данной концепции во многом были обусловлены пониманием исключительной роли РААС в развитии сердечно-сосудистой патологии [4–7].

Роль РААС в формировании сердечно-сосудистых заболеваний

РААС имеет исключительное значение в регуляции многих параметров сердечно-сосудистой системы и функции почек, включая поддержание АД и водно-солевого обмена. РААС представляет собой систему ферментов и гормонов, своеобразный каскад, запускающийся выработкой ренина в почках в ответ на снижение перфузии юктагломерулярного аппарата и другие стимулирующие факторы. Физиологическая роль РААС заключается в сохранении баланса сердечно-сосудистой системы путем регулирования уровня АД и электролитного баланса. Длительная активация РААС приводит к вазоконстрикции, повышению общего периферического сопротивления сосудов, гипоперфузии органов и тканей (в т. ч. уменьшению скорости почечной фильтрации и почечного кровотока), задержке жидкости, увеличению объема циркулирующей крови, повышению чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделированию миокарда и сосудов, развитию миокардиального и периваскулярного фиброза. РААС играет центральную роль в возникновении АГ и выступает в качестве неперемного участника сердечно-сосудистого континуума, начиная с этапа воздействия факторов риска и завершая финальной стадией ССЗ, сердечной недостаточности и хронической болезни почек [5–10].

Главное звено РААС – ангиотензин II имеет большое значение в повреждении органов-мишеней при АГ, способ-

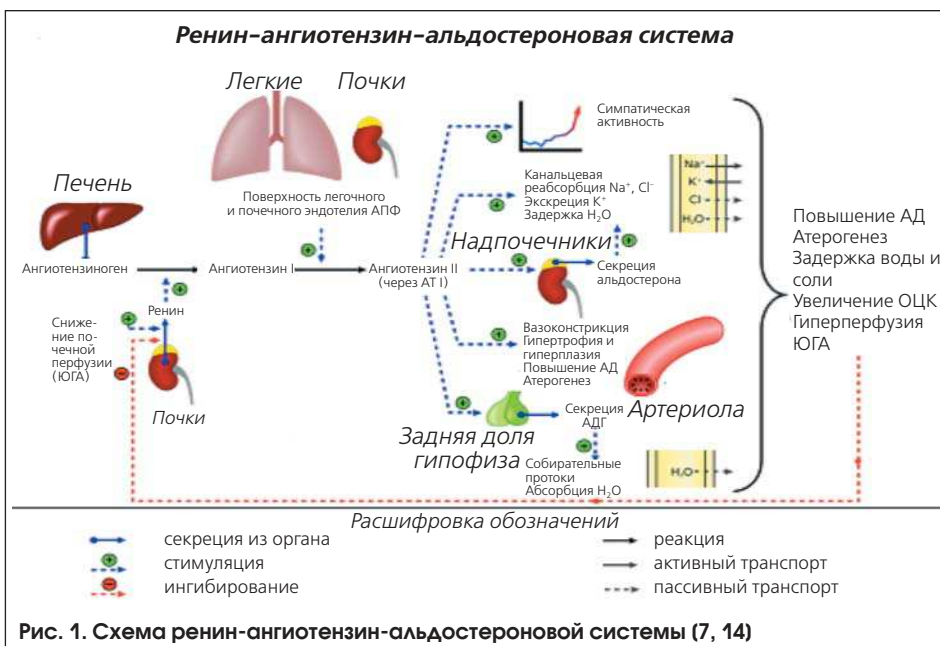
ствуя вазоконстрикции, гипертрофии, фиброзу и ремоделированию артериальных сосудов и миокарда, развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и других ассоциированных с АГ нарушений. Прессорный механизм действия ангиотензина II на сосуды обусловлен воздействием на ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, приводя к каскаду физиологических реакций, включающих вазоконстрикцию, задержку натрия и жидкости, увеличение симпатической активности, снижение тонуса блуждающего нерва, клеточную пролиферацию и положительный инотропный эффект [7–13]. Схема РААС представлена на рисунке 1.

В патогенезе ХСН принимают участие как циркулирующая, так и локальная (тканевая), в т. ч. миокардиальная, РААС. Гиперактивация РААС, как и активация симпатoadреналовой системы (САС), на начальных этапах развития ХСН обеспечивает сохранение перфузии органов и тканей на оптимальном уровне. Адаптивно-компенсаторные реакции на начальном этапе ХСН обеспечиваются преимущественно циркулирующей РААС, ее активация приводит к следующим эффектам:

- повышение сократительной способности миокарда, выраженная вазоконстрикция (повышение тонуса вен увеличивает венозный приток крови к сердцу – возрастает преднагрузка; спазмирование артерий и артериол увеличивает постнагрузку, обеспечивает поддержание АД на должном уровне, улучшает перфузию органов и тканей);
- увеличение объема циркулирующей крови за счет усиления реабсорбции натрия и воды как непосредственно под влиянием АТ II, так и вследствие увеличения секреции альдостерона;
- увеличение частоты сердечных сокращений (положительный хронотропный эффект) [13–17].

При ХСН значительно активируется тканевая РААС, особенно миокардиальная и почечная. Главной мишенью для АТ II являются клетки интерстициальной ткани миокарда, в связи с чем важнейший компонент ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) – периваскулярный фиброз коронарных артерий, обнаруживаемый на ранних стадиях ремоделирования, следует рассматривать как проявление активации миокардиальной РААС. АТ II индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов. Активность тканевой РААС прогрессивно нарастает и практически не нормализуется (хотя и несколько снижается) при улучшении состояния больного и устранении симптомов декомпенсации.

Неблагоприятные эффекты гиперактивированной РААС реализуются посредством стимулированных АТ1-рецепторов, что выражается в провокации вазоконстрикции и воспаления, в гипертрофии и фиброзе сердечной мышцы и сосудов. АТ1-рецепторы, как и адренокортикотропный гормон, антидиуретический гормон, катехоламины, эндотелин, серотонин и уровни ионов K^+ и Mg^{2+} , являются триггерами высвобождения альдостерона. У пациентов с ХСН наряду с повышением



уровня альдостерона в плазме крови нарушается «правильная» регуляция работы минералокортикоидных рецепторов (МКР) не только в миокарде, но и в макрофагах. Патогенетически важен тот факт, что альдостерон связывается не только со своими специфическими рецепторами в перечисленных выше органах, но и с фибробластами через кортикоидные рецепторы 1-го типа. Итог чрезмерной активации фибробластов альдостероном – усиление синтеза и накопление коллагена III («неправильного») типа, что повышает жесткость миокарда в связи с развитием его периваскулярного и интерстициального фиброза, ремоделирования сердечной мышцы и артериальной сосудистой сети. Ухудшение вазомоторной реактивности коронарных сосудов, снижение коронарного резерва и перфузии миокарда ведут к гибели части кардиомиоцитов (КМЦ), ускоряя процессы фиброза. Это вызывает не только нарушение диастолического расслабления ЛЖ (диастолическая дисфункция), но и развитие его систолической дисфункции. При «коллагенизации» миокарда происходит изоляция миофибрилл, увеличивается расстояние между ними и капиллярами, что нарушает питание мышечных пучков и приводит к их дистрофии, стимуляции апоптоза КМЦ [13–20].

Альдостерон и активированные МКР – основные триггеры активации воспалительных цитокинов, липоперекисного окисления и снижения антиоксидантного резерва, повышения тканевого ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), экспрессии АТ-рецепторов, уровня ингибитора 1 активатора плазминогена, снижения оксида азота (NO) и продукции эндотелиальных клеток-предшественников, что сопровождается усилением дисфункции эндотелия и снижением репаративных возможностей сосудистой сети. В ряде экспериментальных работ установлено, что профибротическое и прогипертрофическое действие альдостерона не зависит от объема плазмы крови и уровня АД. Как и в миокарде, альдостерон стимулирует избыточное накопление «неправильного» коллагена в сосудистой стенке и ее фиброз с последующим увеличением жесткости артерий, нарушение регуляции их тонуса и дисфункции эндотелия, что сопровождается повышением риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. В частности, в исследовании RALES показано, что увеличение активности альдостерона привело к увеличению риска летального исхода и повторных госпитализаций вслед-

ствие эпизодов декомпенсации сердца. Помимо этого, альдостерон может вызывать увеличение содержания Ca^{2+} в КМЦ, эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов, что в итоге ведет к их апоптозу. Активация АТ1-рецепторов при ХСН ведет к усилению продукции альдостерона, которая не блокируется ни ингибиторами АПФ, ни блокаторами АТ1-рецепторов, поскольку зависит преимущественно от концентрации Na^+ . Более того, увеличение уровня альдостерона в плазме крови и активация МКР приводят к нарушению баланса активности АПФ и экспрессии АТ1-рецепторов, что замыкает порочный круг гиперактивации РААС и требует для его прерывания двойной блокады как МКР, так и АТ1-рецепторов.

Основные эффекты альдостерона в развитии ХСН представлены на рисунке 2 [14–20].

Возможности медикаментозной коррекции активности РААС

В настоящее время для коррекции активности РААС используют следующие группы препаратов: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, диуретики и прямые ингибиторы ренина (ПИР). Синтезированные в 1971 г. блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) сегодня – это один из современных и наиболее динамично развивающихся классов антигипертензивных препаратов. В основе механизма их действия – подавление активности ангиотензина II. БРА селективно предотвращают стимуляцию рецепторов АТ1, с которыми связано большинство отрицательных эффектов ангиотензина II. В повседневной клинической практике используются такие сартаны, как лозартан, валсартан, кандесартан, телмисартан, азилсартан и некоторые другие. При этом степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1-го типа у препаратов данной группы различна и в порядке убывания выглядит так: азилсартан > олмесартан > кандесартан > эпросартан > валсартан > лозартан [3, 4, 7, 14, 15].

Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1-го типа. В результате блокирования АТ1 рецепторов ангиотензина II происходит дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови. C_{max} в плазме крови достигается в течение 3–4 ч. Концентрация в плазме возрастает линейно при увеличении дозы в терапевтическом интервале (до 32 мг). Связывание с белками плазмы – более 99%. Незначительно метаболизируется в печени (20–30%) при участии CYP2C с образованием неактивного метаболита. Конечный период полувыведения – 9 ч. Не кумулирует. Общий клиренс – 0,37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс – около 0,19 мл/мин/кг. Кандесартан выводится почками (путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции): 26% – в виде кандесартана, 7% – в виде неактивного метаболита, с желчью – 56% и 10% соответственно. После однократного приема в течение 72 ч выводится более 90% дозы [21–24].

Доказательная база применения кандесартана

Одним из первых и ключевых исследований по оценке эффективности терапии БРА стала программа CHARM, состоявшая из 3 исследований (7599 человек), в которых сравнивали эффективность добавления кандесартана или плацебо к базовой терапии у больных ХСН на фоне сохра-



Рис. 2. Основные эффекты альдостерона при ХСН [14–20]

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***

ненной (CHARM-Preserved) или сниженной (CHARM-Added, в этом исследовании кандесартан добавляли к терапии иАПФ) фракции выброса ЛЖ. В исследовании CHARM-Alternative, в которое включали больных, не переносивших иАПФ, в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо отмечено статистически значимое снижение относительного риска смерти от ССЗ и госпитализации по поводу прогрессирования симптомов ХСН на 23% ($p=0,0004$). В исследовании CHARM-Added применение кандесартана по сравнению с плацебо статистически значимо снижало основной комбинированный показатель неблагоприятных клинических исходов (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; $p=0,011$), а также смертность от ССЗ (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,72 до 0,98; $p=0,029$). В исследовании CHARM-Preserved выявлена тенденция к снижению основного комбинированного показателя в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,77 до 1,03; $p=0,118$). Ретроспективный анализ программы CHARM продемонстрировал достоверное снижение смертности и сердечно-сосудистых госпитализаций среди пациентов с классической сердечной недостаточностью и низкой ФВ (<40%) на фоне лечения кандесартаном. Снижение риска смерти составляло 33% после первого года наблюдения, 20% – после второго и 12% – после третьего, что очень близко к показателям, полученным в исследовании SOLVD с «эталонным» иАПФ эналаприлом (23% – через 1 год, 23% – через 2 года, 16% – через 3 года терапии соответственно). Однако часть пациентов получала комбинацию иАПФ и БРА кандесартана, что может исказить результаты. С другой стороны, кандесартан был поставлен в более сложные условия, чем иАПФ, которые применялись на фоне комбинации лишь двух препаратов – сердечных гликозидов и мочегонных. Эффект кандесартана доказан для больных ХСН, большинство из которых уже получали и гликозиды, и диуретики, и β -адреноблокаторы, и антагонисты альдостерона, а часть и иАПФ, но не достигли состояния компенсации [25–31].

В исследовании ALPINE назначение кандесартана больным с АГ в сравнении с терапией β -адреноблокатором ателнололом было метаболически нейтральным и достоверно реже приводило к возникновению метаболического синдрома и СД. В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании HJ-CREATE с участием 2049 пациентов в 14 центрах по всей Японии с острым коронарным синдромом (35,3%) и первичным ИМ (38,0%) слепым методом оценивали конечные точки, включающие коронарную реваскуляризацию и впервые возникший СД. В группе кандесартана частота развития впервые возникшего СД была ниже на 63% ($p=0,027$) по сравнению с частотой в группе, получающей стандартную терапию [32, 33].

В исследовании С.Н. Бибик и соавт. пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й ($n=26$) получали телмисартан (80 мг 1 р./сут), во 2-й ($n=26$) – кандесартан (16 мг 1 р./сут). Оба режима лечения были связаны со значительным снижением уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности по сравнению с базовыми показателями. 24-недельная терапия с использованием телмисартана (60%, $p<0,01$) и, в меньшей степени, кандесартана приводила к увеличению секреции адипонектина. При этом содержание лептина повышалось при применении кандесартана ($p<0,05$) и снижалось при применении телмисартана. Только у пациентов из 1-й группы наблюдалось значительное снижение уровня глю-



- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша

*Гиларевский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее // Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹ Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273

² Manca G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension // AJC. – 1999. – №84. – P. 285

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах

козы ($p < 0,05$) и гликозилированного гемоглобина ($p < 0,05$) натошак [34].

В рандомизированном двойном слепом исследовании SMART приняли участие 269 пациентов с протеинурией. Пациенты после 7 нед. терапии кандесартаном 16 мг/сут были рандомизированы на 3 группы, получавшие 16, 64 или 128 мг/сут кандесартана в течение 30 нед. Результаты показали, что средняя разница протеинурии была -16% у пациентов, получавших 64 мг/сут кандесартана, и -33% у лиц, получавших 128 мг/сут кандесартана, по сравнению с пациентами, получавшими кандесартан в дозе 16 мг/сут. Снижение АД не отличалось во всех трех группах лечения. Результаты исследования показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающую максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающуюся сравнительно безопасной [35].

Необходимо отметить также, что эффективность БРА в снижении микроальбуминурии не зависит от полиморфизма ренин-ангиотензинового гена. Как и для ингибиторов АПФ, БРА свойственно внутригрупповое разнообразие, в первую очередь связанное с липофильностью/водорастворимостью и степенью выведения препарата почками. По мере прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) доза сартанов с почечным выведением (кандесартан) и двойным выведением (ирбесартан, валсартан) уменьшается. Только доза телмисартана, на 98% выводящегося печенью, и эпросартана (75%) не корректируется в зависимости от стадии ХБП.

Заключение

С появлением блокаторов рецепторов АТ II, в частности кандесартана, клиницисты смогли предложить своим пациентам достаточно современную, с точки зрения патофизиологических механизмов, и надежную при ежедневном практическом применении терапию не только АГ, но и ХСН, метаболического синдрома, ишемической болезни сердца, нефропатии и, в особенности, состояний, сочетающих эти заболевания.

Эффективность и высокий профиль безопасности воспроизведенного препарата Гипосарт (кандесартан) представляются совокупностью гемодинамических, нейрогормональных и метаболических эффектов, обеспечивающих положительный прогноз и достоверную органопroteкцию у пациентов с АГ и ХСН.

Соединяя в себе хорошую переносимость, простоту использования и отсутствие выраженных побочных эффектов, Гипосарт может считаться препаратом первого выбора для лечения пациентов с АГ и ХСН, а выгодная цена делает появление этого препарата социально и экономически значимым событием на отечественном фармацевтическом рынке.

Литература

1. Шальнова С.А. Мониторинг показателей сердечно-сосудистого здоровья населения России. Значение для практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. № 6. С. 83–87 [Shal'nova S.A. Monitoring pokazatelej serdechno-sosudistogo zdorov'ja naselenija Rossii. Znachenie dlja praktiki // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2010. № 6. S. 83–87 (in Russian)].
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Бойцов С.А. Лечение гипертонии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? // Лечащий врач. 2016. № 7. С. 17–23 [Shal'nova S.A., Deev A.D., Balanova Ju.A., Zhernakova Ju.V., Konradi A.O., Bojcov S.A. Lechenie gipertonii u pacientov vysokogo riska. Monoterapija ili kombinacija? // Lechashij vrach. 2016. № 7. S. 17–23 (in Russian)].

3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial Hypertension // European Heart Journal of Hypertension. 2013. Vol. 31 (7). P. 1281–1357.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертонии: Клинические рекомендации // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26 [Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii: Klinicheskie rekomendacii // Sistemye gipertenzii. 2010. № 3. S. 5–26] (in Russian)].
5. Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Максимов М.Л. Нефропротекция у больных с метаболическим синдромом: подходы к назначению антигипертензивных препаратов // Системные гипертензии. 2016. Т. 13. № 2. С. 77–83 [Ostroumova O.D., Zyкова A.A., Maksimov M.L. Nefroprotekcija u bol'nyh s metabolicheskim sindromom: podhody k naznacheniju antigipertenzivnyh preparatov // Sistemye gipertenzii. 2016. T. 13. № 2. S. 77–83 (in Russian)].
6. Клиническая фармакология: Национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с. [Klinicheskaja farmakologija: Nacional'noe rukovodstvo / pod red. Ju.B. Belousova, V.G. Kukes a i dr. M.: GJeOTAR-Media, 2014. 976 s. (in Russian)].
7. Максимов М.Л. Клинико-фармакологические подходы к регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертонией и хронической болезнью почек: Дисс. ... докт. мед. наук / Московская медицинская академия. М., 2011 [Maksimov M.L. Kliniko-farmakologicheskie podhody k reguljacii aktivnosti renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i hronicheskoj bolezni'ju почек: Diss. ... dokt. med. nauk / Moskovskaja medicinskaja akademija. M., 2011 (in Russian)].
8. Griendling K.K., Murphy T.J., Alexander R.W. Molecular biology of the renin-angiotensin system // Circulation. 1993. Vol. 87. P. 1816–1828.
9. Unger T. Blood pressure lowering and renin-angiotensin system blockade // J Hypertens. 2003. Vol. 21(6). P. 3–7.
10. Perazella M.A., Setaro J.F. Renin-angiotensinaldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders // J NuclCardiol. 2003. Vol. 10. P. 184–194.
11. Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease // Pharmacol Rev. 2007. Vol. 59. P. 251–287.
12. Gasparo M., Catt K.J., Inagami T. et al. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors // Pharmacol Rev. 2000. Vol. 52. P. 415–472.
13. Goodfriend T.L. Angiotensins: actions and receptors // Hypertension. 2000. P. 11–13.
14. Кукес В.Г. и др. Клиническая фармакология: Учебник / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1024 с. [Kukes V.G. i dr. Klinicheskaja farmakologija: Uchebnik / pod red. V.G. Kukes a, D.A. Sycheva. M.: GJeOTAR-Media, 2015. 1024 s. (in Russian)].
15. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. 11-е изд., перераб., доп. и испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Harkevich D.A. Farmakologija: Uchebnik. 11-e izd., pererab., dop. i ispr. M.: GJeOTAR-Media, 2015 (in Russian)].
16. Атрошенко Е.С., Козловский В.И. Хроническая сердечная недостаточность. Минск: Белпринт, 2002 [Atroshechenko E.S., Kozlovskij V.I. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. Minsk: Belprint, 2002] (in Russian)].
17. Espiner E.A., Nicholls M.G. The Renin-Angiotensin system (ed. by J.J.S. Robertson and M.G. Nicholls). London: Gower Medical Publishing, 1993. P. 33.1–33.24.
18. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности. М., 1997 [Sidorenko B.A., Preobrazhenskij D.V. Lechenie i profilaktika hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. M., 1997 (in Russian)].
19. Weber K.N., Villarreal D. Heart failure: A salt-sensitive disorder. Columbia Missouri (USA), 1997.
20. Packer M., Cohn J.N. (eds) Consensus recommendations for the management of chronic heart failure // Amer. J. Cardiol. 1999. Vol. 83 (2A). P. 1A–8A.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения кандесартан (Гипосарт) <http://grls.rosminzdrav.ru> [Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija kandesartan (Giposart)]. <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian)].
22. Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S. et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan // Vascular Health and Risk Management. 2010. Vol. 6. P. 113–133.
23. Халимов Ю.Ш., Кадин С.В. Телмисартан и новые перспективы контроля артериального давления и нефропротекции у больных сахарным диабетом // Эффективная фармакотерапия. 2009. № 8. С. 6–11 [Halimov Ju.Sh., Kadin S.V. Telmisartan i novye perspektivy kontrolja arterial'nogo davlenija i nefroprotekcii u bol'nyh saharnym diabetom // Jeffektivnaja farmakoterapija. 2009. № 8. S. 6–11 (in Russian)].
24. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J., Artinian N.T. 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 // Circulation. 2011. Vol. 123. P. 2434–2506.
25. Леонова М.В. Новые и перспективные лекарственные препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему // PMЖ. 2013. № 17. С. 886 [Leonova M.V. Novye i perspektivnye lekarstvennye preparaty, blokirujushhie renin-angiotenzin-al'dosteronovuju sistemu // RMJ. 2013. № 17. S. 886 (in Russian)].
26. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. 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. Vol. 362(9386). P. 777–781.
27. Yancy C.W. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure // Circulation. 2013. Vol. 128. P. e240–e327.
28. Massie B.M. et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction // New England Journal of Medicine. 2008. Vol. 359. P. 2456–2467.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>