

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)

А.А. Свистунов, М.А. Осадчук,

Д.В. Балашов, М.М. Осадчук

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К
НАЗНАЧЕНИЮ САРТАНОВ
ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
И АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕЙ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Москва 2017

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования Первый Московский
государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

**А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Д.В.
Балашов, М.М. Осадчук**

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К
НАЗНАЧЕНИЮ САРТАНОВ
ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И
АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ**
Учебное пособие

Рекомендовано ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.
Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) для
последипломного образования врачей по специальности 14.01.05
«Кардиология», 14.01.04 –«Внутренние болезни»

Москва

Издательство РАМН

2017

**ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский университет)**

Рецензенты:

Козлова И.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Бабаева А.Р. - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии факультетов ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Свиштунов А.А.

Дифференцированный подход к назначению сартанов при артериальной гипертензии и ассоциированных с ней заболеваниях /А.А. Свиштунов, М.А. Осадчук, Д.В. Балашов, М.М. Осадчук. М.: Издательство РАМН, 2017. 72 с

В учебном пособии дана характеристика основных представителей блокаторов рецепторов АТ II. Подробно представлена клиническая фармакология сартанов. На основании полученных данных определены оптимальные подходы к назначению отдельных представителей сартанов при артериальной гипертензии и ассоциированных с ней заболеваний (сахарный диабет, заболевания сердца и сосудов, почек и т.д.). Приведены данные рандомизированных плацебо контролируемых исследований по эффективности их применения в условиях монотерапии и в комбинации с другими представителями антигипертензивных препаратов и статинами.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	7
ГЛАВА 1. Патогенез артериальной гипертензии и ассоциированных с ней заболеваний.	9
ГЛАВА 2. Приоритетность назначения блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) при АГ.	15
ГЛАВА 3. Особенности механизма действия БРА	23
ГЛАВА 4. Характеристика существующих БРА	34
Литература	67

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АТ - ангиотензиновые рецепторы

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КДД – конечное диастолическое давление

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МО – минутный объем крови

МС – метаболический синдром

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПД – пульсовое давление

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАС - ретикуло-эндотелиальная система

САД – систолическое артериальное давление

САС – симпатoadреналовая система

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР –серечно-сосудистый риск

ССС –серечно-сосудистая система

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

AUC - площадь под кривой «концентрация-время»

C_{max} - максимальная концентрация в сыворотке крови

FDA - Food and Drug Administration, - агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США

NF-κB - транскрипционный фактор

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важнейших проблем современной клинической медицины. Она является основным фактором роста сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По данным различных статистик частота ее встречаемости находится в диапазоне 30–45% в популяции, с резким возрастанием по мере старения [1-3]. Прослеживается тесная связь АД с развитием ряда сердечно-сосудистых заболеваний (инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности), периферического поражения артерий, сахарного диабета (СД) и патологии почек [4]. При этом следует отметить, что рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с АГ значительно возрастает при наличии метаболического синдрома (МС) [5].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что более 90% населения, в течение жизни имеют повышенный риск развития АГ из-за малоподвижного образа жизни, ожирения, неправильных пищевых привычек [6]. АГ приводит к преждевременной смерти у 13.5% населения планеты, и у 6% - к инвалидности. У 50% больных с АГ отмечается снижение толерантности к глюкозе или гиперинсулинемия [7]. Ее ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), определяет около 30% всех смертей в мире за счет ишемической болезни сердца (ИБС) и нарушения мозгового кровообращения и 75% случаев смерти вследствие всех заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) [8].

Частое сочетание АГ с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) значительно повышает риск фатального исхода заболевания из за сердечно-сосудистых и почечных осложнений, что выводит эту проблему на государственный уровень [12]. При данной комбинации вышеуказанная патология занимает третье место в качестве главной причины инвалидности и глобального сердечно-сосудистого риска (ССР) [10,11]. Общность основных этиопатогенетических механизмов при АГ и СД 2 типа, связанных

с системной реакцией сосудистого русла, способствует поражению внутренних органов, с акцентом развития ССЗ и патологии почек [9; 12].

Достижение целевого артериального давления (АД) у больных с АГ является ключевым требованием, дающим возможность снизить заболеваемость и смертность от ассоциированной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и почек. [1,2]. Несмотря на эффективность имеющихся в настоящее время антигипертензивных препаратов, АГ по-прежнему, неадекватно контролируется почти у половины больных с данной патологией. Темпы ее управления и до настоящего времени остаются неудовлетворительными, особенно в странах со средним и низким уровнем доходов [13]. Вместе с тем достижение целевого артериального АД приводит к уменьшению макро - и микрососудистых осложнений, и увеличению продолжительности жизни больного. Так, в ходе клинических исследований было продемонстрировано, что снижение систолического АД (САД) всего на 9-11 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) на 2-9 мм рт. ст. может уменьшить риск ССЗ на 34%-69% и микрососудистых осложнений на 26%-46% в течение всего 2-5 лет [14].

ГЛАВА 1. Патогенез артериальной гипертензии и ассоциированных с ней заболеваний.

В норме при повышении сердечного выброса снижается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) за счет уменьшения тонуса артерий мышечного типа. Наоборот, уменьшение сердечного выброса сопровождается некоторым возрастанием ОПСС, что препятствует критическому снижению АД. При повышении АД за счет возрастания ОПСС увеличивается натрийурез и диурез и уменьшается объем циркулирующей крови (ОЦК), что в физиологических условиях влечет за собой восстановление оптимального уровня АД (рис. 1).

В манифестации АГ задействованы три важных патогенетических звена: увеличение минутного объема (МО) крови, повышение ОПСС и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). До начала 90-х годов XX века основным предиктором сердечно-сосудистых осложнений считалась величина ДАД и эффективность гипотензивной терапии оценивалась по этому показателю. К концу 90-х годов было установлено, что уровень САД в большей степени коррелирует с вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Накопление научных фактов происходит очень быстро, и уже на рубеже XX–XXI веков было показано, что еще большей прогностической значимостью обладает величина пульсового давления (ПД). В самом начале нового столетия стали появляться работы, демонстрирующие очень высокую прогностическую значимость величины ПД в аорте.

Артериальная жесткость при физиологическом процессе старения



Рис.1. Ремоделирование артерий и его последствия при физиологическом процессе старения [15]

Эндотелиальной дисфункции в настоящее время придается особое значение в формировании ряда распространенных заболеваний ССС, атеросклероза, АГ, ИБС и СД. Данное патологическое состояние приводит к системной гипертрофии сосудистой стенки, возникающей, прежде всего, в результате активации местной тканевой ретикуло-эндотелиальной системы (РАС). Ангиотензин II, образующийся в избыточном количестве в эндотелии сосудов, воздействуя на ангиотензиновые рецепторы AT₂, что

сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток и повреждением внутренней мембраны. В результате вышеуказанных патологических процессов стенка артериол утолщается, просвет средних и мелких сосудов сужается, и они теряют способность к расширению. Эти изменения сопровождаются стабилизацией АД на высоком уровне. Вследствие повышения жесткости сосудистой стенки происходит снижение демпфирующей функции крупных артерий и преждевременное возвращение отраженной волны. Сочетание этих патологических феноменов способствует повышению САД и одновременному снижению ДАД и, соответственно, увеличению ПД. Так, популяционные исследования показали, что уровень ДАД перестает увеличиваться примерно с 55-летнего возраста, тогда как САД продолжает неуклонно возрастать [16].

У значительной части больных с АГ большое значение в становлении и прогрессировании патологического процесса приобретает избыточная масса тела и ожирение и ассоциированные с ними нарушения жирового, углеводного и инсулинового обменов. При этом адипоциты существенно изменяют метаболизм, теряя способность оптимально на обычные физиологические стимулы, ассоциированные с действием катехоламинов, ангиотензина, инсулина, симпатической нервной системы. В связи с этим у больных, страдающих ожирением, закономерно повышается активность симпатoadреналовой системы (САС), РААС, наблюдается гиперальдостеронизм, гипертрофируется кора надпочечников. Гиперинсулинемия при висцеральном ожирении сопровождается: повышением активности САС; активацией РААС и задержкой Na^+ и воды в организме; стимуляцией развития гипертрофии сосудистой стенки (табл. 1)

Таблица 1

**Роль РААС в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы
и почек (Косарев В.В. Бабанов С.А. 2012)**

<i>Факторы риска</i>	<i>Пути реализации факторов риска</i>
Эндотелиальная дисфункция	синтез эндотелина, вазомоторная дисфункция, экспрессия молекул адгезии в эндотелиальных клетках, экспрессия рецепторов окисленных ЛПНП
Сосудистое ремоделирование и атеросклероз	окисление ЛПНП, захват окисленных ЛПНП, активность НАДН/НАДФН-оксидазы, воспаление, выработка тромбоксана в эндотелиоцитах, толщина комплекса интима-медиа
Агрегация тромбоцитов и тромбообразование	повышение активации тромбоцитов, изменение формы тромбоцитов, синтез PAI-1, коагуляция через тканевые факторы и фактор YII
Ремоделирование сердца	увеличение массы миокарда левого желудочка, фиброз миокарда, повышенный синтез коллагена, коронарная вазоконстрикция
Аритмогенез	дисперсия QT
Поражение почек	вазоконстрикция, реабсорбция натрия, экскреция калия, протеинурия, окислительный стресс, воспаление, диффузное утолщение базальной мембраны
Трофические эффекты	гипертрофия кардиомиоцитов, миграция, пролиферация и гипертрофия гладких миоцитов сосудистой стенки, стимуляция протоонкогенов, продукция факторов роста, синтез протеинов экстрацеллюлярного матрикса продукция металлопротеиназ

Поражение сердца при эссенциальной АГ сопровождается гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) прежде всего за счет увеличения постнагрузки; развитием хронической сердечной

недостаточности (левожелудочковой или бивентрикулярной) при наличии систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ; клиническими и инструментальными признаками атеросклероза коронарных артерий; высоким риском внезапной сердечной смерти. В ряде случаев для обозначения подобных изменений, являющихся следствием АГ, используют термин “гипертоническое сердце”.

Величина мышечной массы ЛЖ при длительном течении АГ увеличивается за счет развития фиброза в сердечной мышце. Подобные изменения приводят к нарушению диастолической функции ЛЖ со снижением его эластичности во время диастолы и перераспределением диастолического потока крови в сторону большего объема предсердного выброса. Это приводит к умеренному повышению конечного диастолического давления (КДД) и давлению наполнения ЛЖ, что нередко сопровождается дилатацией левого предсердия (ЛП). При длительном течении АГ отмечается уменьшение сократимости миокарда ЛЖ, что может явиться причиной развития и систолической дисфункции. Манифестация клинических признаков дилатации ЛЖ сопровождается эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) манифестирует в более поздние стадии болезни, преимущественно по левожелудочковому или бивентрикулярному типу.

При АГ нарушения функции и структуры почек играют большую роль в патогенезе данного патологического процесса. Ранние стадии заболевания характеризуются активацией почечно-надпочечниковой РААС и угнетением депрессорных систем почек, что сопровождается стабилизацией на высоких цифрах АД. На более поздних стадиях заболевания патологический процесс затрагивает средние и мелкие артерии почек. Это приводит к утолщению и сужению просвета отводящей и приводящей артериол клубочков. Следствием данных патогенетических механизмов является развитие в них дегенеративных изменений и микротромбозов. В результате часть нефронов перестает функционировать, они заустевают, атрофируются и замещаются

соединительной тканью. В результате прогрессирования нефросклероза формируется первично сморщенная почка; прогрессивно снижается функция почек и развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН).

АГ сопровождается поражением головного мозга, связанное с развитием атеросклероза артерий головного мозга. Патологический процесс характеризуется гипертрофией мышечной оболочки, утолщением и фиброзом интимы, повреждением эндотелиального слоя, повышением ригидности артерий и потерей их способности к расширению. Подобные изменения коррелируют с распространенностью атеросклеротического процесса, затрагивающего крупные интра- и экстрацеребральные артерии. В результате развиваются: гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия; тромбозы церебральных артерий с развитием ишемических инсультов; разрывы артериальных сосудов с кровоизлиянием в ткань мозга и оболочки головного мозга (геморрагические инсульты).

Таким образом, характеристика АГ складывается из оценки трех параметров: характера и выраженности повышения АД; поражения органов-мишеней; наличия неблагоприятных факторов риска АГ.

Цель терапии артериальной гипертензии – максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и увеличение продолжительности жизни. Это достигается путем:

- 1) снижения артериального давления до целевого уровня;
- 2) коррекции всех модифицируемых факторов риска;
- 3) защиты органов-мишеней;
- 4) лечения ассоциированных и сопутствующих заболеваний.

ГЛАВА 2. Приоритетность назначения блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) при АГ.

РААС играет наиболее важную роль в патофизиологии АГ и тесно связана с кардио - и цереброваскулярными событиями, и хроническими заболеваниями почек. Ей отводится центральную роль в патофизиологии АГ, сердечно-сосудистой патологии и болезни почек [17,18]. РААС способствует увеличению объема крови и АД, что приводит к изменению функции эндотелия, сосудистой реактивности, фиброзу тканей, ремоделированию, оксидативному стрессу и воспалению, которые могут предрасполагать к развитию ССЗ. [19].

Селективное ингибирование ангиотензина II на AT₁ - рецепторах, блокирует системные эффекты РААС, в том числе вазоконстрикцию, стимуляцию синтеза альдостерона и почечного поглощения натрия. Блокада AT₁ - рецепторов приводит к увеличению активности ангиотензина II через AT₂ рецепторы, что сопровождается вазодилатацией и натрийурезом посредством влияния на продукцию брадикинина, оксида азота, простагландинов и циклического гуанозинмонофосфата. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) действуют только AT₁-рецепторы при сохранении способности циркулирующего ангиотензина II взаимодействовать с AT₂-рецепторами, что способствует дополнительным органопротективным эффектам (табл. 2)

Таблица 2.

Некоторые фармакологические особенности сартанов (адаптировано из Kaplan NM, Victor RG, 2010)

Препарат *	Период полу-выведения, ч	Активный метаболит	Влияние приема пищи на абсорбцию	Путь выведения	Дополнительные свойства
Азисартан	11	–	–	Почки –	–

				42%, печень – 55%	
Валсартан	9	–	Да -40%	Почки – 30%, печень – 70%	–
Ирбесартан	11-15	–	–	Почки – 20%, печень – 80%	Слабый агонист PPAR γ - рецептора**
Кандесартан	3-11	Да	–	Почки – 60%, печень – 40%	–
Лозартан	2 (6-9)	Да	Да -10%	Почки – 60%, печень – 40%	Урикозурические
Олмесартан	13	Да	–	Почки – 10%, печень - 90%	–
Телмисартан	24	–	Да, -6%– 20%	Почки – 2%, печень – 98%	Агонист PPAR γ - рецептора**
Эпросартан	5-7	–	–	Почки – 30%, печень – 70%	Симпатолитик

Примечания: * – для всех сартанов имеются фиксированные комбинации с тиазидовыми /тиазидоподобными диуретиками; ** – влияние на пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор- γ более сильное у телмисартана, менее выражено у ирбесартана – обеспечивает дополнительные благоприятные.

Таким образом, селективная блокада АТ₁ рецепторов БРА может способствовать дополнительной кардиоваскулярной защите [20]. Кроме того блокада АТ₁ рецепторов уменьшает отрицательное влияние на сердечную деятельность, путем ингибирования сосудистого оксидативного стресса, воспаления и ремоделирования, тем самым снижая эндотелиальную дисфункцию. Ингибирование активности РААС, уменьшает сосудистое воспаление, предотвращая развитие атеросклероза, тем самым нивелируя риск значимых сердечно-сосудистых осложнений. Отмечено наличие антиаритмических свойств у БРА за счет улучшения внутрисердечной гемодинамики, уменьшения полости сердца и гипертрофии левого желудочка, снижения уровня симпатической активности, стабилизирующего влияния на кардиомиоциты и снижения повышенной эктопической активности миокарда. Кроме того, в механизме действия БРА заложен высокий профиль безопасности данной группы препаратов. Блокируя продукцию ангиотензина II на уровне рецепторов, БРА исключают возможность накопления брадикинина и появления связанного с ним кашля, что часто встречается при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Немаловажным является и отсутствие у БРА «эффекта ускользания» гипотензивного действия, связанного с альтернативными путями синтеза АТ₂ (химазы и катепсин G), что часто встречается при блокаде рецепторов АПФ. БРА полностью нивелируют действие ангиотензина II на последнем этапе, выключая соответствующие рецепторы, что обеспечивает предсказуемый контроль АД в течение многих лет.

Таким образом, анализируя данные литературы, можно прийти к выводу, что при наличии АГ на фоне ССЗ, РААС играет решающую роль в связи с чем БРА должны быть препаратами выбора. Данный класс лекарственных средств в течение первого десятилетия XXI века вышел на лидирующую позицию в конкурентной борьбе с остальными группами

медикаментов, обладающих гипотензивным эффектом, а продажи сартанов за последние несколько лет увеличились в десятки раз. [21,22].

Несмотря на единодушное мнение, об определенных преимуществах тех или иных гипотензивных препаратов в терапии АГ, не прекращаются работы по синтезу новых, обладающих, наряду с гипотензивными, иными механизмами действия и в связи с этим способными одновременно воздействовать и на другие клинические проявления патологии, ассоциированной с АГ. В связи с этим FDA (Food and Drug Administration, - агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США) высказывает мнение, что отдельные препараты, и, возможно, классы препаратов, могут иметь различия в воздействии на другие важные патогенетические механизмы, предположительно, из-за других фармакологических эффектов кроме снижения АД [23]. Согласно данным FDA, эти другие свойства антигипертензивных средств (например, при наличии сердечной недостаточности или диабетической нефропатии) будут иметь решающее значение для принятия решения, в приоритетном выборе гипотензивных препаратов [23] .

Воздействие на AT₁ рецепторы блокаторов БРА может быть прослежена от пионерской работы ученых фармацевтической компании Такеда, которые описали ряд бензилимидазолиновых соединений, которые ингибируют способность ангиотензина II стимулировать сокращение сосудов и повышать АД [24]. Используя стратегию моделирования на основе оригинальных соединений ученые компании Такеда, синтезировали лозартан - первый БРА для клинического лечения АГ. [25,26]. FDA одобрила применение лозартана в 1995 году. В дальнейшем в клиническую практику были приняты еще 6 БРА. В 2002 году на рынок вышел олмесартан медоксомил.

Спустя 15 лет после клинического внедрения лозартана, FDA рекомендовало к использованию в клинической практике азилосартан медоксомил , то есть 8-й по счету БРА для лечения АГ [26] . Данный

препарат был также одобрен для использования в Европе при АГ и в Японии [27,28].

Таким образом. В настоящее время 7 представителей БРА одобрены FDA для лечения АГ: кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лозартан, олмесартана, телмисартан и валсартан.

По химической структуре сартаны подразделяют на:

- 1) бифениловый тетразол (лозартан, ирбесартан, кандесартан);
- 2) небифениловый нететразол (эпросартан);
- 3) небифениловое производное тетразола (телмисартан)
- 4) негетероциклическое соединение (вальсартан).

В зависимости от наличия активного метаболита выделяют:

- 1) пролекарства (лозартан, кандесартан);
- 2) активные лекарственные вещества (вальсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан);

В зависимости от типа антагонизма с ангиотензином II делят на:

- 1) конкурентные антагонисты (лозартан, эпросартан);
 - 2) неконкурентные (вальсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан)
- (табл.3 и 4).

Таблица 3

Сравнительная характеристика блокаторов ангиотензиновых рецепторов

Лекарственное средство	Биодоступность, %	Активные метаболиты	T _{макс} , ч	T _{1/2}	Суточная доза, мг
Лозартан	33	ЕХР 3174	1-2	6-9	25-100
Кандесартан	42	CV 22974	3-4	9	8-32
Ирбесартан	70	Нет	1,5-2	11-15	150-300
Вальсартан	25	Нет	2-4	6-9	80-320
Телмисартан	50	Нет	0,5-2	24	20-80
Эпросартан	13	Нет	5-9	5-9	600

Согласно последним международным рекомендациям назначению БРА следует отдавать предпочтение у пациентов с коморбидными состояниями, при наличии микроальбуминурии, почечной дисфункции, хронической болезни почек (ХБП), метаболического синдрома (МС), СД, атеросклероза, стабильной стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), фибрилляции предсердий (ФП), а также хронической сердечной недостаточности (ХСН). Заслуживают внимание дополнительные эффекты сартанов, позволяющие улучшить или предотвратить течение ряда острых и хронических заболеваний легких (грипп, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких) [29]. Вместе с тем следует помнить и об абсолютных противопоказаниях к назначению БРА. К ним следует отнести беременность, гиперкалиемию и двусторонний стеноз почечных артерий.

Таким образом, низкая приверженность к антигипертензивной терапии является одним из наиболее важных факторов неудовлетворительного контроля за уровнем АД. Виной тому нередко сложные схемы медикаментозного лечения, плохая переносимость и частая замена препаратов из-за недостаточного контроля за уровнем АД и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Важную роль в повышении приверженности и, следовательно, к уменьшению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий играет наличие фиксированных доз среди антигипертензивных препаратов. С этих позиций БРА являются теми препаратами, прием которых связан с более высоким уровнем приверженности и эффективности проводимой терапии.

Таблица 4.

Сравнение фармакологических и фармакокинетических характеристик сартанов

Препараты	Связь с рецепторами	Селективность к АТ1-рецепторам против АТ2-рецепторов	Степень ингибирования прессорного эффекта АТ II	Биодоступность (%)	Период полувыведения (T _{1/2} , ч)
Лозартан	Конкурентная	1 000	25–40%	33	2-6 для

					EXP3174
Валсартан	Неконкурентная	20 000	30%	35	6–10
Ирбесартан	Неконкурентная	8 500	40%	60–80	11–15
Кандесартан	Неконкурентная	10 000	–	15	9
Телмисартан	Неконкурентная	3 000	40%	42–58	24
Эпросартан	Конкурентная	1 000	30%	13	5–9
Олмесартан	Неконкурентная	12 500	61%	26	13
Примечание. По ссылкам 2, 3.					

Сила связывания (аффинность) с АТ1-рецепторами -- важная характеристика сартанов как препаратов рецепторного действия. Сила связывания обеспечивает прочность взаимодействия с рецепторами и скорость диссоциации этого комплекса, что коррелирует с длительностью действия препарата. По степени аффинности к рецепторам валсартан занимает среднее положение, превосходя лозартан почти в 5 раз: кандесартан > олмесартан > телмисартан > валсартан > ирбесартан > лозартан

Это дает основание высказать мнение о важной роли БРА в терапии АГ. Если для всех БРА характерен, по существу, одинаковый гипотензивный эффект, то при наличии ассоциированных с АГ заболеваний, остро встает вопрос о необходимости дифференцированного подхода к их назначению в зависимости от наличия той или иной сопутствующей патологии [30]. Поэтому появление БРА расширило терапевтические возможности контроля за течением ССЗ. Внедрение в практику здравоохранения сартанов, по существу, создало базу для персонализированной терапии, особенно для пациентов, которые не переносят ИАПФ. При этом сартаны продемонстрировали превосходную эффективность в терапии АГ, отсутствие метаболического влияния, и способности накапливать брадикинин. Данные препараты способны активировать рецепторы ангиотензина II типа 2 (B2), которые вызывают расширение мелких сосудов, что приводит к дополнительной протекции сосудов сердца и почек.

Все сартаны (бифениловые, небифениловые и негетероциклические) характеризуются высокой степенью аффинитета к ангиотензиновым рецепторам, превышающую таковую у ангиотензина II в тысячи раз. Поэтому высокая эффективность и безопасность этого класса лекарств обусловлена как высоким сродством к ангиотензиновым рецепторам, так и

полной блокадой РААС особенно на ранних стадиях развития АГ. У пациентов, принимающих сартаны, достаточно редко наблюдается возникновение отеков, эректильной дисфункции и андрогенного дефицита, а частота развития острых аллергозов, анафилактических реакций и сухого кашля на фоне приема сартанов близка к нулю. Эти бесспорные преимущества можно объяснить вазодилатационным терапевтическим эффектом сартанов, который подобен такому же эффекту ИАПФ (брадикинин-потенцирующий фактор), но его реализация происходит без прекращения физиологического распада (то есть без накопления) брадикинина. Сартаны крайне редко вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции, обладают метаболическим нейтралитетом, не приводят к развитию гиперкалиемии.

Однако при безоговорочном лидерстве сартанов в вопросах безопасности гипотензивной и органопротективной терапии сводить показания к их применению до непереносимости ИАПФ сегодня весьма некорректно. Так, проведенный мета-анализ. Bangalore S, et al. [116], охватывающий результаты 37 клинических исследований с участием 150 000 больных продемонстрировал, что БРА не уменьшают риск ИМ и смертности по сравнению с плацебо. Вместе с тем сартаны значительно снижают риск развития инсульта, ХСН и вероятность манифестации СД.

В другом мета-анализе, проанализированы данные по терапии пациентов высокого риска без сердечной недостаточности ИАПФ и БРА (26 испытаний, 108 233 больных) [117,118]. Полученные данные свидетельствуют о том, что ИАПФ снижали риск сердечно-сосудистой смертности, ИМ и инсульта в статистически значимых параметрах, на 14,9 % , в то время как этот эффект у БРА составлял 7 %.

ГЛАВА 3. Особенности механизма действия БРА

Механизм действия антагонистов рецепторов АТ II ассоциирован с воздействием на основные нейрогуморальные звенья регуляции сосудистого тонуса – РААС и САС. Лекарственные препараты этой группы вызывают блокаду АТ II, опосредуемые через АТ₁-рецепторы сосудов и надпочечников, такие как артериальная вазоконстрикция, задержка натрия и воды, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда. Кроме того, антагонисты рецепторов АТ II взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что приводит к значительному уменьшению высвобождения норадреналина в синаптическую щель и тем самым - предотвращению симпатической вазоконстрикции. Использование антагонистов рецепторов АТ II сопровождается системной вазодилатацией и снижением общего периферического сосудистого сопротивления без увеличения числа сердечных сокращений, натрийуретическим и диуретическим эффектами. Вместе с тем, антагонисты рецепторов АТ II обладают способностью оказывать антипролиферативное действие, прежде всего в ССС. Важным является отсутствие у этой группы препаратов влияния на уровень брадикинина – мощного фактора, воздействующего на почечную микроциркуляцию. Накопление брадикинина в результате действия ИАПФ приводит к более выраженному снижению тонуса выносящих почечных артериол, что сопровождается снижением интрагломерулярного давления, фильтрационной фракции и скорости клубочковой фильтрации.

Нефропротекция сартанов, обусловлена прицельной дилатацией сосудов, стойко спазмированных при АГ и диабетической нефропатии, Сартаны восстанавливают отток выносящих артериол почечного клубочка,

способствуют разрешению внутривенной гипертензии и нормализации функции почек. При назначении БРА скорость клубочковой фильтрации, реально отражающая состояние почечной функции, довольно быстро увеличивается и столь же быстро уменьшается при их отмене. Однако это свойство препарата редко принимается во внимание практическими врачами. В связи с этим процент больных, которым сартаны назначены из соображений нефропротекции, до сих пор крайне мал.

Сартаны играют важную роль в протекции головного мозга при АГ, непосредственно воздействуя на ангиотензиновые АТ-рецепторы в нейронах и эндотелии мозговых сосудов, повышая когнитивные функции у пожилых пациентов [31]. Это обеспечивает постоянство тонуса крупных церебральных сосудов и защищает их от перепадов давления в мелких дистальных резистивных сосудах (аневризмы Шарко–Бушара), разрыв и диапедезные кровотечения из которых являются морфологическим субстратом геморрагического инсульта, прогноз после которого несравним по тяжести с исходами ишемического инсульта.

В последние годы накоплено много данных экспериментального и клинического характера, отражающих церебропротективное действие антагонистов рецепторов к ангиотензину II. Защитный эффект сартанов ассоциирован с локальным воздействием РААС мозга и обусловлен блокадой АТ₁-рецепторов, а также протективной ролью АТ₂-рецепторов. Это приводит к уменьшению процессов воспаления в сосудистой стенке и апоптоза нейронов в ишемизированной ткани мозга, улучшению мозгового кровотока за счет нормализации ауторегуляции, ремоделирования церебральных сосудов и функции паренхимы мозга (нейроны, астроциты, нейроглия) [32,33].

Говоря об инсульте в целом и кардиоэмболическом инсульте, в частности, следует отметить, что сартаны способны предотвращать первый и последующие эпизоды фибрилляции предсердий (ФП), в том числе у пациентов, принимающих антиаритмические препараты. Антиаритмический

эффект сартанов отмечен у пациентов как с персистирующей, так и с пароксизмальной формой ФП, наиболее опасной в отношении фатальных тромботических событий [34].

Так, проведенное в Японии мультицентровое проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование по применению комбинации телмисартан/амлодипин на уровень АД и его изменчивость в течение суток у пациентов с АГ с пароксизмальной формой ФП, продемонстрировало достоверный эффект данной терапии не только в плане контроля за АД, но и в предупреждении пароксизмов ФП. Полученные результаты не зависели от длительности лечения. Достижение целевого давления коррелировало со снижением уровня мозгового натрийуретического пептида в вечернее время [34].

В другом рандомизированном исследовании по сравнительной эффективности телмисартана и нифедипина в профилактике возникновения ФП у больных с АГ, БРА продемонстрировал лучшие результаты чем антагонист кальция. В данное исследование было включено 149 пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП. Больные были рандомизированы на 2 группы на основе приема нифедипина или телмисартана. Число случаев рецидива ФП были сходными в обеих группах (нифедипин против телмисартана: 58,7% против 55,4%; $P = 0.742$), Однако частота развития стойких ФП в группе больных, получающих телмисартан, была меньше, чем в группе пациентов, находящихся на терапии нифедипином (5,4% против 16,0%; $P = 0,035$). Пациенты в группе телмисартана имели меньшие значения диаметра левого предсердий, индекса объема левого предсердия и массы левого желудочка. Эффекты телмисартана в предотвращении рецидивов ФП в пациентов с АГ с пароксизмальной формой ФП, после достижения целевого давления мало отличались от группы больных, получающих нифедипин, но телмисартан обладал более выраженными протективными свойствами в профилактике развития постоянной формы ФП [35].

Многочисленные исследования, проведенные в последние годы свидетельствуют о том, что БРА способны оказывать регулирующее влияние на углеводный и жировой обмен у больных АГ с коморбидной патологией. Так, у пациентов с СД 2-го типа на фоне приема сартанов отмечается уменьшение инсулинорезистентности за счет стимуляции ядерных PPAR-рецепторов клеток жировой и мышечной ткани, а также гепатоцитов. Более того, позитивный метаболический и гипогликемический эффекты сартанов в отдельных случаях сопоставимы с действием пероральных сахароснижающих препаратов [36,37].

Получены данные, свидетельствующие о том, что у пациентов, получающих сартаны в качестве антигипертензивного средства или в комплексной терапии ХСН, уменьшается частота новых случаев СД 2-го типа (исследования LIFE, VALUE, CHARM, SCOPE) [38]. Со стимуляцией PPAR-рецепторов связаны также гиполипидемические эффекты сартанов и появление аддитивности их эффектов с эффектами статинов. Доказано, что у пациентов с дислипидемией сартаны, назначенные дополнительно к статинам, снижают риск кардиоваскулярных событий почти вдвое (синергизм сартанов со статинами) [38,39].

В плацебо контролируемом исследовании в динамике у 159 больных с АГ с атеросклерозом сонных артерий изучена эффективность комбинации телмисартана с розувастатином. Базовое обследование включало сонографию сонных артерий, определение Т-хелперов и их соотношение (Th17/Treg), интерлейкина -1 (IL) β , IL-2, интерферона (ИФН)- γ , С - реактивного белка, моноцита эозинофилов белка. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии синергетического эффекта при комбинированной терапии телмисартана с розувастатином, проявляющимся в уменьшении воспалительных проявлений, ассоциированных с атеросклерозом [40].

АГ зачастую ассоциируется с инсулинорезистентностью, которая предрасполагает к развитию МС и/или СД. Блокада RAS /1R сигнализации

значительно улучшает течение МС [41]. Так, при применении олмесартана медоксомила и кандесартана значительно повышается чувствительность к инсулину у больных с АГ [42].

Прием сартанов уменьшает проявления ХСН, которая может быть связана с селективным подавлением РААС без воздействия на калликреин-кининовую и другие нейрогуморальные системы, играющие существенную роль в патогенезе данной патологии. Вместе с тем в литературе сформировалась точка зрения, что БРА в отношении кардиопротективных свойств не превосходят ИАПФ. Несмотря на это сартаны являются абсолютными лидерами среди всех гипотензивных препаратов в отношении своих церебро- и нефропротективных возможностей.

Подчеркивая важность применения сартанов при инсульте в целом и кардиоэмболическом инсульте в частности, следует отметить, что они способны оказывать антиаритмическое действие и предотвращать первый и последующие эпизоды ФП, в том числе у пациентов, принимающих антиаритмические препараты. Антиаритмический эффект сартанов отмечен у пациентов как с персистирующей, так и с пароксизмальной формой ФП, наиболее опасной в отношении фатальных тромботических событий [34,35].

Также одним из важнейших моментов при лечении АГ является профилактика цереброваскулярных осложнений. В этом отношении было установлено, что антагонисты АТ II снижают риск не только первого цереброваскулярного события [43], но и повторных инсультов [44, 45]. Данный положительный эффект препаратов этой группы может быть связан с несколькими механизмами:

регрессией гипертрофии миокарда левого желудочка;

предотвращением дилатации левого предсердия с профилактикой мерцательной тахиаритмии;

влиянием на функцию эндотелия и уровни биомаркеров высокого риска;

прямой нейропротекцией, опосредованной действием АТ II через АТ₂-рецепторы.

Таким образом блокаторы рецепторов ангиотензина II могут эффективно использоваться в качестве терапевтических и профилактических мероприятий в стратегии борьбы с сосудистыми осложнениями при АГ и СД [46,47] .

Известно, что многоцелевой эффект сартанов при АГ обусловлен избирательной блокадой ангиотензиновых рецепторов 1-го типа и стимуляцией ангиотензиновых рецепторов 2-го типа, потенциальная значимость которой пока в полной мере не определена. Вместе с тем уже сейчас доказано, что стимуляцией ангиотензиновых рецепторов 2-го типа посредством воздействия на миграцию эндотелиальных клеток блокирует образование новых сосудов, уменьшает оксидативный стресс и обладает определенной канцеропротекцией [47,48].

Различия препаратов по силе связывания с рецепторами оказывают влияние и на прочность связи, что определяет продолжительность действия и кратность приема БРА. Так, у лозартана длительность действия наименьшая и составляет около 12 ч, у валсартана – около 24 ч, у телмисартана – более 24 ч

Прием антагонистов АТ II сопровождается развитием очень редких побочных эффектов, что обеспечивает достаточно высокую приверженность пациентов с АГ к лечению. Так, частота развития кашля при приеме валсартана, эпросартана и телмисартана не превышает 4,6%. Ангионевротический отек и сыпь при назначении я лозартана, ирбесартана, кандесартана едва достигает 1%. Незначительная частота этих побочных эффектов обусловлена отсутствием влияния препаратов этого класса на метаболизм кининов, с которым связывают основные побочные явления ИАПФ. Эффект «первой дозы» (головокружение, общая слабость, постуральная гипотония, обмороки), обусловленный резким гемодинамическим эффектом, у антагонистов АТ II также выражен

незначительно. Так, гипотония возникает менее чем в 1%, гиперкалиемия – в 1,5% случаев. Важным фактором при терапии АГ БРА является отсутствие синдрома отмены при внезапном прекращении приема препарата. Следует подчеркнуть что сартаны метаболически нейтральны и не оказывают существенного влияния на метаболизм липидов и углеводов.

Следует отметить наличие тесного фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия антагонисты АГ II. К фармакодинамическим взаимодействиям относится изменение выраженности гипотензивного эффекта и усиление гиперкалиемии при сочетании антагонистов АГ II с калийсберегающими диуретиками и калийсодержащими препаратами. Фармакокинетические взаимодействия наблюдаются с препаратами лития, варфарином, дигоксином.

Противопоказаниями к применению антагонистов АГ II являются гиперчувствительность к ним, артериальная гипотония, гиперкалиемия, дегидратация, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность, детский возраст.

Огромным преимуществом сартанов является их чрезвычайно хорошая переносимость. Кроме этого все сартаны (бифениловые, небифениловые и негетероциклические) характеризуются высокой степенью сродства к ангиотензиновым рецепторам [49]. Эти бесспорные преимущества можно объяснить вазодилатационным терапевтическим эффектом сартанов, который подобен такому же эффекту ингибиторов АПФ (брадикинин-потенцирующий фактор), но его реализация происходит без прекращения физиологического распада (то есть без накопления) брадикинина. Сартаны крайне редко вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции, обладают метаболическим нейтралитетом, не приводят к развитию гиперкалиемии [50].

В отличие от ингибиторов АПФ, сартаны не повышают уровень белка в крови, что нередко приводит к воспалительной реакции. Благодаря этому у БРА практически отсутствуют такие побочные эффекты, как ангионевротический шок и кашель.

Сартаны, кроме гипотензивного действия, оказывают положительное влияние на сердце, почки, мозг и другие внутренние органы, обладая определенными протективными свойствами:

- 1) уменьшают гипертрофию левого желудочка сердца;
- 2) улучшают диастолическую функцию сердца;
- 3) уменьшают возникновение и выраженность желудочковой аритмии, и в частности, ФП;
- 4) снижают выделение белка с мочой;
- 5) увеличивают ток крови в почках, при этом не уменьшая или восстанавливая, скорость клубочковой фильтрации;
- 6) не влияют или улучшают показатели сахара, холестерина и пуринов в крови;
- 7) повышают чувствительность ткани к инсулину, за счет чего уменьшается инсулинорезистентность.
- 8) оказывают онкопротективное действие
- 9) обладают церебропротективными свойствами.

Врач назначает прием блокаторов рецепторов ангиотензина-II при:

- ХСН;
- перенесенном ИМ;
- диабетической нефропатии;
- протеинурии, микроальбуминурии;
- гипертрофии левого желудочка сердца;
- ФП;
- МС;
- Непереносимости ИАПФ.

БРА имеют ряд преимуществ перед ИАПФ. Они более специфично и эффективно подавляют сердечно-сосудистые эффекты активации ренин-ангиотензиновой системы (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика БРА и ИАПФ

БРА	ИАПФ
Полное блокада негативного действия ангиотензина II (через АТ ₁)	Неполная блокада синтеза ангиотензина II
Стимуляция защитных эффектов ангиотензина II (через АТ ₂)	Одновременное снижение защитных эффектов ангиотензина II (через АТ ₂)
Отсутствие влияния на брадикинин	Нарушение деградации брадикинина (рост синтеза простаглицлина и NO)
Органопротекция	Органопротекторное действие
Незначительное число побочных эффектов, благодаря одному механизму действия	Побочные эффекты (кашель, ангионевротический отек, эмбриотоксическое действие)

Комплексный поиск в pubmed выполненный авторами в августе 2015 года, используя ключевые слова “блокатор рецепторов ангиотензина,” “азилсартан,” “кандесартан,” “эпросартан,” “ирбесартан,” “лозартан,” “олмесартан,” “телмисартан,” “валсартан” и “фимасартан,” по выявлению соответствующих статей, касающихся относительной эффективности применения БРА в клинических условиях при АГ продемонстрировал результаты, приведенные в табл.6.

Таблица 6

Фармакологические и клинические различия сартанов

Фармакологические и клинические различия	Кандесартан	Валсартан	Телмисартан
Биодоступность в %	42	25	50
Активные метаболиты	CV 22975	Нет	Нет
T _{макс} , ч	3-4	2-4	0,5-2
T _{1/2}	9	6-9	24
Суточная доза, мг	8-32	80-320	20-80
Частота приема в сутки	1	1-2	1
Время достижения	3-4	1-2	1-5

максимального эффекта в часах			
Длительность действия в часах	Более 24	24	Более 24
Начальная доза в мг	8-16	80	40
Поддерживающая доза в мг	8-16	80-160	40-80 (до 160)
Характер связи с рецепторами	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная
Прием пищи	Не влияет	Уменьшает на 48%	Не влияет
Путь элиминации: Печень (%) Почки (%)	40 60	72 28	99 1
Взаимодействие с системой цитохрома P450	Да	Нет	Нет
Коррекция дозы при заболеваниях печени	Да	Нет	Да
Лекарственные взаимодействия	Нет	Нет	Дигоксин
Показания к назначению тех или иных сартанов в клинической практике в США (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02085265?term=sartan-ad&ran) и Европе (The ONTARGET Investigators Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547–1559. doi: 10.1056/NEJMoa0801317)			
Артериальная гипертензия	х	х	х
Сердечная недостаточность	х	хА	_*
Диабетическая нефропатия	-	-	-
Профилактика инсульта	-	-	-
Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний	-	-	х
После перенесенного инфаркта миокарда	-	х	-

Примечание: АПФ ангиотензин-превращающего фермента БРА - блокатор рецепторов ангиотензина

А - пациенты, которые не могут принимать ингибиторы АПФ

Б - только в ЕС

ГЛАВА 4. Характеристика существующих БРА

Лозартан (losartan – химическая формула - 2-Бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-метил]-1H-имидазол-5-метанол (в виде калиевой соли – рис 2) **фармакологические свойства.**

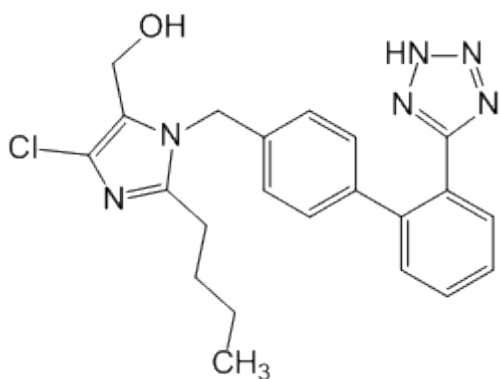


Рис. 2. Структурная формула лозартана

Для лозартана - первого антагониста АТ II типична умеренная сила связывания с АТ II, в то время как его активный метаболит в 10 раз сильнее лозартана. В отличие от лозартана новые БРА отличаются большей аффинностью, что сопровождается максимально выраженным клиническим эффектом.

Лозартан и его фармакологически активный метаболит (Е 3174) как *in vitro*, так и *in vivo* нивелируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от источника или пути его синтеза. Препарат целенаправленно связывается с АТ₁-рецепторами: и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих значительную роль в регуляции функции ССС. Дополнительным эффектом лозартана является его способность не ингибировать АПФ, который вызывает деградацию брадикинина. Поэтому основные побочные эффекты, ассоциированные с брадикинином (например, ангионевротический отек) возникают достаточно редко.

Отсутствие у лозартана отрицательного влияния на секрецию ренина приводит в последующем к повышению его активности в плазме крови. Увеличение активности ренина на фоне приема препарата сопровождается повышением концентрации ангиотензина II в плазме крови. Однако антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона плазмы крови сохраняются, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана активность ренина плазмы крови и концентрация ангиотензина II в течение 3 суток снижаются до исходных значений, достигая тех показателей, которые были до начала приема препарата.

Антигипертензивный эффект лозартана возрастает с увеличением дозы препарата и накопления активного метаболита. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 3-6 недель после начала приема препарата. При этом следует отметить снижение уровня протеинурии и иммуноглобулина G (IgG) у пациентов с АГ, на фоне терапии лозартаном.

Лозартан в дозе до 150 мг в сутки не вызывает клинически значимых изменений концентрации глюкозы, триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме крови. Вместе с тем лозартан способствует уменьшению концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, на протяжении всего длительного периода приема препарата. В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с АГ случаев отмены препарата в связи с увеличением содержания креатинина или калия в сыворотке крови не отмечено [51].

При приеме внутрь лозартан хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Системная биодоступность лозартана вне зависимости от приема пищи определяется на уровне 33%. Средние максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и через 3-4 ч соответственно. Лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Лозартан первично метаболизируется при участии изофермента CYP2C9 цитохрома P450. Выведение лозартана и его метаболитов происходит с желчью и почками. Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови не зависят от возраста и пола больного с АГ.

Содержание лозартана у пациентов с циррозом печени легкой и умеренной степенью тяжести существенно выше, чем у здоровых. В противоположность сказанному у лиц с ХПН при скорости клубочковой фильтрации более 10 мл/мин плазменные концентрации активного метаболита не изменяются

Применение лозартана у больных с АГ в сочетании с коморбидной патологией сопровождается снижением риска возникновения, прогрессирования и смертности от сердечно-сосудистой патологии даже при наличии гипертрофии левого желудочка, ИМ, и инсульта в анамнезе; оказывает нефропротекторный эффект у пациентов с СД 2 типа с протеинурией; замедляет прогрессирование почечной недостаточности; уменьшает проявления ХСН

Проведенные клинические исследования свидетельствуют о том, что даже при высоких дозах лозартан представляется менее эффективным в снижении АД, чем большинство других БРА благодаря своей относительно плоской кривой в комбинации «доза-ответ». [52]. Апостериорные исследования, основанные на мета-анализе показали, что лозартан может быть менее эффективным, чем некоторые другие БРА в снижении АД при использовании как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.[53,54,55]. Вместе с тем лозартан показал достаточно высокую эффективность в снижении относительного риска в предотвращении летального исхода от ИМ или инсульта на 13% по сравнению с ателололом особенно у больных СД, где смертность была снижена на 39 % [56].

Особое внимание заслуживают данные ряда авторов о канцеропротективном эффекте лозартана при раке молочной железе и раке

легких. Он не только уменьшал частоту возникновения рака данной локализации, но и частоту его рецидива [57,58,59,]. Это тем более важно, что лозартан хорошо переносится и нормотензивными женщинами [60,61].

Рандомизированные клинические исследования продемонстрировали преимущества БРА в первичной и вторичной профилактике многих сочетанных патологических состояний, включая АГ, ИБС, ХСН ХБП. БРА оказывают кардиопротекторное влияние у пациентов с АГ при наличии дополнительных факторов риска. При использовании лозартана увеличивается продолжительность жизни больного с АГ при наличии коморбидной патологии [62]. Проведенные исследования по сравнительной терапевтической эффективности лозартана и атенолола у более чем 9000 пациентов с умеренной и тяжелой АГ с гипертрофией левого желудочка, свидетельствуют о том, что лозартан в большей мере способствует уменьшению сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта миокарда, чем атенолол. Терапия лозартаном была связана с меньшей частотой развития СД у 25% с коморбидной патологией [62].

В ряде исследований было продемонстрировано, что некоторые БРА, включая лозартан, ирбесартан и телмисартан уменьшают проявления инсулинорезистентности, особенно у пациентов с МС [63,64]. Кроме того лозартан обладает дополнительными эффектами, такими как увеличение секреции мочевой кислоты за счет активирования рецепторов (PPAR)- γ , которые могут способствовать формированию благоприятного метаболического профиля. Этот последний эффект был описан и для других БРА, в частности, для телмисартана, ирбесартана, кандесартана [65].

Валсартан (Valsartan - химическое название -иN-[[2'-(1H-Тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил]-N-валерил-L-валин – рис. 3) – **фармакологические эффекты**

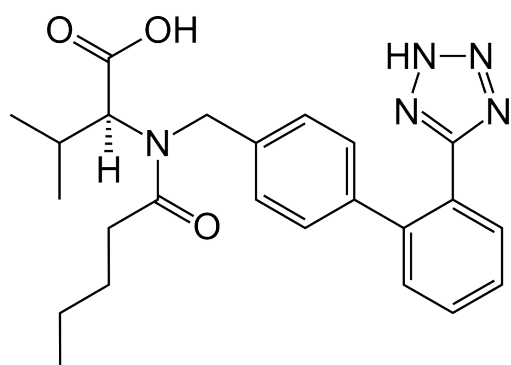


Рис. 3. Структурная формула валсартана

Валсартан относится к специфическим антагонистам рецепторов ангиотензина II, избирательно блокируя рецепторы подтипа AT₁, которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Результатом блокады AT₁-рецепторов является повышение концентрации ангиотензина II в плазме крови, которое сопровождается стимуляцией незаблокированных AT₂-рецепторов.

Валсартан не обладает значимой агонистической активностью в отношении AT₁-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT₁ в тысячи раз выше, чем к рецепторам подтипа AT₂. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, с достижением пика концентрации в плазме через 2–4 часа после приема препарата внутрь и его эффективность существенно не изменяется в зависимости от приема пищи. Экскретируется валсартан преимущественно в неизменном виде и более 70% препарата с желчью поступает в кишечник, с мочой выводится около 30%.

После однократного приема валсартана гипотензивный эффект поддерживается в течение 24 ч, что дает возможность назначать его лишь 1 раз/сут. Установлено, что терапевтическая доза препарата при регулярном однократном приеме обеспечивает достижение целевого систолического и диастолического АД не менее чем у 70% больных. При необходимости усиления гипотензивного эффекта рекомендуют назначать валсартан в

комбинации с гидрохлортиазидом или другим мочегонным препаратом, лишенным калийсберегающего эффекта. Следует отметить, что отмена препарата не вызывает развития рикошетной гипертензии, так как гипотония первой дозы также отсутствует. Прочность связи валсартана с рецепторами АТ₁ и длительным (около 9 часов) периодом полувыведения обеспечивает стабильность гипотензивного эффекта. Следует подчеркнуть, что при снижении функции печени или почек средней степени тяжести коррекции дозы валсартана не требуется.

Валсартан не вызывает повышение уровня гликемии и не изменяет липидный профиль и уровень триглицеридов. При длительном применении валсартана в качестве монотерапии АГ дополнительного лабораторного контроля за безопасностью лечения не требуется. Валсартан не вступает в клинически значимые фармакокинетические взаимодействия с такими лекарственными средствами, как атенолол, амлодипин, индометацин, циметидин, фуросемид, варфарин, дигоксин, гидрохлортиазид. Это было также отмечено в плацебо контролируемом исследовании KYOTO (Heart Study) [66] в котором валсартан использовался как дополнение к проводимой терапии. Данная тактика привела к снижению частоты возникновения СД, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов примерно у 3000 пациентов с АГ в сочетании с дополнительными факторами риска. Проведенный в последние годы мета анализ также доказал эффективность БРА в снижении вероятности развития СД. На основании полученных данных авторы делают выводы о приоритетном назначении БРА у лиц с повышенным риском развития СД [67,68].

В ряде исследований продемонстрировано, что прием валсартана у больных с АГ сопоставим с амлодипином в долгосрочной перспективе у 15 000 пациентов с дополнительными факторами риска (ИБС, СД, высокий уровень холестерина).[69,70,71].

Телмисартан (telmisartan – химическое название - 4'-[[4-Метил-6-(1-метил-2-бензимидазолил)-2-пропил-1-бензимидазолил]метил]-2-бифенил-карбоновая кислота – рис. 4) - **фармакологические эффекты.**

Телмисартан - специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT₁). Он связывается только с подтипом AT₁ рецепторов ангиотензина II и данная связь носит длительный устойчивый характер. Препарат снижает концентрацию альдостерона в крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы.

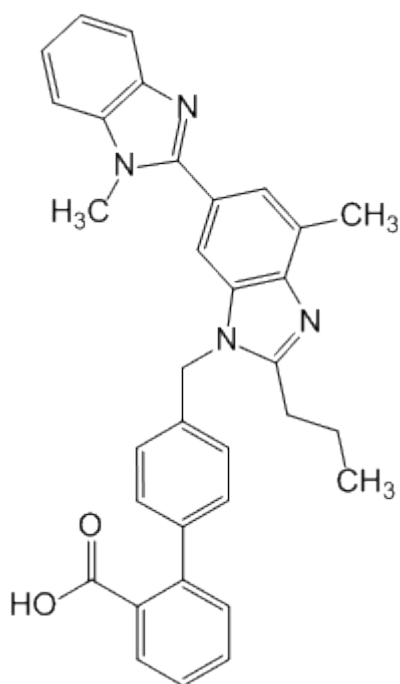


Рис. 4. Структурная формула телмисартана.

У пациентов с АГ телмисартан в терапевтической дозе 80 мг в сутки полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Начало гипотензивного действия препарата отмечается в течение 3-х часов после первого приема. Действие телмисартана в полном объеме сохраняется в течение 24 часов и может пролонгироваться до 48 часов. Максимально выраженный гипотензивный эффект, как правило, развивается через 4-8 недель после регулярного приема. При приеме внутрь телмисартан всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность препарата

приближается к 50%. Спустя 3 часа после его приема концентрация в плазме крови выравнивается и это не зависит от приема пищи.

Телмисартан метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны. Период полувыведения ($T_{1/2}$) - более 20 час. Препарат в основном выводится через кишечник в неизменном виде, и незначительная часть – почками. У пациентов, страдающих АГ, телмисартан снижает систолическое и диастолическое АД, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС). В случае резкой отмены телмисартана АД постепенно возвращается к исходному уровню без развития синдрома «отмены».

Фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста не отличается от молодых пациентов, поэтому коррекция дозы не требуется. Так как препарат почти не выводится почками, телмисартан можно применять в полной дозировке у лиц с ХПН и находящихся на гемодиализе. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) суточная доза препарата не должна превышать 40 мг. .

Как правило, такие БРА как телмисартан тесно привязаны к ангиотензину II типа 1 рецепторам, осуществляя ингибирование действия ангиотензина II на гладкие мышцы сосудов, в конечном счете, приводя к снижению АД. Более 80 ссылок свидетельствуют о достаточно высокой эффективности телмисартана в терапии АГ [72].

Телмисартан - единственный БРА, который продемонстрировал уменьшение кардиоваскулярных проявлений у пациентов с манифестным атеротромботическим процессом при ССЗ. Данные результаты приведены в ряде таких крупных исследований, как ОНТАРГЕТ (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [73,74]. Оно представляет собой рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое международное клиническое исследование по сравнению эффективности телмисартана при монотерапии и в комбинации с рамиприлом на исход

заболевания у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Следующее исследование TRANSCEND также продемонстрировало достоверное уменьшение сердечно-сосудистой смерти от ИМ, инсульта и госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии при сочетании телмисартана с рамиприлом [75]. Кроме того, проведенные исследования показали значительное преимущество телмисартана в снижении кардиоваскулярной смертности и от инсульта [76] (табл 3, 4,5).

Телмисартан считается самым мощным препаратом группы сартанов потому, что, помимо блокады рецепторов AT_1R , значительно активизирует противовоспалительные ядерные рецепторы $PPAR\gamma$ [77]. Последние регулируют несколько основных механизмов, участвующих в воспалении, углеводном и липидном обменах [78]. $PPAR\gamma$ агонисты уменьшают воспаление и метаболические изменения, связанные с ССР [79]. Кроме того, активация противовоспалительных ядерных рецепторов $PPAR\gamma$ играет важную роль в нейропротекции [80,81,82].

Телмисартан продемонстрировал выраженное кардиопротекторное влияние на больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, которые были рефрактерны к ингибиторам АПФ. [83] У более чем 25 000 пациентов с коронарной, цереброваскулярной патологией и СД телмисартан самостоятельно и в сочетании с рамиприлом показал достаточно высокую эффективность в предупреждении осложнений (ONTARGET) [73]

Проведенные исследования дали возможность прийти к выводу, что прием телмисартана в сочетании с рамиприлом значительно уменьшал сердечно-сосудистую смертность, в том числе от инфаркта миокарда, инсульта и снижал число госпитализаций при ХСН. [83].

Кандесартан (Candesartan (\pm))1Н-Бензимидазол-7-карбоновой кислоты 2-этокси-1-[[2'-(Н-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]4-ил]метил]-1-

[[циклогексилокси]карбонил]окси]этиловый эфир. – рис. 5) -
фармакологические свойства.

Кандесартан - селективный антагонист рецепторов ангиотензина II типа (AT₁, рецепторов). Он не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, участвующие в регуляции функции ССС. Блокада рецепторов ангиотензина II сопровождается дозозависимым повышением активности ренина, ангиотензина I, ангиотензина II и снижением концентрации альдостерона в плазме крови. По способности вытеснять ангиотензин II из связи с AT₁-рецепторами человека кандесартан также превосходит другие блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов. Сила вытеснения ангиотензина II у различных AT₁-блокаторов убывает в такой последовательности: кандесартан > EXP-3174 > ирбесартан > лозартан.

Биодоступность кандесартана при приеме внутрь варьирует от 34 до 56%, составляя в среднем 42%. Данные параметры не изменяются при приеме вместе с пищей и увеличивается почти на четверть в комбинации с гидрохлортиазидом. Прием пищи не оказывает также существенного влияния на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC). Плазменные концентрации кандесартана достигают максимума через 3-5 ч после приема препарата внутрь. Более 99% кандесартана циркулирует в крови в связи с белками.

Период полужизни кандесартана в плазме крови составляет в среднем 9 ч (от 8 до 13 ч), что больше, чем у лозартана и его активного метаболита EXP-3174, а также чем у кандесартана цилексетила (3,5-4 ч). Пожилой возраст увеличивает период полужизни кандесартана в 2-3 раза по сравнению с молодыми пациентами. При этом следует отметить, что у лиц пожилого возраста отсутствует кумуляция кандесартана.

Кандесартан в основном выводится из организма почками и желчью в неизменном виде и лишь в незначительной степени метаболизируется в

печени. Период полувыведения кандесартана составляет приблизительно 9 часов.

Почечная экскреция кандесартана осуществляется путем клубочковой фильтрации в активной канальцевой секреции. У пациентов с легкими нарушениями функции почек Cl_{cr} и AUC кандесартана увеличивались на 50% и 70% соответственно, тогда как период полувыведения препарата не изменяется по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями почек Cl_{cr} и AUC кандесартана увеличивались на 50% и 110% соответственно, а период полувыведения препарата увеличивался в 2 раза.

Для кандесартана характерно длительное дозозависимое снижение АД, сопровождающееся снижением ОПСС без изменения ЧСС. Препарат не вызывает выраженной артериальной гипотензии после приема первой дозы, и для него не типичен синдром отмены после внезапного прекращения терапии.

Начало антигипертензивного действия после приема первой дозы кандесартана отмечается через два часа. На фоне продолжающейся терапии препарата в фиксированной дозе максимальное снижение АД обычно достигается в течение 4-х недель и сохраняется на протяжении всего периода лечения.

Кандесартан, назначаемый один раз в сутки, обеспечивает эффективное и достаточно плавное снижение АД в течение 24 часов. Следует отметить хорошую переносимость препарата, как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными лекарственными средствами такими как гидрохлортиазид или амлодипин. При этом следует подчеркнуть, что эффективность препарата не зависит от возраста и пола пациента. Нефропротективный эффект кандесартана связан с увеличением почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, снижением почечного сосудистого сопротивления и фильтрационной фракции. Прием кандесартана цилексетила в дозе 8-16 мг в течение 12 недель не оказывает негативного

влияния на концентрацию глюкозы и липидный профиль у пациентов с АГ и СД 2 типа.

У пациентов с ХСН и снижением систолической функции левого желудочка (ФВЛЖ \leq 40%) прием кандесартана способствует уменьшению ОПСС и капиллярного давления в легких, повышению активности ренина и концентрации ангиотензина II в плазме крови, а также снижению уровня альдостерона.

В исследовании RESOLVD эффекты кандесартана на функцию левого желудочка были схожи с эналаприлом [84]. Терапия кандесартаном вызывала значительное снижение риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН, по сравнению с плацебо [85].

Длительный прием кандесартана сопровождается снижением уровня асимметричного диметиларгинина (является эндогенным ингибитором синтазы окиси азота и маркером повреждения эндотелия сосудов) у больных с АГ с перенесенным нарушением мозгового кровообращения, оказывая тем самым антиатерогенное действие [86].

Многонациональное открытое клиническое исследование по терапии АГ фиксированной комбинированной дозой кандесартана цилексита (32мг) и нифедепина (60мг) больных с умеренной и выраженной АГ продемонстрировало высокую степень эффективности и безопасности на протяжении 52 недель [87].

Азилсартан (азилсартан медоксомил-azilsartan medoxomil. AZILSARTAN; 2-Ethoxy-1-[[2'-(4,5-dihydro-5-Oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylic кислота; Так 536; Unii-F9nux55p23; 2-ethoxy-3-((2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-3H-benzo[d]imidazole-4-carboxylic кислота; Azilsartan 2-Ethoxy-1-[[2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylic acid; 1-[[2'-(2,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-2-ethoxy-1H-benzimidazole-7-

carboxylic кислота; Azilsartan (ТАК-536) – рис. 5) - **фармакологические свойства.**

Азилсартан медоксомил был допущен к использованию в США в 2011 году для лечения больных с АГ и показал многообещающие результаты в снижении и контроле за АД. В 2012 году данный лекарственный препарат был одобрен для лечения АГ и в Японии.

Азилсартан медоксомил является пероральным активным пролекарством, которое быстро превращается в активный азилсартан, путем блокирования его связывания с АТ₁-рецепторами в различных тканях.

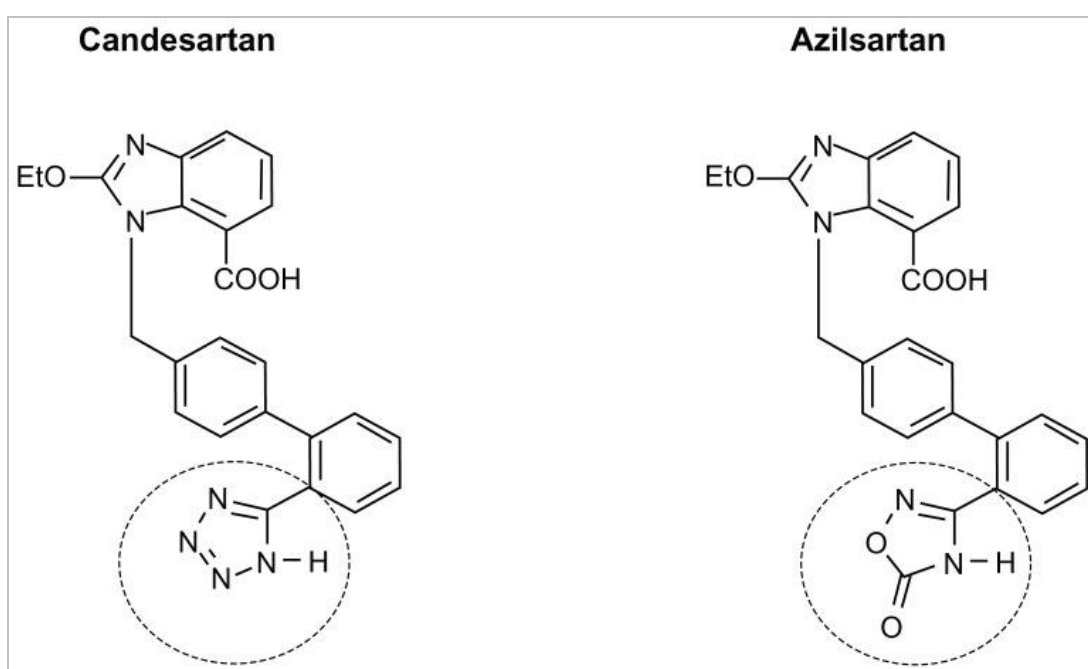


Рис. 5. Структурная формула азилсартана и кандесартана

Прием азилсартана сопровождается дозозависимым эффектом. Так при назначении 20 мг офисное систолическое АД в среднем снижается на 12-12,5 мм рт.ст, при 40 мг – на 13-13,5 мм рт.ст. и при 40 мг - на 14,5-15,0 мм рт.ст

Гипотензивный эффект азилсартана сохраняется на оптимальном уровне на протяжении 24 ч после приема. При внезапном прекращении терапии для данного препарата отсутствует синдром отмены, что обеспечивает высокий уровень безопасности.

Одновременное назначение азилсартана в дозе 40 и 80 мг с блокаторами кальциевых каналов (амлодипиномом) или тиазидными диуретиками (хлорталидоном) приводит к дополнительному снижению АД. Дозозависимые побочные эффекты, включая головокружение, гипотензию и повышение концентрации сывороточного креатинина, чаще наблюдаются при одновременном назначении в комбинации с другими гипотензивными препаратами, по сравнению с приемом азилсартана в качестве монотерапии, а гипокалиемия наблюдается реже, чем в монотерапии диуретиками.

При приеме азилсартана в дозе до 320 мг/сут каких-либо признаков удлинения интервалов QT/QT на ЭКГ не отмечалось.

После перорального приема азилсартана медоксомила он быстро гидролизуется до активного азилсартана в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и/или во время всасывания. Предполагаемая абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила на основе концентраций азилсартана в плазме составляет около 60%. После перорального приема азилсартана медоксомила C_{max} азилсартана в плазме достигается в течение 1.5-3 ч. Пища не влияет на биодоступность азилсартана.

Азилсартан метаболизируется до двух основных метаболитов. Главный метаболит в плазме образуется путем O-дезалкилирования и называется метаболитом М-II, второй метаболит М-I образуется в меньшей концентрации путем декарбоксилирования. Системное действие обоих метаболитов в организме человека составляет примерно 50% и менее 1% как такового азилсартана, соответственно. М-I и М-II не участвуют в фармакологической активности азилсартана. Основным ферментом, отвечающим за метаболизм азилсартана, является CYP2C9.

После приема внутрь дозы ¹⁴C-меченого азилсартана медоксомила около 55% радиоактивности проявляется в кале и около 42% в моче, 15% этой дозы экскретируется с мочой в виде азилсартана. T_{1/2} азилсартана составляет приблизительно 11 ч, и почечный клиренс составляет примерно 2.3 мл/мин.

Фармакокинетика азилсартана у молодых (возраст 18-45 лет) и пожилых (возраст 65-85 лет) пациентов вне зависимости от половой принадлежности существенно не различается. Какого-либо увеличения (+5%) экспозиции у пациентов с терминальной стадией болезни почек на диализе не наблюдалось.

Назначение азилсартана на срок до 5 дней у пациентов с легкой (по шкале Чайлд-Пью А) или умеренной (по шкале Чайлд-Пью В) печеночной недостаточностью приводило к незначительному увеличению экспозиции азилсартана (AUC увеличилась в 1.3-1.6 раза). Фармакокинетика азилсартана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась.

На основе исследований, проведенных в настоящее время у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний, азилсартан характеризуется превосходной способностью контролировать 24 часа САД, по сравнению с другими широко используемыми БРА, включая валсартан, олмесартан, и кандесартан, и лозартан.

В отличие от других БРА азилсартан может увеличить целевого управления АД и скорость абсолютное отклика на прием препарата на 8%-10%. Большой антигипертензивный эффект азилсартана может быть отчасти связан со стойкой способностью ингибировать связывание ангиотензина II с AT₁ рецепторами. Доклинические исследования показали, что азилсартан благоприятно воздействует на клеточные механизмы при кардиометаболических заболеваниях. Однако, клиническое значение этих дополнительных действий остается малоизученным. В тоже время следует признать, что общие механизмы действия БРА для защиты от поражения органов-мишеней в значительной степени опосредуются их способностью уменьшать АД. Усиление гипотензивного действия при приеме азилсартана связано с более пролонгированным механизмом распада препарата по сравнению с другими БРА [88].

Особый интерес представляют клинические испытания по сравнению азилсартана медоксомила с другими БРА при АГ. Так, проведенное

рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование у амбулаторных больных продемонстрировало, что 24-часовое систолическое АД тесно коррелирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных с первичной АГ и применение азилсартана обладает кардиопротективными свойствами [89]. Подобные же результаты получены и другими авторами [90].

Интересные данные приведены в исследовании III фазы, касающегося сравнительной оценки эффективности азилсартана (80 мг один раз в день) с плацебо и азилсартана медоксомила (40 мг один раз в день) и валсартана (320 мг один раз в день) у амбулаторных пациентов с АГ (1-2 стадии) при автоматическом мониторинге АД в течение 24-часов [91]. Полученные данные по использованию азилсартана медоксомила в дозе 80 мг 1 раз ежедневно в течение 6 недель продемонстрировали эффективность данной дозы, сопоставимой с использованием валсартана и олмесартана. Кроме того в дозировке 40 мг азилсартан медоксомил показал большую эффективность, чем другие БРА, принимая во внимание, что данный препарат обладает большей потенцией, чем другие молекулы в тех же дозах, используемых в данном исследовании. Кроме того, азилсартан хорошо переносится и не было отмечено ни одного неблагоприятного события в ходе этого краткосрочного исследования. По диапазону эффективной дозы азилсартана он продемонстрировал лучшую эффективность по сравнению с другими БРА, в частности, при использовании валсартана в его максимальной рекомендуемой дозе. При этом антигипертензивный эффект, безопасность и переносимость азилсартана медоксомила отличались лучшими показателями по сравнению с приемом валсартана у больных с 1 и 2 стадией АГ в 24-недельном рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом исследовании. [92]. Так, при автоматическом суточном измерении АД азилсартан медоксомил в дозе 40 мг или 80 мг один раз в день показал достоверно большую эффективность (более 10% в абсолютных цифрах) чем валсартан в дозе 320 мг в сутки [92].

Приведенные результаты показали, что азилсартан медоксомил снижает АД в течение суток более эффективно, чем максимально рекомендуемые дозы других БРА. Это дает возможность рассматривать азилсартан медоксомил как лучший препарат в иерархической лестнице БРА. Азилсартан медоксомил, оптимально контролируя давление в течение 24 часов, может способствовать лучшему предотвращению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Действительно, перепады АД около полуночи и рано утром являются важными предикторами для развития патологических изменений в центральной нервной системе и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с АГ [93,94,95].

Азилсартан медоксомил является более эффективным, чем кандесартан в способности уменьшать плазменные концентрации глюкозы и жирных кислот. Также было доказано, что это азилсартан медоксомил уменьшает инсулинорезистентность, независимо от характера питания, увеличения массы тела или активации жировой PPAR- γ - главного регулятора адипогенеза [96].

Клинические исследования показали, что азилсартан в дозе 40 и 80 мг в сутки снижает АД значительно лучше, чем использование максимальных доз валсартана или олмесартана. При этом он прекрасно переносится и его спектр побочных действий сопоставим с использованием других БРА [97].

Приведенные выше данные ряда исследований свидетельствуют о том, что азилсартан может с достаточной эффективностью использоваться у больных с АГ в сочетании с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и внести потенциальный вклад в дело уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с высоким коронарным риском. Действительно, азилсартан медоксомил модулирует многие метаболические функции, которые могут быть вовлечены в развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса.

У больных с АГ в сочетании с СД часто отмечается наличие микроальбуминурии или явной протеинурии, которые считаются основными

факторами риска прогрессирования терминальной стадии хронической болезни почек с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Уменьшение или исчезновение протеинурии, включая СКФ ассоциируется со снижением риска неблагоприятных исходов. Применение азилсартана медокомила уменьшает протеинурию, что может быть связано с нормализацией функции клубочковых капилляров и ингибированием пролиферации мезенхимальных клеток. Кроме того азилсартан медоксомил является мощным ингибитором пролиферации клеток сосудов даже при низких дозировках.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что азилсартан может оказывать плеiotропный и кардиопротекторный эффекты на фоне нормализации АД в течение суток. [98]. Опубликованные в последние годы исследования по синтезу новых БРА продемонстрировали лучший эффект азилсартана по сравнению с другими препаратами данной группы, что изменило ситуацию по контролю за АД и ассоциированными с ней состояниями [102].

Эпросартан (eprosartan - химическое название (E)-альфа-[[2-Бутил-1-[[4-карбоксифенил)метил]-1H-имидазол-5-ил]метил]-2-тиофенпропановая кислота – рис. 6) – **фармакологические свойства**

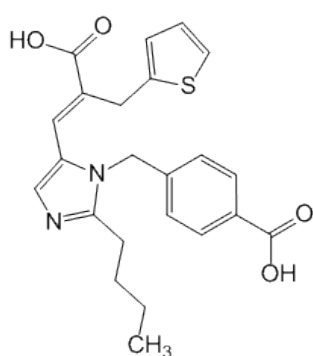


Рис.6. Структурная формула эпросартана

Эпросартан прицельно связывается с АТ₁-рецепторами, сосудов сердца, почек и коры надпочечников, образуя с ними прочную связь с последующей медленной диссоциацией. Он предупреждает развитие или ослабляет

эффекты ангиотензина II, блокирует активность РААС, оказывает вазодилатирующее, гипотензивное и опосредованно - диуретическое действие. Кроме этого эпросартан уменьшает артериальную вазоконстрикцию, ОПСС, реабсорбцию жидкости и ионов натрия в проксимальном сегменте почечных канальцев, секрецию альдостерона и снижает давление в малом круге кровообращения. При длительном применении подавляет пролиферативное влияние ангиотензина II на клетки гладких мышц сосудов и миокарда.

У пациентов с АГ эпросартан не оказывает отрицательного влияния на концентрацию в крови глюкозы триглицеридов, общего холестерина или холестерина липопротеидов низкой плотности. Его нефропротективное действие связано с увеличением почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, уменьшением выведения альбуминов, при сохранении почечной саморегуляции вне зависимости от степени выраженности ХПН. Внезапное прекращение приема эпросартана при длительном применении не сопровождается синдромом отмены [103]. Он не блокирует *in vitro* продукцию изоферментов CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E и 3A.

Гипотензивное действие после приема однократной дозы сохраняется в течение 24 ч, стойкий терапевтический эффект проявляется при регулярном приеме - через 2-3 недели без изменения ЧСС. У лиц пожилого возраста отсутствует необходимость коррекции эпросартана

У пациентов с АГ с цереброваскулярной патологией прием эпросартана в течение 24 месяцев продемонстрировал существенное превосходство над блокаторами кальциевых каналов для вторичной профилактики заболеваемости и смертности после инсульта. [104].

Заслуживает внимание исследование, охватывающее 55 504 больных с неосложненным течением АГ, получающих различные БРА в течение года. Ретроспективный анализ показал, что пациенты, которые принимали эпросартан, ирбесартан, телмисартан были более привержены к терапии, чем больные, находившиеся на терапии лозартаном [105].

Ирбесартан (irbesartan - Химическое название - 2-Бутил-3-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил]-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он (в виде калиевой соли – рис. 7) – **фармакологические свойства**

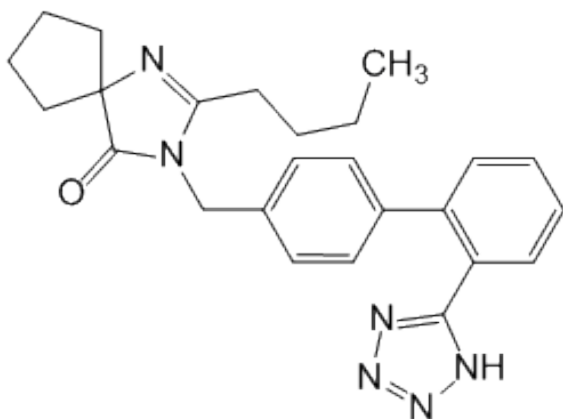


Рис. 7. Структурная формула ирбесартана

Антигипертензивное средство, антагонист рецепторов ангиотензина II. Блокирует АТ₁-рецепторы, что приводит к уменьшению биологических эффектов ангиотензина II, в т. ч. сосудосуживающего действия, стимулирующего влияния на высвобождение альдостерона и активации симпатической нервной системы. Вследствие этого снижается АД при минимальном изменении ЧСС, ОПСС, уменьшается постнагрузка и давление в малом круге кровообращения. При этом следует подчеркнуть, что снижение АД при назначении ирбесартана носит дозозависимый характер. Его прием не связан с изменением концентрации триглицеридов, холестерина, глюкозы, мочевой кислоты в плазме крови или с выделением мочевой кислоты с мочой.

После приема внутрь ирбесартан хорошо абсорбируется из ЖКТ. Его С_{тах} в плазме крови достигается через 1.5-2 ч после приема внутрь. Биодоступность составляет 60-80% и она не зависит от приема пищи. При повторных приемах 1 раз/сут отмечается ограниченное накопление ирбесартана в плазме (менее 20%).

Ирбесартан метаболизируется в печени путем конъюгации с образованием глюкуронида и путем окисления. Основным метаболитом представлен ирбесартан глюкуронидом (около 6%).

В терапевтическом диапазоне доз ирбесартан характеризуется линейной фармакокинетикой, причем $T_{1/2}$ в терминальной фазе составляет 11-15 ч. Общий и почечный клиренс составляют 157-176 мл/мин и 3-3.5 мл/мин соответственно. Ирбесартан и его метаболиты выводятся с желчью и с мочой. У пациентов с нарушениями функции почек, циррозом печени умеренной степени тяжести фармакокинетические параметры ирбесартана не изменяются.

В клинических исследованиях отмечена важная роль ирбесартана в улучшении функции эндотелия сосудов у пациентов с АГ. Так, у больных с АГ без клинических проявлений поражения ССС прием ирбесартана (150 мг в сутки) способствовал улучшению функции эндотелия сосудов, особенно в комбинации с дилтиаземом [106]. В двойном слепом рандомизированном исследовании ZENITH отмечено положительное влияние приема ирбесартана на регрессию патологических изменений со стороны ССС и почек [107]. В эксперименте прием ирбесартана сопровождается уменьшением воспалительных изменений в сердце и улучшением течения СД за счет подавления воспаления через внутриклеточный NF-κB (транскрипционный фактор NF-κB) сигнальный путь.

Фимасартан (Fimasartan. Химическое название 2-[2-бутил-4-метил-6-оксо-1-[[4-[2-(2H-тетразол-5-ил)фенил] фенил]метил]пиримидин-5ил]-N,N-диметилэтанэтиоамид – рис. 8) - - **фармакологические свойства**

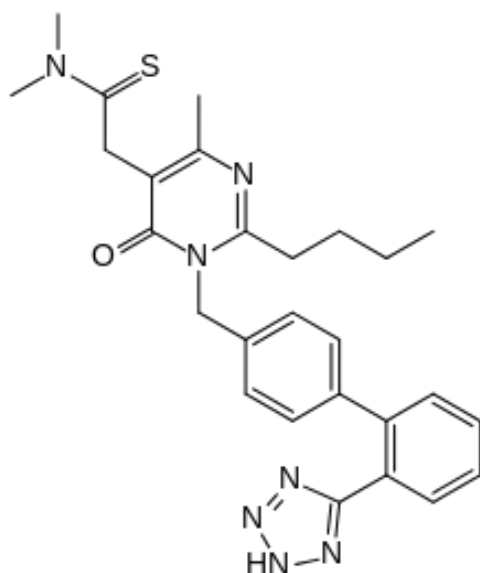


Рис. 8 Структура фимасартана.

Действие фимасартана обусловлено селективным связыванием с АТ₁-рецепторами ангиотензина II. В организме человека фимасартан повышает активность ренина плазмы в сочетании с увеличением концентрации ангиотензина I и II, что подтверждает специфическую блокаду рецепторов ангиотензина II. После однократного перорального приема фимасартана в дозе от 20 до 480 мг максимальный терапевтический эффект достигается спустя 6-8 часов и в полной мере может пролонгироваться до 48 часов.

АД при приеме фимасартана снижается в течение 2 нед от начала лечения, максимальный эффект наблюдается приблизительно через 8–12 нед. При назначении фимасартана на длительный период (24 нед) рефрактерность к нему не развивается.

Фимасартан быстро абсорбируется после перорального применения, Абсолютная биодоступность фимасартана у здоровых субъектов при пероральном приеме 60 мг - около 19%. Основной путь выведения фимасартана из организма больного связан с калом.

У пожилых пациентов системное воздействие фимасартана выражено в большей степени, чем у молодых людей. Однако то не приводит к более

значительному снижению АД, т.к. активность РААС у данной группы пациентов, как правило, ниже, чем у молодых людей.

Для пациентов с легкой степенью хронической почечной и печеночной недостаточности начальной коррекции дозы фимасартана не требуется. У пациентов со средней и тяжелой печеночной недостаточностью фимасартан применять не рекомендуется. Применение фимасартана у женщин, планирующих беременность и беременных применение данного препарата противопоказано.

Снижение АД при приеме фимасартана может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными лекарственными средствами, включая диуретики. При предшествующем применении высоких доз диуретиков начало применения фимасартана может сопровождаться чрезмерным снижением АД вследствие уменьшения внутрисосудистого объема циркулирующей жидкости.

В широкомасштабном международном исследовании применение фимасартана в амбулаторных условиях определило наиболее оптимальную дозу препарата для долговременного контроля АД, которая колебалась в диапазоне 30-60 мг один раз ежедневно. Данная модель была апробирована на 560 пациентах на II или III этапах исследования [108].

Рандомизированное, двойное слепое, многоцентрового исследования III фазы свидетельствует о достаточно высокой эффективности и безопасности фимасартана как при монотерапии больных с АГ, так и в комбинации с амлодипином. При этом увеличения числа побочных эффектов при комбинированной терапии фимасартаном и амлодипином не наблюдалось [109].

Заслуживает внимание проведенное в Южной Корее исследование, направленное на оценку эффективности и безопасности совместного применения фимасартана и розувастатина у пациентов с АГ с гиперхолестеринемией. Это исследование показало, что совместное применение фимасартана и розувастатина в течение 8 недель у пациентов с

АГ и дислипидемией было безопасным и эффективным в снижении АД и холестерина [110].

Еще одно исследование, проводимое в течение 3-х месяцев, было связано с определением влияния фимасартана на снижение и вариабельность АД. Оно продемонстрировало тот факт, что фимасартан эффективен не только в плане достижения целевого АД, но и характеризуется хорошей направленностью в ежедневном сокращении его вариабельности у больных с АГ, независимо от первоначального уровня [111].

Олмесартан - (олмесартана медоксомил - Olmesartan medoxomil. Химическое название - 5-Метил-2-оксо-2Н-1,3-диоксол-4-ил)метил 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-пропил-1-({4-[2-(2Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил) фенил] фенил}метил)-1Н-имидазол-5-карбоксилат; рис. 9) – **фармакологические свойства**

Олмесартан селективно блокирует рецепторы ангиотензина II (АТ₁-подтип), нивелирует опосредованные через АТ₁-рецепторы эффекты ангиотензина II, не оказывает влияние на киназу II (АПФ), разрушающую брадикинин и участвующую в образовании ангиотензина II.

Олмесартан отличается наличие жесткого и продолжительного связывание с рецептором АТ₁, по сравнению с другими молекулами, в пределах того же класса БРА. Данная особенность препарата обеспечивает наибольшую его эффективность для контроля за АД, что приводит к значительному снижению сердечно-сосудистого риска, на фоне его хорошей переносимости при длительном применении [112].

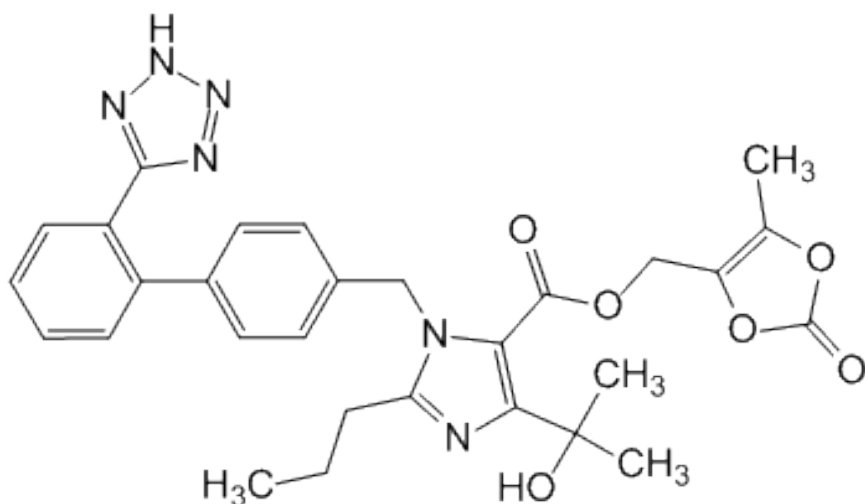


Рис.9. Структурная формула олмесартана

При АГ олмесартан вызывает дозозависимое продолжительное снижение АД. Прием олмесартана 1 раз в сутки обеспечивает эффективное и мягкое снижение АД в течение 24 ч. Гипотензивное действие препарата развивается, как правило, в течение 1–2 нед, а максимальный эффект - приблизительно через 8 нед после начала терапии.

Олмесартан медоксомил является пролекарством. В процессе всасывания из ЖКТ подвергается гидролизу быстро и полностью превращается в фармакологически активную форму - олмесартан. Абсолютная биодоступность олмесартана не зависит от приема пищи и достигает 26%. После приема внутрь С_{max} олмесартана в плазме крови достигается в течение 1–2 ч. Препарат выводится почками (приблизительно 40%) и с желчью (около 60%). Элиминация олмесартана носит двухфазный характер, терминальный T_{1/2} — примерно 13 ч.

Коррекция приема олмесартана не предусмотрена у больных с АГ в зависимости от возраста и пола больного.

К противопоказаниям к использованию олмесартана относятся: гиперчувствительность, обструкция желчевыводящих путей, почечная недостаточность (С_l креатинина <20 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения), беременность,

кормление грудью. Его следует с осторожностью применять при стенозе аортального или митрального клапанов, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, первичном гиперальдостеронизме, гиперкалиемии, гипонатриемии, почечной недостаточности (С1 креатинина >20 мл/мин), ХСН, двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки, ИБС, цереброваскулярных заболеваниях, возрасте до 18 лет и старше 65 лет, В ряде случаев олмесартан может вызывать серьезные и иммуно опосредованные энтеропатии [113].

Проведенные в последние годы исследования продемонстрировали, что антигипертензивная стратегия, основанная на применении олмесартана действительно может обеспечить устойчивое управление АД у большинства пациентов с АГ в течение 24 часов. Кроме этого олмесартан также может оказывать потенциально благоприятные эффекты на уровне сосудов, снижая или нивелируя воспалительный процесс, участвующий в развитии и прогрессировании атеросклероза [114].

Таким образом, артериальная гипертензия является одним из наиболее значимых факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Следует отметить, что снижение цифр АД до рекомендованного целевого уровня ассоциируется с уменьшением числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Поэтому в основу терапии большинства пациентов, должно лежать применение препаратов, блокирующих работу ренин-ангиотензиновой системы. Данная рекомендация вполне обоснована, так как ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет ключевую роль в регуляции артериального давления.

Суммируя все изложенное можно сделать вывод о достаточно высокую Низкая приверженность к антигипертензивной терапии больных с АГ является одним из наиболее важных факторов неудовлетворительного контроля за уровнем АД. Виной тому нередко сложные схемы медикаментозного лечения, плохая переносимость и частая замена препаратов из-за недостаточного контроля за уровнем АД и развитием

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Важную роль в повышении приверженности и, следовательно, к уменьшению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий играет наличие фиксированных доз среди антигипертензивных препаратов. С этих позиций БРА являются теми препаратами, прием которых связан с более высоким уровнем приверженности и эффективности проводимой терапии. Наличие положительного разностороннего влияния на коморбидную патологию различных представителей БРА, создают условия для минимизации лекарственной терапии в зависимости от применения того или иного его представителя (табл. 7 и 8). Это дает возможность достижения не только целевого АД, но и стабилизации или регрессии ряда важнейших заболеваний, определяющих высокую коронарную смерть.

Таблица 7

Торговые названия сартанов и рекомендуемые дозы

Сартаны	Торговые названия и дозы
Азилсартан	<i>Эдарби</i> (внутри, независимо от времени приема пищи, один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза — 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной — 80 мг 1 раз в сутки)*.

Кандесартан	<p>Кандесартан-С3 (рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата составляет 8 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 16 мг 1 раз в сутки. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить АД после 4 нед приема препарата в дозе 16 мг/сут, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг 1 раз в сутки) *</p> <p>Кандесартана цилексетил Ордисс Ксартен Атаканд Ангиаканд Кандекор Гипосарт</p>
Эпросартан	<p>Теветен (внутри, независимо от приема пищи. Рекомендуемая суточная доза — 600 мг 1 раз в день утром. Подбора начальной дозы не требуется для больных пожилого возраста и для больных, страдающих печеночной недостаточностью. Для пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (С1 креатинина <60 мл/мин) суточная доза не должна превышать 600 мг. Длительность лечения не ограничена) *.</p> <p>Эпросартана мезилат Навитен</p>
Ирбесартан	<p>Апровель (внутри, вне зависимости от приема пищи, таблетку проглатывают целиком, запивая водой. Обычно начальная доза составляет 150 мг 1 раз в сутки. Пациенты, у которых для достижения целевых значений АД требуется его дополнительное снижение, доза может быть увеличена до 300 мг 1 раз в сутки) *.</p> <p>Ирсар Ирбесартан Ибертан Фирмаста Ирбесартан 0</p>
Лозартан	<p>Лозартан (Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг 1 раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3-6 недель от начала терапии. У некоторых пациентов для достижения большего эффекта доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки. У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови</p>

	<p>(например, при приеме диуретиков в больших дозах) начальную дозу препарата следует снизить до 25 мг 1 раз в сутки) *</p> <p>Блоктран Брозаар Вазотенз Веро-Лозартан Зисакар Кардомин-Сановель Козаар Лакеа Лозап Лозарел Лозартан калия Лозартан-Рихтер Лозартан-Тева Лориста Презартан Реникард Агилосартан Лотор Лозартан-ТАД Карзартан Лозартан Маклеодз Лосакор Лозартан А Лозартан Канон Вазотен</p>
<p>Олмесартан</p>	<p>Олмесартан медоксомил (Принимают внутрь, ежедневно. Начальная доза - 10 мг/сут. При недостаточной эффективности дозу повышают до оптимальной - 20 мг/сут. При необходимости доза может быть повышена до максимальной – 40 мг/сут. Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется. При необходимости повышения суточной дозы до максимальной, составляющей 40 мг/сут, повышение следует проводить под тщательным контролем АД. Для пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени (КК 20-60 мл/мин) максимальная суточная доза составляет 20 мг) *</p> <p>Кардосал Кардосал Кардосал</p>

	<i>Олимистра</i>
Телмисартан	<p><i>Телмисартан-СЗ</i> (Внутрь, вне зависимости от времени приема пищи. Начальная рекомендованная доза препарата Телмисартан-СЗ — 1 табл. (40 мг) 1 раз в сутки. В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, максимальная рекомендованная доза препарата Телмисартан-СЗ может быть увеличена до 80 мг/сут. При решении вопроса об увеличении дозы следует принимать во внимание, что максимальный антигипертензивный эффект обычно достигается в течение 4–8 нед после начала лечения) *</p> <p><i>Микардис</i> <i>Прайтор</i> <i>Телмисартан</i> <i>Телмисартан-РИХТЕР</i> <i>Телмиста</i> <i>Тезео</i> <i>Телзан</i> <i>Танидол</i> <i>Телсартан</i></p>
Валсартан	<p><i>Валсартан-СЗ</i> (Принимают внутрь, не разжевывая, независимо от приема пищи. Артериальная гипертензия. Рекомендуемая начальная доза составляет 80 мг 1 раз/сут, независимо от расы, пола и возраста пациента. Начало антигипертензивного действия отмечается в пределах 2 ч, максимальное снижение АД достигается в пределах 4-6 ч. Антигипертензивный эффект сохраняется более 24 ч. Максимальная суточная доза - 320 мг. Возможно комбинирование с диуретиками. Хроническая сердечная недостаточность По 40 мг (1/2 таблетки по 80 мг) 2 раза/сут, с постепенным повышением до 80 мг 2 раза/сут, при хорошей переносимости - до 160 мг 2 раза/сут. Максимальная суточная доза - 320 мг в 2 приема. Период после перенесенного инфаркта миокарда Лечение начинают в течение 12 ч после перенесенного инфаркта миокарда с начальной дозы 20 мг 2 раза/сут, с последующим увеличением дозы (40 мг, 80 мг, 160 мг 2 раза/сут) в течение нескольких недель, до достижения целевой дозы 160 мг 2 раза/сут. Достижение дозы 80 мг 2 раза/сут рекомендуется к концу 2-й недели, 160 мг 2 раза/сут - к концу 3 месяца терапии. Максимальная</p>

	<p>суточная доза - 320 мг в 2 приема. Достижение целевой дозы зависит от переносимости препарата в период титрования. У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек при КК >10 мл/мин коррекция дозы не требуется. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени без развития холестаза максимальная суточная доза препарата не должна превышать 80 мг) *</p> <p>Валсартан Валз Вальсакор Диован Нортиван Валсартан Валсартан Зентива Валсафорс Тантордио Валсартан А Валаар Артинова Тарег Валсартана гранулят Сартавель Валсартан МС</p>
Фимасартан	<p>Фимасартана калия тригидрат (рекомендуемая начальная доза фимасартана составляет 60 мг один раз в сутки вне зависимости от времени приема нищи. Если артериальное давление не удается адекватно контролировать на фоне применения препарата в дозе 60 мг, доза фимасартана может быть увеличена до 120 мг один раз в сутки. По возможности рекомендуется принимать фимасартан в одно и то же время дня (например, утром). *</p> <p>Канарб</p>

Примечание: * дозировка относится ко всем торговым название

Таблица 8

Итоговые данные рекомендаций США по применению сартанов (Csaba András Dézsi. The Different Therapeutic Choices with ARBs. Which One to Give? When? Why? Am J Cardiovasc Drugs. 2016; 16: 255–266.)

Клинические ситуации кроме артериальной гипертензии, при которых сартаны необходимо назначать	Наиболее эффективные сартаны	Потенциально полезные сартаны	Сартаны с потенциально негативными эффектами
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	Телмисартан	Лозартан	-
Сердечная недостаточность	Валсартан Кандесартан Лозартана	-	-
Инфаркт миокарда	Валсартан	Телмисартан	-
Инсульт	Лозартан	Телмисартан Кандесартан Эпросартана	-
Мерцательная аритмия	Телмисартан	Лозартан Кандесартан Валсартан	-
Сахарный диабет	Телмисартан Валсартан	Лозартан Ирбесартана Кандесартан	Олмесартан
Диабетическая нефропатия	Лозартан Ирбесартана	Телмисартан Валсартан Кандесартан	Олмесартан
Метаболический синдром	Телмисартан	Валсартан	-
Гиперурикемия	Лозартан	Ирбесартан	Кандесартан
Эректильная дисфункция	Валсартан Лозартан] Ирбесартан	-	-
Когнитивные нарушения	-	Кандесартан Ирбесартан Лозартан Валсартан Эпросартан Телмисартан]	-

Список литературы

1. Csaba András Dézsi. The Different Therapeutic Choices with ARBs. Which One to Give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16: 255–266.
2. Bakheit A.H., Abd-Elgalil A.A, Mustafa B., Haque A, Wani T.A. Telmisartan. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2015;40:371-429. doi: 10.1016/bs.podrm.2015.01.003. Epub 2015 Mar 31. Review
3. Soto M, Bang S, McCombs J, Rodgers K.E. Renin Angiotensin system-modifying therapies are associated with improved pulmonary health. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2017 Jun 28;3:6. doi: 10.1186/s40842-017-0044-1. eCollection 2017.

4. Leung A.A, Daskalopoulou S.S, Dasgupta K, McBrien K, et al., Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol.* 2017 May;33(5):557-576. doi: 10.1016/j.cjca.2017.03.005. Epub 2017 Mar 10.
5. Aslam M, Ahmad M, Mobasher F. Efficacy and Tolerability of Antihypertensive Drugs in Diabetic and Nondiabetic Patients. *J Pharm Bioallied Sci.* 2017 Jan-Mar;9(1):56-65. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_308_16.
6. Campbell N.R, Leiter LA, Laroche P, Tobe S, Chockalingam A, Ward R, et al. Hypertension in diabetes: A call to action. *Can J Cardiol.* 2009;25:299–302.
7. Aslam M, Ahmad M, Mobasher F. Efficacy and Tolerability of Antihypertensive Drugs in Diabetic and Nondiabetic Patients. *J Pharm Bioallied Sci.* 2017 Jan-Mar;9(1):56-65. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_308_16.
8. Li Robert. Cardiovascular diseases: from molecular pharmacology to evidence-based therapeutics. Hoboken: Wiley.; 2015.
9. Cheung B.M, Li C. Diabetes and hypertension: Is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14:160–6.
10. Nilsson P.M. Target blood pressure in diabetes patients with hypertension – What is the accumulated evidence in 2011? *J Zhejiang Univ Sci B.* 2011;12:611–23.
11. Carnevale Schianca G.P, Sola D, Rossi L, Fra G.P, Bartoli E. The management of type 2 diabetic patients with hypoglycemic agents. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:601380.
12. Qi Q, Forman J.P, Jensen M.K, Flint A, Curhan G.C, Rimm E.B, et al. Genetic predisposition to high blood pressure associates with cardiovascular complications among patients with type 2 diabetes: Two independent studies. *Diabetes.* 2012;61:3026–32.
13. Poulter, N.R., Prabhakaran, D., and Caulfield, M. Hypertension. *Lancet.* 2015; 386: 801–812.
14. Chobanian A.V, Bakris G.L, Black H.R, Cushman W.C, Green L.A, Izzo J.L, Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206–52.

15. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А., Гусаковская Л.И., Мельникова Е.А. Влияние терапии метопрололом на артериальную ригидность. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2011 Том: 7 Номер: 6 2011 – С. 685-689.
16. Franklin S.S.. Hypertension in the Elderly. In: Lip G., Hall J. Comprehensive Hypertension. – Mosby, 2007.
17. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86:747–803.
18. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: Pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(Suppl B):9–20.
19. Min L.J, Mogi M, Iwanami J, et al. Cross-talk between aldosterone and angiotensin II in vascular smooth muscle cell senescence. *Cardiovasc Res.* 2007;76:506–516.
20. Aoyama T, Minatoguchi S. The effect of ARB on prevention of atherosclerosis. *Nihon Rinsho.* 2011;69(1):92–99.
21. Zaman M.A, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin–angiotensin–aldosterone system. *Nat Rev Drug Discov.*, 2002, 1: 621–36.
22. Israili Z.H. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 2000, 14(1): 73–86.
23. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry Hypertension indication: drug labeling for cardiovascular outcome claims. United States Department of Health and Human Services; 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075072.pdf>.
24. Furukawa Y, Kishimoto S, Nishikawa K, inventors. Takeda Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan, assignee. US Patent. Hypotensive imidazole-5-acetic acid derivatives. 1982 October 20;355:040.
25. Duncia J.V, Chiu A.T, Carini D.J, et al. The discovery of potent non-peptide angiotensin II receptor antagonists: a new class of potent antihypertensives. *J Med Chem.* 1990;33(5):1312–1329.
26. Takeda Pharmaceuticals North America. Edarbi prescribing information. 2011.

27. Takeda Pharmaceuticals Press Release. Takeda's Edarbi® (azilsartan medoxomil) receives European marketing authorisation for the treatment of essential hypertension. [Accessed January 27, 2012]. Available from: http://www.takeda.com/press/article_43967.html.
28. Takeda Pharmaceuticals Press Release. New drug application approval for AZILVA® in Japan, a treatment of hypertension. [Accessed January 26, 2012]. Available from: http://www.takeda.com/press/article_44965.html.
29. Soto M, Bang SI, McCombs J, Rodgers KE. Renin Angiotensin system-modifying therapies are associated with improved pulmonary health. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2017 Jun 28;3:6. doi: 10.1186/s40842-017-0044-1. eCollection 2017.
30. Csaba András Dézsi. The Different Therapeutic Choices with ARBs. Which One to Give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16: 255–266.
31. Карпов Ю.А. Позиция сартанов в лечении АГ на основе доказательств по результатам клинических исследований. *РМЖ*. 2011.- №26 от - 1614
32. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. // *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
33. Danlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the 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.
34. Kario K, Hoshida S, Uchiyama K, Yoshida T, Okazaki O, Noshiro T, Aoki H, Mizuno H, Matsumoto Y. Dose Timing of an Angiotensin II Receptor Blocker/Calcium Channel Blocker Combination in Hypertensive Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016 Oct;18(10):1036-1044. doi: 10.1111/jch.12814. Epub 2016 Mar 16.
35. Du H, Fan J, Ling Z, Woo K, Su L, Chen S, Liu Z, Lan X, Zhou B, Xu Y, Chen W, Xiao P, Yin Y. Effect of nifedipine versus telmisartan on prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *Hypertension*. 2013 Apr;61(4):786-92. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.202309. Epub 2013 Feb 25.

36. Aswar U, Chepurwar S, Shintre S, Aswar M. Telmisartan attenuates diabetes induced depression in rats. *Pharmacol Rep.* 2017 Apr;69(2):358-364. doi: 10.1016/j.pharep.2016.12.004. Epub 2016 Dec 9.
37. Younis F.M, Blumenthal-Katzir T, Hollander K, Grigoriadis N, Touloumi O, Lagoudakic R, Rosenthal T. Telmisartan-mediated metabolic profile conferred brain protection in diabetic hypertensive rats as evidenced by magnetic resonance imaging, behavioral studies and histology. *Eur J Pharmacol.* 2016 Oct 15;789:88-97. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.021. Epub 2016 Jul 12.
38. Scheen A.J. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab.* 2004 Dec;30(6):487-96.
39. Dhiman N, Awasthi R, Jindal S, Khatri S, Dua K. Development of Bilayer Tablets with Modified Release of Selected Incompatible Drugs. *Polim Med.* 2016 Jan-Jun;46(1):5-15. doi: 10.17219/pim/62511.
40. Liu Z1, Zhao Y, Wei F, Ye L, Lu F, Zhang H, Diao Y, Song H, Qi Z. Treatment with telmisartan/rosuvastatin combination has a beneficial synergistic effect on ameliorating Th17/Treg functional imbalance in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014 Mar;233(1):291-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.004. Epub 2014 Jan 10.
41. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation.* 2004;110:1507–1512.
42. Kusumoto K, Igata H, Ojima M, et al. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur J Pharmacol.* 2011;669:84–93.
43. Cheung B.M, Li C. Diabetes and hypertension: Is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14:160–6.
44. Nilsson P.M. Target blood pressure in diabetes patients with hypertension – What is the accumulated evidence in 2011? *J Zhejiang Univ Sci B.* 2011;12:611–23.
45. Carnevale Schianca G.P, Sola D, Rossi L, Fra G.P, Bartoli E. The management of type 2 diabetic patients with hypoglycemic agents. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:601380.

46. Abdelsaid I, Coucha M, Ergul A. Cerebrovasculoprotective effects of azilsartan medoxomil in diabetes. *Transl Res.* 2014 Nov;164(5):424-32. doi: 10.1016/j.trsl.2014.06.003. Epub 2014 Jun 17.
47. Hoogwerf B.J. Renin-angiotensin system blockade and cardiovascular and renal protection. *Am J Cardiol.* 2010;105:30A–35A.
48. Yusuf S, Teo K.K, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547–1559.
49. Dupuis F, Vincent J.M, Liminana P, Chillon J.M, Capdeville-Atkinson C, Atkinson J. Effects of suboptimal doses of the at1 receptor blocker, telmisartan, with the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cerebral arterioles in spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens.* 2010;28:1566–1573.
50. Kurtz T.W, Pravenec M. Molecule-specific effects of angiotensin ii-receptor blockers independent of the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens.* 2008;21:852–859.
51. Wang S, Li J, Zhou X, Liu K, Zhang X, Meng Q, Shi R, Shi D, Chen X. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens.* 2017 Jul 13. doi: 10.1038/jhh.2017.51.
52. Zannad F, Fay R. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007;21(2):181–190.
53. Petrella R, Michailidis P. Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management. *Clin Ther.* 2011;33(9):1190–1203.
54. Ram C.V, Ramaswamy K, Qian C, et al. Blood pressure outcomes in patients receiving angiotensin II receptor blockers in primary care: a comparative effectiveness analysis from electronic medical record data. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(11):801–812.
55. Nixon R.M, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int J Clin Pract.* 2009;63(5):766–775

56. Scheen A.J. Clinical study of the month. The LIFE study: cardiovascular protection of hypertensive patients by losartan. *Rev Med Liege*. 2002;57(4):240–244.
57. Coulson R, Liew S.H, Connelly A.A, Yee N.S, et al. The angiotensin receptor blocker, Losartan, inhibits mammary tumor development and progression to invasive carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Mar 21;8(12):18640-18656. doi: 10.18632/oncotarget.15553.
58. Chae Y.K, Valsecchi ME, Kim J, Bianchi AL, Khemasuwan D, Desai A, Tester W. Reduced risk of breast cancer recurrence in patients using ACE inhibitors, ARBs, and/or statins. *Cancer Invest*. 2011;29:585–93. doi: 10.3109/07357907.2011.616252.
59. Keizman D, Huang P, Eisenberger MA, Pili R, Kim JJ, Antonarakis ES, Hammers H, Carducci MA. Angiotensin system inhibitors and outcome of sunitinib treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: a retrospective examination. *Eur J Cancer*. 2011;47:1955–61. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.019.
60. Nakai Y, Isayama H, Ijichi H, Sasaki T, Sasahira N, Hirano K, Kogure H, Kawakubo K, Yagioka H, Yashima Y, Mizuno S, Yamamoto K, Arizumi T, et al. Inhibition of renin-angiotensin system affects prognosis of advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine. *Br J Cancer*. 2010;103:1644–8. doi: 10.1038/sj.bjc.6605955. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
61. Wilop S, von Hobe S, Crysandt M, Esser A, Osieka R, Jost E. Impact of angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer undergoing first-line platinum-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135:1429–35. doi: 10.1007/s00432-009-0587-3.
62. Dahlof B, Devereux R.B, Kjeldsen S.E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995–100.
63. Negro R, Formoso G, Hassan H. The effects of irbesartan and telmisartan on metabolic parameters and blood pressure in obese, insulin resistant, hypertensive patients. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:957–961. [PubMed]
64. Nishimura H, Sanaka T, Tanihata Y, Naito T, Higuchi C, Otsuka K. Losartan elevates the serum high-molecular weight-adiponectin isoform and concurrently

improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism. *Hypertens Res.* 2008;31:1611–1618.

65. . Erbe D.V, Gartrell K, Zhang YL, et al. Molecular activation of PPAR-gamma by angiotensin II type 1-receptor antagonists. *Vascul Pharmacol.* 2006;45(3):154–162.

66. Sawada T, Yamada H, Dahlof B, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO Heart Study. *Eur Heart J.* 2009;30:2461–2469.

67. Tocci G, Paneni F, Palano F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens.* 2011;24(5):582–590.

68. Фомин В.В., Свистунов А.А. Артериальная гипертензия: от саралазина до сартанов. *Системные гипертензии.* 2013. Т. 10. № 3. С. 43-48.

69. Volpe M, Santolamazza C, Mastromarino V, Coluccia R, Battistoni A, Tocci G. Monotherapy and Dual Combination Therapies Based on Olmesartan: A Comprehensive Strategy to Improve Blood Pressure Control. *igh Blood Press Cardiovasc Prev.* 2017 Jun 12. doi: 10.1007/s40292-017-0216-1.

70. Volpe M, Santolamazza C, Mastromarino V, Coluccia R, Battistoni A, Tocci G. Monotherapy and Dual Combination Therapies Based on Olmesartan: A Comprehensive Strategy to Improve Blood Pressure Control. *igh Blood Press Cardiovasc Prev.* 2017 Jun 12. doi: 10.1007/s40292-017-0216-1.

71. Julius S, Kjeldsen S.E, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022–2031

72. Bakheit A.H, Abd-Elgalil A.A, Mustafa B, Haque A, Wani TA. Telmisartan. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2015;40:371-429. doi: 10.1016/bs.podrm.2015.01.003. Epub 2015 Mar 31. Review

73. Yusuf S, Teo K.K, Pogue J, et al for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559

74. The ONTARGET Investigators Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547–1559. doi: 10.1056/NEJMoa0801317.

75. TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9644):1174–83.
76. Ripley T.L. The power to TRANSCEND. *Lancet*. 2008;372(9644):1128–1130. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61243-X.
77. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension*. 2004;43:993–1002.
78. Rotman N, Wahli W. PPAR modulation of kinase-linked receptor signaling in physiology and disease. *Physiology (Bethesda)* 2010;25:176–185.
79. Duan S.Z, Usher MG, Mortensen RM. PPARs: the vasculature, inflammation and hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2009;18:128–133.
80. Min L.J, Mogi M, Shudou M, Jing F, Tsukuda K, Ohshima K, Iwanami J, Horiuchi M. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma Activation With Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade Is Pivotal for the Prevention of Blood-Brain Barrier Impairment and Cognitive Decline in Type 2 Diabetic Mice. *Hypertension*. 2012;59:1079–1088.
81. Pang T, Benicky J, Wang J, Orecna M, Sanchez-Lemus E, Saavedra JM. Telmisartan ameliorates lipopolysaccharide-induced innate immune response through PPAR γ activation in human monocytes. *J. Hypertens*. 2012a;30:87–96.
82. . Wang J, Pang T, Hafko R, Benicky J, Sanchez-Lemus E, Saavedra J.M. Telmisartan ameliorates glutamate-induced neurotoxicity: roles of AT(1) receptor blockade and PPAR γ activation. *Neuropharmacology*. 2014 Apr;79:249-61. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.11.022. Epub 2013 Dec 4.
83. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153.
84. McKelvie R.S, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation*. 1999;100:1056–1064. doi: 10.1161/01.CIR.100.10.1056.

85. Pfeffer M.A, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759–766. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14282-1
86. Sunami E, Nomura K, Nishiyama Y, Katayama Y. Effects of Candesartan Cilexetil Compared with Amlodipine on Serum Asymmetric Dimethylarginine Levels in the Chronic Stage of Cerebral Infarction: A Preliminary Study. *J Nippon Med Sch*. 2016;83(6):272-276. doi: 10.1272/jnms.83.272.
87. Kjeldsen S.E, Dzongowski P, Li N, Wang L, Radlmaier A. Fixed-dose combination of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and candesartan cilexetil in patients with moderate-to-severe essential hypertension: an open-label, long-term safety and efficacy study. *J Clin Pharm Ther*. 2016 Dec;41(6):695-702. doi: 10.1111/jcpt.12451. Epub 2016 Sep 27.
88. Takashi Kajiya. Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans. *Vasc Health Risk Manag*. 2012; 8: 133–143. Published online 2012 Feb 28. doi: 10.2147/VHRM.S22595.
89. Smith D.H, Cramer M.J, Neutel J.M, et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. *Blood Press Monit*. 2003;8:111–117.
90. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46:156–161.
91. . White W.B, Weber M.A, Sica D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension*. 2011;57:413–420.
92. Sica D, White W.B, Weber M.A, et al. Comparison of the novel angiotensin ii receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens*. 2011;13:467–472.
93. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846–853. [PubMed]
94. Kario K. Blood pressure variability in hypertension: a possible cardiovascular risk factor. *Am J Hypertens*. 2004;17:1075–1076.

95. Ojima M, Igata H, Tanaka M, et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;226(3):801–808.
96. Liu H, Mao P, Wang J, Wang T, Xie CH. endothelial cell injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and anti-inflammatory activity. *Neurochem Int*. 2016 Mar;94:48-56. doi: 10.1016/j.neuint.2016.02.005. Epub 2016 Feb 12.
97. Hjerimitslev M, Grimm DG1,, Wehland M, Simonsen U1, Krüger M. Azilsartan Medoxomil, an Angiotensin II Receptor Antagonist for the Treatment of Hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Apr 26. doi: 10.1111/bcpt.12800.
98. Kurtz T.W, Kajiya T. Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:133-43. doi: 10.2147/VHRM.S22595. Epub 2012 Feb 2.
99. White W.B, Weber M.A, Sica D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension*. 2011;57(3):413–420.
100. Sica D, Weber M, et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(2):81–88. [PubMed]
101. Sica D, White W.B, Weber M.A, et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(7):467–472.
102. White W.B, Cuadra R.H, Lloyd E, Bakris G.L, Kupfer S. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):788-97. doi: 10.1097/HJH.0000000000000839.
103. Petrella R.J, Gill D.P, Berrou J.P. Effect of eprosartan-based antihypertensive therapy on coronary heart disease risk assessed by Framingham methodology in Canadian patients with diabetes: results of the POWER survey. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015 Mar 24;8:173-80. doi: 10.2147/DMSO.S79221. eCollection 2015.

104. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005 Jun;36(6):1218-26. Epub 2005 May 5.
105. Ah YM, Lee J.Y, Choi Y.J, Kong J, Kim B, Choi K.H, Han N, Yu YM, Oh JM, Shin W.G, Lee H.Y. Influence of initial angiotensin receptor blockers on treatment persistence in uncomplicated hypertension: A nation-wide population-based study. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(3):325-30. doi: 10.3109/10641963.2015.1116548. Epub 2016 Mar 30.
106. Zhou T, Huang X, Cai X, Xie L. Combined treatment of irbesartan and diltiazem ameliorates endothelium dependent vasodilatation in hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 2017 Jun 14:1-7. doi: 10.1080/10641963.2017.1306537.
107. Omboni S, Malacco E, Napoli C, Modesti PA, Manolis A, Parati G, Agabiti-Rosei E9, Borghi C10. Erratum to: Efficacy of Zofenopril vs. Irbesartan in Combination with a Thiazide Diuretic in Hypertensive Patients with Multiple Risk Factors not Controlled by a Previous Monotherapy: A Review of the Double-Blind, Randomized "Z" Studies. *Adv Ther*. 2017 Jun;34(6):1498-1499. doi: 10.1007/s12325-017-0537-4.
108. Bulitta J.B, Paik S.H, Chi Y.H, Kim T.H, Shin S, Landersdorfer CB, Jiao Y, Yadav R, Shin BS. Characterizing the time-course of antihypertensive activity and optimal dose range of fimasartan via mechanism-based population modeling. *Eur J Pharm Sci*. 2017 Sep 30;107:32-44. doi: 10.1016/j.ejps.2017.06.008.
109. Kim K.I, Shin M.S, Ihm S.H, Youn H.J, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fimasartan/Amlodipine Combined Therapy Versus Fimasartan Monotherapy in Patients With Essential Hypertension Unresponsive to Fimasartan Monotherapy. *Clin Ther*. 2016 Oct;38(10):2159-2170. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.008.
110. Rhee M.Y, Ahn T, Chang K, Chae SC, et al. The efficacy and safety of co-administration of fimasartan and rosuvastatin to patients with hypertension and dyslipidemia. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017 Jan 5;18(1):2. doi: 10.1186/s40360-016-0112-7.
111. Shin M.S, Kang D.R, Kim C, Cho E.J, et al. imasartan for independent reduction of blood pressure variability in mild-to-moderate hypertension. *Drug Des*

Devel Ther. 2016 May 5;10:1573-80. doi: 10.2147/DDDT.S107433. eCollection 2016.

112. Volpe M, Santolamazza C, Mastromarino V, Coluccia R, Battistoni A, Tocci G. Monotherapy and Dual Combination Therapies Based on Olmesartan: A Comprehensive Strategy to Improve Blood Pressure Control. *igh Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017 Jun 12. doi: 10.1007/s40292-017-0216-1.

113. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, Pouderoux P et al. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Nov;40(9):1103-9. doi: 10.1111/apt.12937. Epub 2014 Sep 9.

114. Volpe M, Santolamazza C, Mastromarino V, Coluccia R, Battistoni A, Tocci G. Monotherapy and Dual Combination Therapies Based on Olmesartan: A Comprehensive Strategy to Improve Blood Pressure Control. *igh Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017 Jun 12. doi: 10.1007/s40292-017-0216-1.

115. Omboni S, Malacco E, Mallion JM, Volpe M. Olmesartan vs ramipril in the treatment of hypertension and associated clinical conditions in the elderly: a reanalysis of two large double-blind, randomized studies at the light of the most recent blood pressure targets recommended by guidelines. *Clin Interv Aging*. 2015 Oct 1;10:1575-86. doi: 10.2147/CIA.S88195. eCollection 2015.

116. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147,020 patients from randomised trials. *BMJ*. 2011;342:d2234. doi: 10.1136/bmj.d2234

117. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, Vassallo E, Rosano G, Perrone-Filardi P. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on mortality and cardiovascular events in patients without heart failure. A meta-analysis of randomized clinical trials in 108,223 patients. In: Paper presented at: American Heart Association Scientific Session; November 06, 2012; Dallas, TX. Abstract 9641.

118. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:131–142. doi: 10.1016/S0735-1097(13)60132-1. [PubMed] [Cross Ref]

