



Кандесартан – място в лечението на артериалната хипертония и сърдечно-съдовите заболявания

Д-р Любомир Бауренски

Национална кардиологична болница

В последните години бяха натрупани безспорни доказателства за ролята на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) в патогенезата на артериалната хипертония (АХ) и сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ). Ангиотензин II (АТ II) е тясно свързан с множество процеси, които са от съществена важност при активиране на патофизиологичните механизми, отговорни за развитието и прогресирането на ССЗ, включително модуляция на клетъчната функция и стимулиране на клетъчния растеж. АТ II също така е мощен вазоконстриктор на реналното и системното кръвообращение, където стимулира освобождаването на норепинефрин от симпатиковите нервни окончания, инхибира вагусовия тонус и индуцира освобождаването на алдостерон. Това води до ретенция на натрий и вода и повишена екскреция на калий. В допълнение, аномалиите в продукцията на АТ II се асоцират с прогресивната фиброза, ендотелна клетъчна дисфункция, тромбообразуване и атеросклероза.^{1, 2, 3, 4} Блокирането на РААС е от съществено значение в лечението и спиране на прогресията на сърдечно-съдовата болест и то може да се осъществи по различни механизми и на различни нива. Инхибирането на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) от АСЕ-инхибитори значимо намалява образуването на АТ II, което от своя страна води до блокиране на невро-хормоналните пътища и в крайна сметка ефект върху сърдечното ремоделиране и намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, обаче намалената продукция на АТ II и последващата понижена стимулация на АТ1- и АТ2-рецепторите може да доведе до развитие на т. нар. „феномен на избягване“ – натрупване на ангиотензин I и продукция на АТ II по алтернативни пътища (кампесин С, химази).⁵

Ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) са сравнително нов клас медикаменти, които блокират действието на АТ II чрез предотвратяване на свързването на АТ II към АТ II-рецепторите, което води до намаление на кръвното налягане (КН). АРБ имат все по-голямо приложение, освен АХ, СН, превенция на бъбречната недостатъчност при пациенти с диабет и пре-

венция на рекурентно предсърдно мъжжение.⁶ Тъй като този клас медикаменти има ефекти, които са подобни на АСЕ-инхибиторите, те често се използват при непоносимост към АСЕ-инхибиторите. АРБ са сходни по отношение на действието си и страничните ефекти. Те се различават по фармакологична характеристика, което определя и различната им клинична ефективност.

Кандесартан е ангиотензин II-рецепторен антагонист, индициран основно както всички препарати от тази група за лечение на АХ.

Механизъм на действие

Кандесартан антагонизира АТ II чрез блокиране на ангиотензин тип 1 (АТ1) рецептора. Медикаментът неутрализира вазоконстрикторните и алдостерон-секретиращи ефекти на АТII чрез селективно блокиране на свързването на АТII към АТ1-рецептора в много тъкани, като гладките мускули на съдовете и надбъбречната жлеза. Неговото действие следователно е независимо от пътищата на АТII синтеза. АТ2-рецепторът, който също така се намира в много тъкани, не играе роля в сърдечно-съдовата хомеостаза. **Кандесартан има много по-голям афинитет (>10 000 пъти) към АТ1-рецептора, отколкото към АТ2-рецептора.** Здравата връзка между кандесартан и АТ1-рецептора е резултат на здраво свързване и бавна дисоциация от рецептора.⁷ **Кандесартан е с по-висока степен на непреодолим антагонизъм, по-висок афинитет и по-бавна дисоциация в сравнение с лозартан, валсартан и ирбесартан.** Степента на дисоциация от АТ1-рецептора е 5 пъти по-бавна от дисоциацията на ангиотензин II. Клиничното значение се изразява в това, че повишението на ангиотензин II в резултат от намалението на АН не води до „rebound effect“.

Фармакодинамика

Препаратът инхибира пресорния ефект на АТII **гозо-зависимо**.⁸ Една седмица след вземане веднъж дневно на 8 mg кандесартан пресорният ефект се инхибира приблизително 90% пиково (4–8 часа след до-



зирането) с 50% инхибция, персистираща на 24 час. Плазмените концентрации на АТ I, АТ II и плазмената ренинова активност се покачват дозо-зависимо след еднократен или повтарящи се приеми на кандесартан при здрави лица, хипертоници и пациенти със сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Понижение на плазмената концентрация на алдостерон е наблюдавано при прием на 32 mg от хипертоници.

Фармакокинетика

Абсорбция

Candesartan cilexetil (премедикамент) бързо се превръща в активно лекарство (кандесартан) по време на абсорбцията в гастроинтестиналния тракт. След орално приложение на Candesartan cilexetil като таблета абсолютната бионаличност на кандесартан се оценява на около 15%. Пикова серумна концентрация се достига след 3–4 часа. Храната не влияе на бионаличността на кандесартан след прием на таблетката.

Разпределение

Препаратът се свързва почти напълно с плазмените протеини. Обемът на разпределение е 0.13 L/kg.

Метаболизъм

Candesartan cilexetil бързо и напълно се биоактивира до кандесартан чрез естерна хидролиза по време на абсорбцията от гастроинтестиналния тракт. Проучвания *in vitro* показват, че цитохром P450 изоензим CYP2C9 участва в биотрансформацията на кандесартан до неактивен метаболит. На базата на *in vitro* данните не се очаква поява на лекарствени взаимодействия *in vivo* с медикаменти, чиито метаболизъм зависи от изоензимите на P450.

Екскреция

Препаратът се екскретира главно непроменен с урината и по жлъчен път.

Индикации и клинична употреба

Понастоящем показанията за лечение с кандесартан са:

Хипертония

За лечение на лека до умерена есенциална хипертония. Може да се прилага самостоятелно или в комбинация с тиазидни диуретици.

Сърдечна недостатъчност

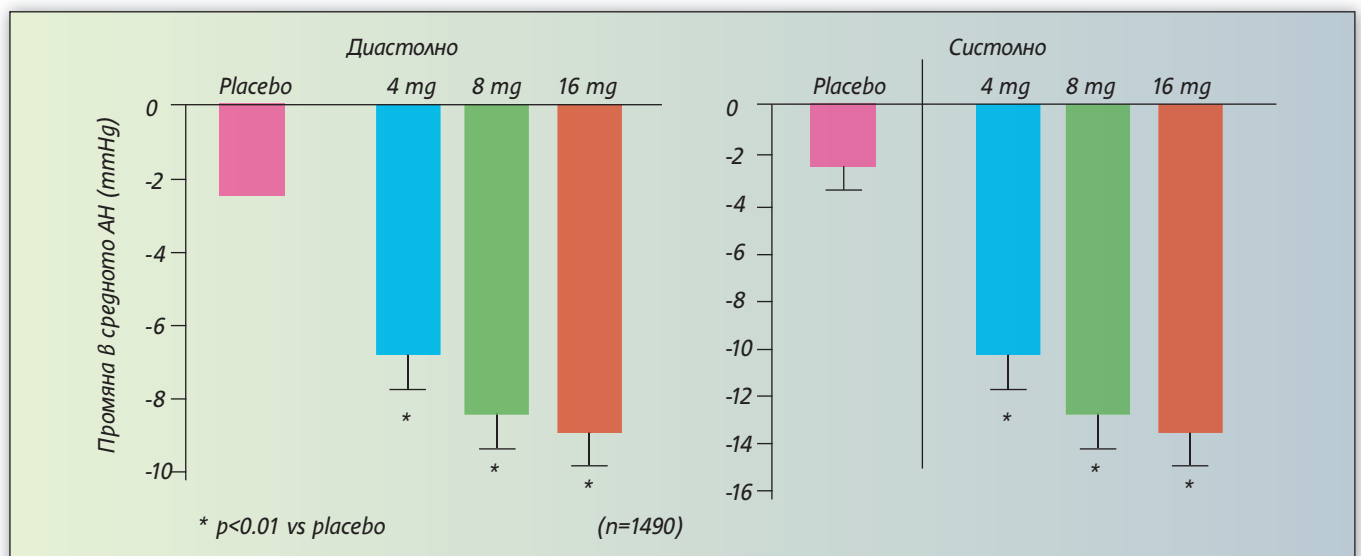
За лечение на СН NYHA клас II и III с ФИ $\leq 40\%$ в допълнение към стандартната терапия със или без АСЕ-инхибитор.

Противопоказания

Свръхчувствителност към кандесартан, бременост и кърмене, тежко чернодробно увреждане.

Странични действия и поносимост

Страничните действия от лечението с кандесартан са редки, съпоставими с плацебо и обичайно леки. В двойно-слепите, плацебо-контролирани проучвания честотата на страничните ефекти не показва асоциация с дозата, възрастта и пола. Най-честите от тях с честота $\geq 1\%$ от пациентите са: главоболие, загене, замаяване, болка в гърба. Хипотония е наблюдавана рядко (по-често при пациенти на диуретична терапия и такива с дехидратация). Специално внимание е необходимо при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. При тях по-често се срещат нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия, бъбречно увреждане, повишение на креатинина, уреята и калия. Оценката на пациентите със СН трябва да включва периодично изследване на бъбречната функция, особено при такива с увредена такава или в напреднала



Фиг. 1. Дозо-зависим ефект в редуцията на кръвното налягане от candesartan (Hübner et al 1997; Elmfeldt et al 1997)

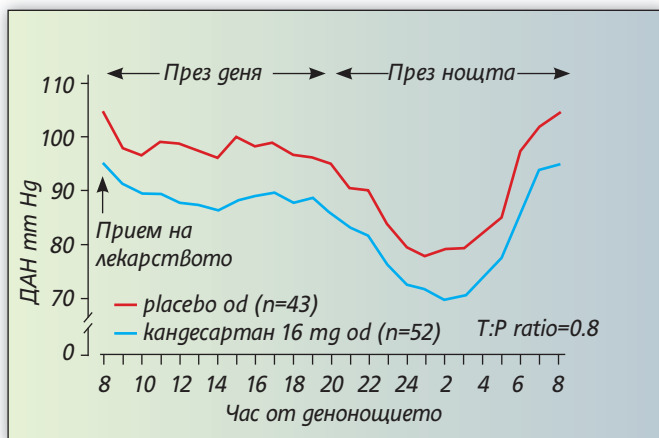
възраст. Когато се използва комбинирана терапия на кандесартан с АСЕ-инхибитор при СН е необходимо редовно и внимателно мониториране на АН, азотните тела и серумния калий.

Клинични проучвания с кандесартан

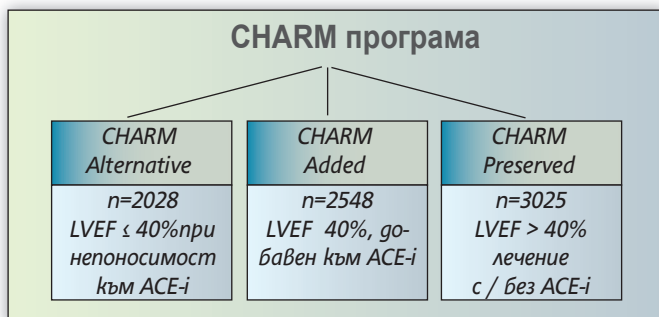
Хипертония

Кандесартан причинява дозо-зависима редукция на АН.⁹ Системното периферно съпротивление се понижава, докато сърдечната честота, ударният обем и сърдечният индекс не се променят съществено. Не е наблюдавана хипотония на първата доза при контролирани клинични опити. Няма данни за ортостатизъм. По-голямата част от ефекта е налице в първите 2 седмици от началото на терапията, а пълният ефект – до 40 седмица. Кандесартан има ясно изразен дозо-зависим ефект върху АН в доза 4-16 мг веднъж дневно (мета-анализ на 6 проучвания) (фиг. 1).

Средното понижение на диастолното АН при доза 8 мг спрямо плацебо е 6.0 mmHg, а при 16 мг – 7.8 mmHg. Trough-to-peak ratio е 80–100 %. Кандесартан има плавен ефект през денонощието, като запазва стабилен контрол на АН, циркадния ритъм и нощния пад на налягането (фиг. 2).



Фиг. 2. Гладък, 24-часов контрол на АН с candesartan. Изследване след 12-седмично лечение (Heuer et al. 1997)



Фиг. 3. Програма CHARM – 3-компонентно проучване, сравняващо candesartan 4-8 мг, титриран до 32 мг, със стандартна терапия за лечение на сърдечна недостатъчност, включваща диуретик, АСЕ-инхибитор и бета-блокатор. Първичен проследяван показател за всяко едно от проучванията – СС смъртност или хоспитализации за СН. Първична крайна точка за цялата програма – обща смъртност (Pfeffer et al, Lancet 2003)

Данните от 8 рандомизирани двойно-слепи мултицентрови клинични проучвания демонстрират **ефикасност на кандесартан 32 мг за лечение на хипертонията**, като след 8 седмици средната редукция на систолното АН е от 6.4 до 15.6 mmHg, а на диастолното от 5.1 до 10 mmHg. При две други мултицентрови open-labelled проучвания **кандесартан 32 мг понижава систолното и диастолно АН съответно от 18.7 до 20.5 mmHg и от 13.1 до 13.2 mmHg.**³⁴

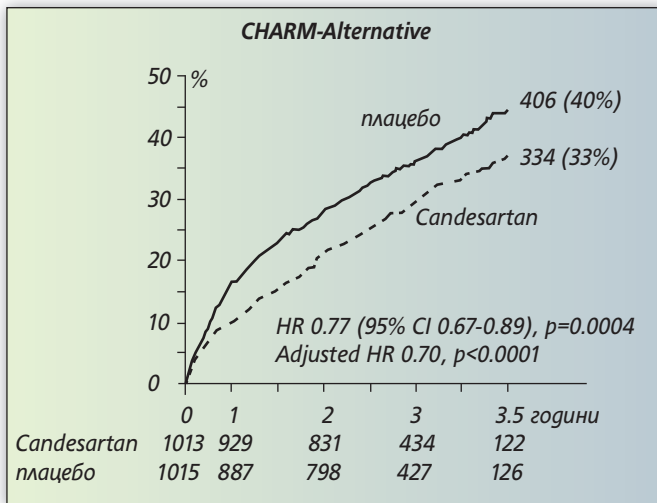
Кандесартан е сравняван с групи антихипертензивни медикаменти по отношение на действието върху АН. Ефектът на 8 мг кандесартан е подобен на 25 мг хидрохлоротиазид, 5 мг амлодипин, 10–20 мг еналаприл или 50 мг лозартан веднъж дневно.^{11, 12, 13} Ефектът на 16 мг кандесартан е по-добър от 50 мг лозартан веднъж дневно (средна разлика 3.7 mmHg, 95% CI–0.8; 6.7).¹⁴ Засилен ефект се наблюдава при комбинация с тиазиден диуретик и калциев антагонист. **Кандесартан в доза 32 мг дневно понижава систолното и диастолното АН при пациенти с лека хипертония сходно на амлодипин 10 мг дневно (съотв. – 15.2/-10.2 mmHg срещу -15.4/-11.3 mmHg) при значимо по-добра поносимост на лечението с кандесартан (2.4% срещу 4.7% странични ефекти и 3.3% срещу 9.4% прекъсване на терапията).**³³

В едно проучване е сравнен антихипертензивният ефект и продължителността на действие на кандесартан 8–16 мг и лозартан 50–100 мг върху клиничното и амбулаторното АН.¹⁵ **Кандесартан 16 мг намалява сигнификантно повече от лозартан 100 мг амбулаторното АН (p<0.05) както през деня, така и през нощта и през целия 24-часов период. Нещо повече, кандесартан демонстрира по-голяма продължителност на действие от лозартан. След пропусната доза (т.е. 24–36 часа след предишната доза) средното амбулаторно налягане на 8 седмица от лечението е значимо по-ниско в групата с кандесартан, отколкото с лозартан (p<0.005)**

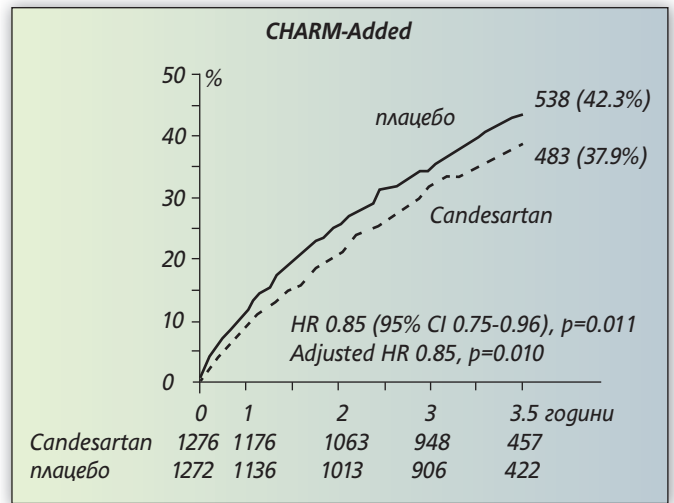
Кандесартан при СН

Известен е фактът, че РААС е активирана до висока степен при СН и една от важните терапевтични цели при тези болни е успешното ѝ и трайното инхибиране, което може да стане с АСЕ-инхибитори, АРБ или комбинация от двете. АСЕ-инхибиторите, бета-блокаторите и алдостероновите антагонисти са доказали полза при болни със СН. Тези пациенти, обаче остават с висок риск за СС смърт и хоспитализации поради влошаване симптомите на СН. **АРБ имат различен механизъм от АСЕ-инхибиторите за блокада на РААС, така че те теоретично притежават потенциал да осигурят допълнителна клинична полза и да бъдат алтернатива на АСЕ-инхибиторите при непоносимост към последните.** CHARM е най-големият клиничен опит с кандесартан за лечение на пациенти със СН, включващо 3 отделни проучвания (общо 7601 участници). Дизайнът е представен на фиг. 3.

Таргетната доза на кандесартан е 32 мг за вся-



Фиг. 4. Проучване CHARM-Alternative – рискът от сърдечно-съдова смърт и хоспитализации по повод сърдечна недостатъчност намалява с 23% при лечение с candesartan в сравнение с АСЕ-инхибитор (Granger et al, Lancet 2003)



Фиг. 5. Проучване CHARM-Added – рискът от сърдечно-съдова смърт при добавяне на candesartan към АСЕ-инхибитор намалява с 15% (McMurray et al, Lancet 2003)

ко от проучванията в програмата веднъж дневно, като средната доза е била 24 mg.

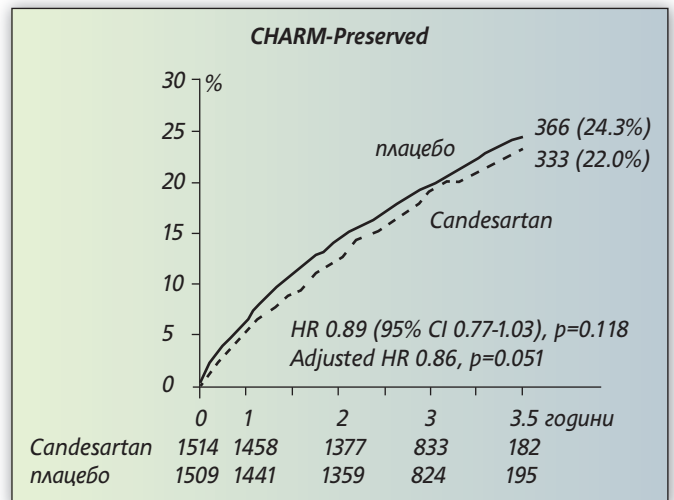
Резултатите от CHARM (ефект върху СС смъртност и хоспитализации за СН) са представени на фиг. 4, 5, 6 и 7.

Изводи от CHARM: CHARM Alternative: При пациенти със симптомна СН и фракция на изтласкване (ФИ) <40%, които не понасят АСЕ-инхибитори, лечението с кандесартан се асоциира с редукция на първичната крайна точка от СС смърт или хоспитализации за СН. Общата смъртност не се различава между групите.¹⁹

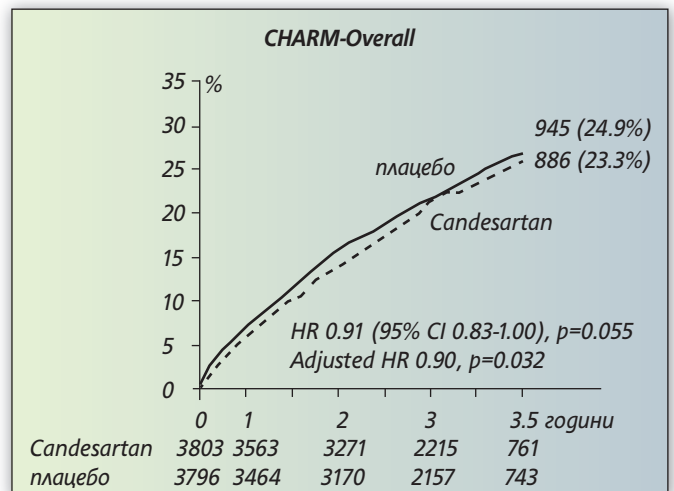
CHARM Added: При пациенти със симптомна СН и ФИ <40%, лекувани с АСЕ-инхибитор, добавянето на АРБ кандесартан се асоциира с редукция на първичната крайна точка от СС смърт или хоспитализации за СН. Общата смъртност не се различава сигнификантно между групите с кандесартан и плацебо. Проучването демонстрира, че допълнителната блокада на РААС чрез прибавяне на АРБ към АСЕ-инхибитор е полезна и безопасна при пациенти със СН с ниска ФИ.²⁰

CHARM Preserved: При пациенти със симптомна СН и ФИ >40% лечението с кандесартан е свързано с не-сигнификантна редукция на първичната крайна точка от смърт или хоспитализации за СН.²¹ СС смъртност не се различава в двете групи, наблюдават се по-малко хоспитализации за екзацербирание на СН.

CHARM общо: При симптомни пациенти със СН лечението с АРБ кандесартан е свързано с по-ниска СС смъртност и тенденция към по-ниска обща смъртност. Релативната редукция на риска за показателите на първичната крайна цел е 15% за цялата изследвана популация и не се различава съществено при различните възрастови групи. Възрастните пациенти са с по-висок абсолютен риск за сърдечно-съдови събития, а те имат сходна релативна редукция на риска с по-младите, така че при по-възрастната популация абсолютената полза от терапията с кандесартан е по-голяма, макар че са получавали малко по-ниска средна дневна доза.³⁵ Страничните



Фиг. 6. Проучване CHARM-Preserved – рискът от сърдечно-съдова смърт и хоспитализации поради влошаване на сърдечната недостатъчност при пациенти със запазена ФИ намалява с 11% (Yusuf et al, Lancet 2003)



Фиг. 7. Проучване CHARM-Overall – candesartan намалява общата смъртност (Pfeffer et al, Lancet 2003)

действия са по-чести при пациентите на кандесартан, отколкото на плацебо, като релативният риск от странични ефекти е подобен в различните възрасто-

ви групи и в крайна сметка отношението полза/риск е в подкрепа на терапията с кандесартан. Като цяло препаратът се понася добре, независимо от възрастта на пациента и от прилаганата доза. **Таргетната доза на кандесартан за лечение на СН с намалена или запазена ФИ е 32 mg дневно.** След резултатите от проучването CHARM, които демонстрираха редукция на морбидитета и морталитета при терапия на застойна СН, кандесартан беше одобрен и за лечение на СН самостоятелно или в комбинация с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или допълнително като алтернатива при пациенти, нетолериращи АСЕ-инхибиция, за постигане на по-добра преживяемост.

Ефект на кандесартан върху левокамерната хипертрофия (ЛКХ)

Известен е фактът, че ЛКХ е независим и мощен рисков фактор за СС усложнения и смърт. Затова е необходимо хипертониците да бъдат адекватно лекувани с подходящи медикаменти, които да водят по възможност до обратно развитие на хипертрофията. CATSН е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, което сравнява ефекта на кандесартан 8–16 mg или еналаприл 10–20 mg при пациенти с АХ и ЛКХ, дефинирана като индекс на левокамерна мускулна маса (ЛКММ) $>120 \text{ g/m}^2$ при мъже и $>100 \text{ g/m}^2$ при жени. Кандесартан и еналаприл водят до сходна редукция на ЛКММ, респективно с 15.0 и 13.1 g/m^2 (10.9 и 8.4%; $p < 0.001$ за двата). В края на проучването процентът на пациентите на кандесартан, при които е постигната пълна регресия на ЛКХ, е несигнификантно по-висок, отколкото при тези на еналаприл (съотв. 36.3 и 28.6).²² Тези данни са в унисон с други, които подкрепят схващането, че АРБ и АСЕ-инхибиторите са класовете антихипертензивни медикаменти, които носят най-голяма полза в регресията на ЛКХ. Сърдечната хипертрофия и ремоделиране при хипертоници се асоциира с влошен физически капацитет. **Кандесартан в доза 32 mg дневно подобрява физическия толеранс и кислороден капацитет при пациенти с хипертония I или II стадий и ЛКХ в едно рандомизирано, двойно-сляпо проучване.**³⁶

Кандесартан и мозъчен инсулт

Проучването ACCESS (Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors) оценява безопасността на умереното понижение на АН с кандесартан в ранното лечение на инсулта. Проучването е прекратено преуварително. На 12 месец смъртността и броят на съдовите събития е сигнификантно по-малък в групата, лекувана с кандесартан, в сравнение с плацебо (OR 0.475; 95% CI 0.252–0.895).²³ **Заключения от ACCESS:** Въпреки че механизмите, по които АТ1-рецепторната блокада повлиява СС морбилитет и морталитет, не са напълно ясни, проучването показва, че ранната неврохормонална инхибиция има сходен благоприятен ефект при церебрална и миокардна исхемия. Фактът, че няма СС и мозъчно-съдови събития, дължащи се на хипотония, е от важно клинично значение. Когато е налице нужда или

няма противопоказания за ранна антихипертензивна терапия след мозъчен инсулт, кандесартан е безопасна терапевтична опция според резултатите от ACCESS.

Кандесартан и когнитивна функция

Проучването SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) е рандомизирано, двойно-сляпо и включва 4937 пациенти на възраст 70–89 години със систолно АН 160–179 mmHg и/или диастолно АН 90–99 mmHg и оценка по test score Mini Mental State Examination (MMSE) ≥ 24 , т.е. с нормална когнитивна функция. Участниците са рандомизирани на плацебо или кандесартан 8 mg, титриран до 16 mg дневно и при необходимост допълнителен антихипертензивен медикамент. SCOPE първоначално е планирано като плацебо-контролирано проучване, но в последствие след излизане на резултатите от SYST-EUR по етични съображения групата на плацебо е преминала на активно лечение с антихипертензивен препарат, различен от АРБ и АСЕ-инхибитор. Средната продължителност на наблюдението е 3.7 години. Първичната крайна точка е комбиниран критерий от СС смърт, нефатален мозъчен инсулт и нефатален миокарден инфаркт.²⁴ **Резултати:** АН се понижава с 21.7/10.8 mm Hg в групата на кандесартан и с 18.5/9.2 mm Hg в контролната група (разлика от 3.2/1.6 mm Hg. Първо голямо СС събитие се е появило при 242 пациенти на кандесартан и при 268 от контролната група (редукция на риска 10.9%, $p=0.19$). Терапията с кандесартан намалява честотата на нефаталните инсулти с 27.8% ($p=0.04$) и на всички инсулти с 23.6% ($p=0.056$). Не се наблюдават сигнификантни разлики по отношение на миокардния инфаркт и СС смъртност. Средният MMSE score спада от 28.5 до 28.0 в групата на кандесартан и от 28.5 на 27.9 в контролната група ($p=0.20$). Процентът на пациентите с понижение на когнитивните функции и на тези, които развиват деменция, не се различава в двете групи.

Кандесартан при диабетна ретинопатия

Интерес представлява проучването DIRECT (The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials), в което са включени 3 отделни клинични опита с общо 5231 пациенти с диабет тип 1 и тип 2, рандомизирани на плацебо или **кандесартан 32 mg дневно.** Продължителността е 4 години, по време на които е оценявана превенцията и прогресията на диабетната ретинопатия при тип 1 захарен диабет и прогресията и регресията на диабетната ретинопатия при тип 2 диабет. Пациентите, включени в проучването, са били с нормоалбуминурия и нормотензивни или с медикаментозно контролирана АХ.²⁶ **Резултати:** **При диабет тип 1 лечението с кандесартан показва минимална ефикасност в редукцията на честотата на ретинопатията от 2 или 3 стъпки по скалата ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) и никакъв ефект в забавяне на прогресията на ретинопатията. При диабет тип 2 кандесартан намалява прогресията на съществуваща ретинопатия с 13%, което не е статистически зна-**



чимо. Благоприятни ефекти са установени при post hoc анализите при пациенти с ранна ретинопатия (много лек стадий на ретинални микроаневризми и ексудати). Заключениета от DIRECT, които правят авторите на проучването, са с общо впечатление за **благоприятен като цяло ефект на кандесартана върху диабетната ретинопатия**. Опитите DIRECT показват, че едно лекарство, давано систематично, може да спре прогресията или да доведе до регресия на ретинопатията. Потвърждава се схващането, че диабетната нефропатия може да бъде реверзибилна, т.е. успешно лекувана, ако терапията се дава в ранните стадии, когато лезиите са още фокални и няма големи усложнения като макуларен едем и пролиферативна ретинопатия.

Влияние на кандесартан върху микроалбуминурията

Кандесартан намалява уринната екскреция на албумин при пациенти със съпътстваща микроалбуминурия и протеинурия.²⁷ В едно 24-седмично мултицентрово, двойно-сляпо проучване (CALM) 199 пациенти с АХ и диабет тип 2 на възраст 30–75 г. са били рандомизирани на 4 седмици плацебо run-in фаза, последваща от 12-седмична монотерапия с кандесартан 16 мг дневно или лизиноприл 20 мг дневно и след това 12 седмици монотерапия или комбинирана терапия. След 24-седмично лечение както кандесартан 16 мг, така и лизиноприл 20 мг ефективно намаляват АН, а в комбинация двата агента предизвикват още по-голямо понижение на стойностите. На 12 седмица отношението албумин/креатинин се намалява с 30% в групата на кандесартан ($p=0.05$) и с 46% в групата на лизиноприл ($p<0.001$). Микроалбуминурията също така е сигнификантно редуцирана на 24 седмица от всеки от препаратите поотделно и още повече в комбинация.²⁸

Caruso и сътр. установяват значимо по-голямо намаление на микроалбуминурията при хипертони-

ци с диабетна нефропатия на лечение с 16 мг кандесартан в сравнение с 5 мг амлодипин.²⁹

Кандесартан и риск от диабет

Налице са данни от рандомизираните клинични проучвания, че потискането на РААС с АСЕ-инхибитори или АРБ може да доведе до намаление на риска от новопоявил се захарен диабет тип 2 при пациенти със АХ или СН. Такива доказателства има и за кандесартан. В проучването ALPINE³⁰ е наблюдавана значимо пониска честота на новопоявил се диабет тип 2 при лечение на хипертоници с кандесартан, сравнен с хидрохлоротиазид. Подобни са данните от SHARM, където в групата на кандесартан се установява общо 22% редукция на риска от диабет в сравнение с плацебо-групата (HR 0.78, 95% CI 0.64–0.86; $p<0.02$).

Заключение

Кандесартан е ангиотензин II-рецепторен блокер, използван за лечение на АХ и СН. Препаратът е доказал качествата си в множество клинични проучвания. Кандесартан е ефективен в доза 4–32 мг веднъж дневно за терапия на АХ, с изразен дозо-зависим ефект. Кандесартан в доза 16 мг дневно е по-ефикасен в понижението на КН от лозартан 50–100 мг. Кандесартан на фона на стандартната терапия редуцира заболяемостта, смъртността и честотата на рехоспитализациите при пациенти със СН и левокамерна дисфункция. Употребата на медикамента не води до ефект на първата доза, хипотония или ортостатизъм. Няма влияние върху кръвната захар и серумните липиди. Поносимостта е близка до плацебо, независимо от дозата. В голям брой рандомизирани клинични опити кандесартан демонстрира органна протекция и благоприятни ефекти по отношение на заболяемост и смъртност. Както и при други препарати от групата на АРБ, инхибицията на РААС от кандесартан редуцира риска от развитие на новопоявил се захарен диабет тип 2 пациенти с АХ и СН.

Книгопис

1. Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease. *Am Heart J* 2000; 139:S2–S8.
2. Cody R. The sympathetic nervous system and the rennin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1997; 80:9J–14J.
3. Cody R. The integrated effects of angiotensin II. *Am J Cardiol* 1997; 79:9–11.
4. Peach M, Dostal D. The angiotensin II receptor and the actions of angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 4):S25–S30.
5. Ennezat P, et al. Therapeutic implications of escape from angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic heart failure. *Current Cardioligy Reports* 2000; vol. 2:3, 258–262.
6. Burnier M, Brunner H. Angiotensin II receptor-antagonists. *Lancet* 2000; 355:637–45.
7. Malerczyk C, et al. Angiotensin II antagonism and plasma radioreceptor-kinetics of candesartan in man. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:567–573.
8. Bell T, et al. Effective dose range of candesartan cilexetil for systemic hypertension. *Am J of Cardiol* 1999; 83:272–275.
9. Elmfeldt D, et al. Candesartan Cilexetil, a novel angiotensin II antagonist provides dose-dependent antihypertensive effect with maintained tolerability. *Blood Pressure* 2000; 9:1;54.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.