# АЗИЛСАРТАН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

**Даминов Ботир Тургунпулатович -** д.м.н., профессор
**Собиров Умиджон Хамиджон угли -** базовый докторант
*Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт (Ташкент, Узбекистан)*
*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки (Ташкент, Узбекистан)*

***Аннотация.*** *В настоящее время гипертония является распространенным хроническим заболеванием, приводящим к значительной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Контроль артериального давления необходим для предотвращения осложнений со стороны органов-мишеней, таких как инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность или хронической болезни почек. Азилсартан — восьмой блокатор рецепторов ангиотензина II, одобренный для лечения артериальной гипертензии, отдельно или в комбинации с другими препаратами. В одобренной дозировке он снижает систолическое артериальное давление на 12–15 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление на 7–8 мм рт. ст. Более высокая доза азилсартана (80 мг) превосходила валсартан 320 мг или олмесартан 40 мг в снижении систолического артериального давления в краткосрочных исследованиях. Однако влияние азилсартана на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность до сих пор недостаточно изучено. В настоящее время азилсартан следует рассматривать как альтернативный препарат при легкой и умеренной гипертензии или как дополнительную терапию, когда предпочтительные препараты не могут поддерживать оптимальный контроль артериального давления. Это также вариант для тех пациентов, у которых есть противопоказания или непереносимость других антигипертензивных средств, включая сухой кашель, вызванный ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.*

***Ключевые слова:*** *азилсартан медоксомил, артериальная гипертензия, блокатор рецепторов ангиотензина II, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, хроническая болезнь почек.*

# AZILSARTAN IN COMPLEX THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION DUE TO CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Daminov Botir Turgunpulatovich -** D.M.Sc., professor
**Sobirov Umidjon Khamidjon ogli -** basic doctorant
*Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)*
*Republican Specialized Scientific and Practical Center for Nephrology and Kidney Transplantation (Tashkent, Uzbekistan)*

***Annotation.*** *Hypertension is now a common chronic disease leading to significant cardiovascular morbidity and mortality. Blood pressure control is essential to prevent end organ complications such as stroke, myocardial infarction, heart failure, or chronic kidney disease. Azilsartan is the eighth angiotensin II receptor blocker approved for the treatment of hypertension, alone or in combination with other drugs. At the approved dosage, it reduces systolic blood pressure by 12–15 mmHg. Art. and diastolic blood pressure by 7–8 mmHg. Art. A higher dose of azilsartan (80 mg) was superior to valsartan 320 mg or olmesartan 40 mg in reducing systolic blood pressure in short-term studies. However, the effect of azilsartan on cardiovascular morbidity and mortality has not yet been sufficiently studied. At this time, azilsartan should be considered as an alternative drug for mild to moderate hypertension or as adjunctive therapy when preferred agents fail to maintain optimal blood pressure control. It is also an option for those patients who have contraindications or intolerance to other antihypertensive agents, including dry cough caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors.*

***Key words:*** *azilsartan medoxomil, arterial hypertension, angiotensin II receptor blocker, renin-angiotensin-aldosterone system, chronic kidney disease.*

# AZILSARTAN SURUNKALI BUYRAK KASALLIGI FONIDA ARTERIAL GIPERTENZIYANI KOMPLEKS TERAPIYASI

**Daminov Botir Turgunpulatovich -** t.f.d., professor
**Sobirov Umidjon Xamidjon o`g`li -** tayanch doktorant
*Toshkent pediatriya tibbiyot instituti (Toshkent, Uzbekiston)*
*Respublika ixtisoslashtirilgan nefrologiya va buyrak transplantasiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, Uzbekiston)*

***Annotasiya.*** *Gipertenziya bugungi kunda yurak-qon tomir kasalliklari va o'limga olib keladigan keng tarqalgan surunkali kasallikdir. Qon bosimini nazorat qilish insult, miokard infarkti, yurak etishmovchiligi yoki surunkali buyrak kasalligi kabi so'nggi organ asoratlarining oldini olish uchun zarurdir. Azilsartan angiotensin II retseptorlarining sakkizinchi blokeri bo'lib, gipertenziyani yakka o'zi yoki boshqa dorilar bilan birgalikda davolash uchun tasdiqlangan. Tasdiqlangan dozada sistolik qon bosimini 12-15 mmHg ga kamaytiradi. Art. va diastolik qon bosimi 7-8 mmHg. Art. Qisqa muddatli tadqiqotlarda azilsartanning yuqori dozasi (80 mg) sistolik qon bosimini pasaytirishda 320 mg valsartan yoki 40 mg olmesartandan ustun edi. Biroq, azilsartanning yurak-qon tomir kasalliklari va o'limga ta'siri hali etarlicha o'rganilmagan. Hozirgi vaqtda azilsartan engil va o'rta darajadagi gipertenziya uchun muqobil dori sifatida yoki afzal vositalar qon bosimini optimal nazorat qilishni ta'minlay olmasa, qo'shimcha davolash sifatida ko'rib chiqilishi kerak. Bu, shuningdek, boshqa antigipertenziv vositalarga qarshi ko'rsatmalari yoki intoleransi bo'lgan, shu jumladan angiotensinga aylantiruvchi ferment ingibitorlari tufayli quruq yo'talga ega bo'lgan bemorlar uchun ham imkoniyatdir.*

***Kalit so'zlar:*** *azilsartan medoksomil, arterial gipertenziya, angiotensin II retseptorlari blokatori, renin.*

Гипертония является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ведущей причины смертности в мире. [1] Гипертония затрагивает примерно 75 миллионов американцев, и ожидается, что ее распространенность будет расти в будущем из-за старения населения. [2] Контроль артериального давления (АД) необходим для лечения или предотвращения сосудистых заболеваний. В клинических исследованиях антигипертензивная терапия ассоциировалась со снижением риска инсульта на 35–40%, инфаркта миокарда на 20–25% и сердечной недостаточности >50%.[3]

Целевое АД для пациентов с гипертонией составляет <140/90 мм рт.ст. у пациентов без поражения целевых органов и <130/80 мм рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями сердца или почек. [2,4,5] Действующие рекомендации по фармакотерапии рекомендуют поэтапный подход от изменения образа жизни до монотерапия или комбинированная терапия. Несмотря на доступность широкого выбора антигипертензивных препаратов, оптимальный контроль АД среди населения в целом остается сложной задачей и требует дальнейших усилий. [6]

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) уже давно считается важным фактором, способствующим сердечно-сосудистым заболеваниям, способствуя увеличению объема крови и артериального давления, фиброзу, протромботическому состоянию и прогрессированию сосудистых поражений. Методы модуляции РААС использовались для снижения АД и предотвращения сердечно-сосудистых событий. К этим препаратам относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), прямые ингибиторы ренина и блокаторы рецепторов альдостерона. БРА являются желательным выбором для контроля АД. В целом они столь же эффективны, как и ингибиторы АПФ, и лучше переносятся из-за отсутствия накопления брадикинина. За последнее десятилетие многочисленные клинические исследования оценивали роль БРА в снижении сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с риском сердечно-сосудистых событий.[7] Результаты показали, что БРА улучшают сердечно-сосудистые исходы у пациентов с гипертонией, [8,9] сердечной недостаточностью, [10-12] и диабетическая болезнь почек. [13,14].

Фармакологические характеристики телмисартана в настоящее время в клинической практике доступны восемь представителей БРА, причем именно телмисартан выгодно отличается уникальными фармакологическими свойствами и выраженными органопротективными эффектами от других препаратов своего класса.

Телмисартан является первым представителем БРА второго поколения, для которого характерна бифункциональная активность: блокада РААС и влияние на рецепторы активатора пролиферации пероксисом подтипа γ — PPARγ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) [5].

Являясь неконкурентным антагонистом главного эффекторного пептида РААС, телмисартан демонстрирует стойкое связывание с АТ1-рецептором, обладая высоким селективным сродством и выраженной аффинностью к данному подтипу АТ-рецепторов, превышающую таковую у АТ II в тысячи раз. В исследовании in vitro были получены данные, свидетельствующие о наличии у телмисартана наибольшей способности связывать АТ1- рецепторы среди различных сартанов: телмисартан > олмесартан > кандесартан ≥ валсартан ≥ лозартан.

Такая способность препарата стабилизировать АТ1- рецепторы в неактивном состоянии конвертируется, в частности, в уменьшение выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [9].

Важнейшей фармакокинетической особенн остью телмисартана является его продолжительность действия, связанная с наибольшим среди сартанов периодом полувыведения (~24 ч), что дает возможность суточного контроля АД при однократном приеме.

Данный сартан не нуждается в предварительной активации, разрушается в печени с образованием инертного метаболита — ацилглюкуронида, экскретируемого с желчью. При этом

в почках метаболизируется <2% препарата. У телмисартана отсутствует эффект метаболического окисления через систему изоферментов цитохрома Р 450 и влияние пищи на его биодоступность. Препарат практически не вступает во взаимодействие с другими лекарственными средствами.

**БРА: фармакологические характеристики**

| БРА | Лозартан | Валсартан | Эпросартан | Ирбесартан | Кандесартан | Телмисартан | Олмесартан | Азилсартан |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Пролекарство (АМ) | да | нет | нет | нет | да | нет | да | да |
| Т 1/2, час | 6-9 | 6-9 | 5-9 | 11-15 | 5-10 | 24 | 13 | 11 |
| Т max, час | 1-4 | 1-2 | 1-2 | 2 | 3-4 | 0,5-1 | 1-2 | 1,5-3 |
| Кратность приема | 1-2 | 1-2 | 2 | 1 | 1-2 | 1 | 1 | 1 |
| Суточная доза, мг | 50-100 | 80-160 | 600-800 | 150-300 | 8-32 | 40-80 | 10-40 | 20-80 |
| Метаболизм цитохром Р 450 | да | нет | нет | да | да | нет | нет | да |
| Взаимодействие с пищей | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| Выведение почки/печень, % | 35/60 | 30/70 | 7/90 | 20/80 | 33/67 | 2/98 | 40/60 | 40/55 |

***Примечание:*** *АМ — активный метаболит, Т1/2 — период полувыведения, Т max — максимальная концентрация.*

Антигипертензивная эффективность телмисартана Контроль АД жизненно важен для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшения прогноза. Проведенные за последние десятилетия многочисленные клинические исследования выявили значительное превосходство телмисартана в достижении и сохранении целевых уровней АД.

**Органопротективная эффективность телмисартана.** Важнейшим требованием к современной АГТ является наличие у нее высокого органопротективного потенциала и способности позитивно влиять на основные метаболические параметры. Обладая бифункциональной активностью, телмисартан не только обеспечивает стабильный контроль АД в течение суток, но и проявляет целый спектр плейотропных эффектов, доказанных практически на всех этапах сердечно-сосудистого и почечного континуумов.

**Ангиопротективные эффекты.** Эндотелиальная дисфункция является важным предвестником и ранним маркером атеросклеротического процесса, играющим важную роль в развитии ССЗ, СД и ХБП.

Антиатерогенный и противовоспалительный эффекты телмисартана реализуются как за счет непосредственной блокады негативного воздей ствия АТ II на функцию эндотелия, так и посред ством активации PPARγ-рецепторов, что, в свою очередь, приводит к подавлению экспрессии молекул адгезии и активации тромбоцитов, а также снижению образования провоспалительных цитокинов [24].

В ряде исследований было доказано преимущество телмисартана в способности улучшать функцию эндотелия у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, включая СД 2 типа, по сравнению с другими представителями класса БРА и АК. В пользу регресса эндотелиальной дисфункции свидетельствовали улучшение показателей поток-зависимой вазодилатации, увеличения среднего соотношения реактивной гиперемии, а также динамика некоторых маркеров состояния функции эндотелия [25-26].

Согласно ряду клинических данных, телмисартан способен позитивно влиять на ригидность артериального русла. В 2010г в Японии было проведено сравнительное исследование, в котором оценивалось влияние телмисартана и группы дигидропиридиновых АК на жесткость сосудистой стенки, которая оценивалась с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), экскрецию альбумина с мочой и уровень АД у пациентов с АГ. Результаты исследования показали, что терапия телмисартаном способствовала достоверно большему снижению CAVI и экскреции альбумина с мочой ($p<0,05$), чем лечение АК. Помимо этого, у пациентов, получавших телмисартан, отмечен достоверно ($p<0,05$) лучший контроль ДАД [27-28].

Телмисартан также способен препятствовать прогрессированию утолщения комплекса интимы-медии, причем в большей степени, чем лозартан; а также уменьшать уже имеющееся утолщение интимы-медии у пациентов с АГ [29].

Важнейшим преимуществом телмисартана является его способность стабилизировать “мягкую” атеросклеротическую бляшку, с наличием которой ассоциировано развитие острых сердечно-сосудистых катастроф. В 2014г в Япо-

нии было проведено исследование, которое выявило способность препарата увеличивать толщину фиброзной покрышки и параллельно редуцировать объем липидного содержимого в бляшках коронарных артерий, способствуя, тем самым, их стабилизации [30]. енопротективные эффекты. ХБП и АГ — взаимоотягощающие патологические состояния, в основе развития и прогрессирования которых лежит гиперактивация РААС. С одной стороны, АГ является одной из причин развития нефропатии и ХБП. В свою очередь, нефропатия существенно усугубляет течение АГ и ухудшает возможности контроля АД. Помимо этого, у пациентов, страдающих различного рода метаболическими расстройствами, достаточно часто развивается сопутствующая патология почек.

Применение препаратов, блокирующих РААС, способствует регрессу поражения почек у пациентов с АГ, СД, МС посредством снижения давления в почечных клубочках, активности воспаления и окислительного стресса. Нефропротективный эффект телмисартана проявляется независимо от его антигипертензивного действия и продемонстрирован на всех этапах кардиоренального континуума, включая ранние фазы развития нефропатии, в т. ч. диабетической, и при наличии выраженных проявлений ХБП.

В плацебо-контролируемом исследовании TRANSCEND оценивалось нефропротективное влияние телмисартана у пациентов высокого риска с ССЗ или СД с органными поражениями. Снижение комбинированной вторичной конечной точки, включавшей случаи гемодиализа, увеличение сывороточного креатинина в 2 раза или новых случаев альбуминурии и/или протеинурии составило 19% в группе пациентов, принимавших телмисартан в сравнении с группой больных, находившихся на плацебо, — относительный риск (RR) =0,81 (p≤0,049). При этом было отмечено снижение новых случаев альбуминурии/протеинурии на 23% — 11,4% vs 14,8% (RR=0,77), а также уменьшение прогрессирования альбуминурии в протеинурию на 42% — 9,8% vs 17,9% (RR=0,58) [29].

Исследование INNOVATION (Incipientto overt: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type 2 diabetic Nephropathy) продемонстрировало, что телмисартан в суточной дозе 40-80 мг способен предотвращать развитие протеинурии у больных с СД и нормальным уровнем АД. У 21% больных на фоне приема телмисартана 80 мг/сут. микроальбуминурия полностью регрессировала.

Результаты данного исследования в очередной раз подтвердили наличие дополнительных нефропро- тективных свойств телмисартана, механизмы которых напрямую не связаны с его антигипертензивным эффектом [40]. Сравнительное исследование VIVALDI (inVestigate the efficacy of telmisartan versus Valsartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with overt nephropathy) оценивало способность телмисартана 80 мг/сут. и валсартана 160 мг/сут. уменьшать выраженность протеинурии у больных СД. В ходе работы было выявлено, что у обследуемых пациентов оба препарата одинаково уменьшали экскрецию белка с мочой, не было различий по показателям клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации, однако больным, получавшим валсартан, достоверно чаще требовалась комбинированная АГТ [21].

В аналогичном VIVALDI сравнительном исследовании AMADEO (a comparison of telmisartan versus losartan in hypertensive type 2 Diabetic patientswith overt nephropathy) было доказано преимущество ренопротективного влияния телмисартана по сравнению с лозартаном после 52 нед. терапии.

В группе больных, принимавших телмисартан, было отмечено более значимое снижение соотношения белка к креатинину в моче в отличие от группы пациентов, принимавших лозартан (29% vs 20%; p=0,03) при сопоставимом уровне коррекции АД [32].

Важно подчеркнуть, что применение комбинации блокатора РААС с ТД пациентам с АГ и ХБП позволяет не только потенцировать антигипертензивный эффект у данной категории больных, но и увеличить антипротеинурический эффект в значительно большей степени, чем комбинированное использование блокатора РААС и АК.

Исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) было первым, в рамках которого сравнивалась эффективность двух режимов фиксированной комбинированной терапии — блокатор РААС/ТД и блокатор РААС/АК — у 11462 больных с АГ и высоким ССР в отношении развития кардиоваскулярных событий. При одинаковом контроле за уровнем АД (разница составила 0,7 мм рт.ст.) применение фиксированной комбинации ИАПФ + АК по сравнению с ФК ИАПФ + ТД у пациентов с АГ и высоким ССР через 39 мес. лечения на 20% снижало ССЗ и смертность (p<0,0002). При этом не было получено достоверных различий между группами по влиянию на сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и МИ, частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и общую смертность [23].

При комбинации ИАПФ с ТД оказалось более выражено снижение альбуминурии (на -63,8% vs -29,0% в группе ИАПФ+АК; p<0,001), в т. ч. и среди больных с исходной ХБП (-26,8% vs +2,9%, соответственно; p=0,0001). Из 2207 пациентов с микроаль-буминурией к моменту завер-

шения исследования большее число больных из группы ИАПФ и ТД возвратились к нормальным показателям альбуминурии, по сравнению с теми пациентами, которые получали терапию ИАПФ и АК (n=750, 68,3% vs n=463, 41,7%, соответственно; p=0,0016). Аналогично в подгруппе 585 пациентов с исходной альбуминурией >33,9 мг/ммоль нормо- или микроальбуминурия чаще отмечались к концу исследования при терапии ИАПФ и ТД, чем при лечении ИАПФ и АК (n=251, 89,6% vs n=146, 49,7%, соответственно; p=0,0012) [13].

Согласно полученным в исследовании ACCOMPLISH результатам [14], комбинированная терапия доказала свою состоятельность как основная терапевтическая стратегия лечения АГ, что нашло свое отражение в последних версиях как Российских, так и международных рекомендаций.

Телмисартан в снижении риска сердечно-сосудистых событий. Особое значение для клинической практики имеют результаты широкомасштабного многоцентрового исследования ONTARGET, определившие, в конечном итоге, перспективы применения БРА 1 типа у больных с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых событий.

В двойном слепом РКИ оценивалась профилактическая эффективность длительного (~5,5 лет) применения телмисартана (80 мг), рамиприла (10 мг) или их сочетания у пациентов с АГ и высоким риском ССО или диабетических осложнений.

Всего в РКИ было включены 25620 пациентов, большинство из которых имели ИБС, а также ИМ и МИ в анамнезе, заболевания периферических артерий, СД 2 типа и альбуминурию. Первичная конечная точка была обозначена как сочетание сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, МИ и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Вторичными конечными точками стали впервые диагносцированная ХСН и СД, процедуры реваскуляризации миокарда, деменция, новые эпизоды ФП, а также микрососудистые осложнения СД [16].

Сравнение между рамиприлом и телмисарта- ном в исследовании ONTARGET оказалось неслучайным. Хорошо известно, что рамиприл — это не только один из наиболее изученных ИАПФ в рамках многочисленных РКИ, но и препарат, уже доказавший в эпохальном исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) свою эффективность у пациентов с высоким ССР. При этом, телмисартан — высокоэффективный БРА 1 типа с самым продолжительным периодом полувыведения среди всех БРА и высокой степенью липофильности, обеспечивающей выраженные органопротективные свойства препарата.

По результатам РКИ было установлено, что частота достижения первичной конечной точки в группе рамиприла составила 16,5% (1412 больных), а в группе телмисартана 16,7% (1423 больных) в отсутствии достоверной разницы между группами.

Результаты исследования ONTARGET позволили сделать вывод о сопоставимой эффективности телмисартана и рамиприла в отношении профилактики ССО у пациентов с АГ и высоким риском их развития. И на сегодняшний день телмисартан является единственным представителем из класса сартанов, у которого в перечне показаний к назначению имеется как АГ, так и высокий риск ССО, что дает возможность использовать данный препарат у широкого контингента больных, в т. ч. с ИБС, ЦВП, заболеваниями периферических артерий, СД и нефропатией.

В настоящее время азилсартан следует рассматривать как альтернативный препарат при легкой и умеренной гипертензии или как дополнительную терапию, когда предпочтительные препараты не обеспечивают оптимальный контроль АД. Это также вариант для тех пациентов, которые имеют противопоказания или не переносят другие антигипертензивные средства, включая сухой кашель, вызванный ингибиторами АПФ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Writing Groups, Lloyd-Jones D, Adams RJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2021; 121: e46–e215. 2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA. 2023; 289: 2560–2572.

3. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs. Lancet. 2020; 356: 1955–1964.

4. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes—2021. Diabetes Care. 2021; 34(suppl 1): S4–S10.

5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hyper- tension and antihypertensive agents in chronic kidney disease Am J Kidney Dis. 2014; 43: 11–13.

6. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. JAMA. 2020; 303: 2043–2050.

7. Munger MA. Use of angiotensin receptor blockers in cardiovascular protec- tion: current evidence and future directions. P T. 2021; 36: 22–40.

8. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losar-

tan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet. 2022; 359: 995– 1003.

9. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlo- dipine: the VALUE randomized trial. Lancet. 2014; 363: 2022–2031.

10. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2014; 345: 1667–1675.

11. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM– Added trial. Lancet. 2022; 362: 767–771.

12. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM–Alter- native trial. Lancet. 2022; 362: 772–776.

13. Brenner BM, Cooper ME, deZeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2021; 345: 861–869.

14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021; 345: 851–860.

15. Product Information: Edarbi oral tablets, azilsartan medoxomil oral tablets. Takeda Pharmaceuticals America, Inc., Deerfield, IL, 2021.

16. Saseen JJ, Maclaughlin EJ. Hypertension.In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, eds. Dipiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2018:139–171.

17. White WB, Weber MA, 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. 2021; 57: 413–420.

18. Bakris GL, Sica D, Weber M, et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. J ClinHypertens (Greenwich). 2021; 13: 81–88.

19. Drug price inquiry. Available at: http://www.drugstore.com. Accessed May 27, 2011.

20. Sica D, Bakris GL, White WB, et al. New angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil coadministered with chlorthalidone provides potent blood pressure reduction in stage 2 hypertension. Poster presented at: Annual Scientific Meeting, American Society of Hypertension; 2020; New York.

21. Azilsartan/chlorthalidone combo bests olmesartan/HCTZ in stage 2 systolic hypertension. Available at: http://www.theheart.org/article/1230 773.do. Ac-cessed June 1, 2011.

22. Weber MA, White WB, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil in combination with am- lodipine. Poster presented at: Annual Scientific Meeting, American Society of Hypertension; 2010; New York.

23. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2018; 336: 1121–1123.

24. Verma S, Mamdani M, Al-Omran M, et al. Angiotensin receptor blockers vs. angiotensin converting enzyme inhibitors and acute coronary syndrome outcomes in elderly patients: a population based cohort study (UMPIRE study results). J Am Soc Hypertens. 2017; 1: 286–294.

25. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure-dependent and indepen- dent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. J Hypertens. 2017; 25: 951–958.

27. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet. 2020; 355: 1582–1587.

28. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet. 2017; 360: 752–760.

29. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dys- function, or both. N Engl J Med. 2018; 349: 1893–1906.

30. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2018; 358: 1547–1559.