

# Клинические аспекты применения кандесартана

Ю.В.Рыбачкова✉

ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России. 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Одна из ключевых систем организма, влияющих на функционирование сердца и сосудов, – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Усиление активации РААС играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что подавление активности РААС приводит к снижению частоты развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. Кандесартан является селективным блокатором рецепторов ангиотензина II 1-го типа. Отличительными особенностями его фармакокинетики и фармакодинамики являются большая продолжительность антигипертензивного действия, высокая селективность и хорошая биодоступность препарата. В лечении артериальной гипертензии кандесартан способен эффективно предотвращать утренний подъем артериального давления. Для препарата свойственны церебро- и кардиопротективные эффекты, способность снижать риск появления новых случаев сахарного диабета. Препарат оказывается эффективным средством в лечении нефропатии разного генеза, в том числе и у больных с выраженным снижением функции почек. Метаболическая нейтральность, способность предотвращать развитие микро- и макроангиопатии позволяют рекомендовать этот блокатор рецепторов ангиотензина в лечении больных сахарным диабетом. Благоприятный профиль фармакокинетических свойств создает преимущество кандесартана в эффективности по сравнению с другими препаратами той же группы.

**Ключевые слова:** кандесартан, артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет.

✉julia3111@mail.ru

**Для цитирования:** Рыбачкова Ю.В. Клинические аспекты применения кандесартана. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 61–65.

## Clinical aspects of application of candesartan

Yu.V.Rybachkova✉

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 150000, Russian Federation, Yaroslavl, ul. Revoliutsionnaia, d. 5

One of the key systems of the body, affecting the functioning of the heart and blood vessels, – the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Amplification RAAS activation plays an important role in the development of cardiovascular diseases. It proved that inhibition of the RAAS activity reduces the incidence of complications of cardiovascular diseases and mortality. Candesartan is a selective blocker of angiotensin II receptor type 1. Distinctive features of its pharmacokinetics and pharmacodynamics are longer duration of antihypertensive action, high selectivity and good bioavailability. In the treatment of hypertension with candesartan is able to effectively prevent the early morning rise in blood pressure. For preparation characterized cerebro and cardioprotective effects, the ability to reduce the risk of new cases of diabetes. The drug is effective in the treatment of nephropathy different genesis, including patients with a severely reduced renal function. The metabolic neutrality, the ability to prevent the development of micro- and macroangiopathy allow us to recommend the angiotensin receptor blocker in the treatment of patients with diabetes mellitus. The favorable pharmacokinetic profile of the candesartan creates performance advantage compared to other drugs of the same group.

**Key words:** candesartan, hypertension, blocker of angiotensin II receptor, chronic heart failure, diabetes mellitus.

✉julia3111@mail.ru

**For citation:** Rybachkova Yu.V. Clinical aspects of application of candesartan. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 61–65.

Активное изучение различных звеньев ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ознаменовалось появлением новых классов препаратов. Первым препаратом, блокирующим РААС, стал неселективный пептидный антагонист рецептора к ангиотензину II (АТ II), получивший название «саралазин». Саралазин – пептид, структурно сходный с АТ II, действовал как конкурентный ингибитор АТ [1]. Препарат не получил распространения, так как вводился только парентерально, мог применяться короткими курсами и вызывал дозозависимый АТ II-подобный эффект. В то же время быстро набирали оборот исследования еще одного класса препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В 1975 г. был синтезирован первый ИАПФ – каптоприл. Препарат был одобрен к клиническому применению.

Клинико-фармакологические свойства сартанов позволили не только определить место препаратов в сердечно-сосудистом континууме, но и, опираясь на доказательную базу, оценить эффективность, безопасность и преимущества сравнительно молодого класса лекарств. Это способствовало обоснованному росту частоты назначений блокаторов рецепторов АТ II (БРА) пациентам кардиологического профиля [4]. В основе действия БРА лежат прямой и опосредованные механизмы [1, 3]. Прямой механизм антигипертензивного действия связывают с ослаблением эффектов АТ II, опосредуемых рецепторами АТ 1-го типа (АТ<sub>1</sub>-рецепторами). Блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторов ведет к уменьшению вызываемой АТ II артериальной вазоконстрикции; снижается повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшается секреция таких вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норад-

ренин. При длительном применении БРА ослабляет пролиферативные эффекты АТ II, а также альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток.

К числу опосредованных механизмов БРА относят фармакологические эффекты, связанные с реактивной гиперактивацией РААС в условиях блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов. Такая блокада ведет, в частности, к повышенному образованию АТ II и АТ(1-7). Эти эффекторные пептиды РААС в условиях блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию АТ<sub>2</sub>- и АТ<sub>x</sub>-рецепторов. При артериальной гипертензии (АГ) полезны по меньшей мере такие эффекты АТ II и АТ(1-7), как артериальная вазодилатация, натрийурез, антипролиферативное действие, которые опосредуются АТ<sub>2</sub>- и АТ<sub>x</sub>-рецепторами. В почках благоприятными являются эффекты БРА, связанные как с блокадой АТ<sub>1</sub>-рецепторов, так и стимуляцией АТ<sub>2</sub>-рецепторов. Так, блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению в них гидравлического давления, а стимуляция АТ<sub>2</sub>-рецепторов в афферентных (приносящих) и эфферентных артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока. БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических АТ<sub>1</sub>-рецепторов симпатических нейронов, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель по механизму положительной обратной связи [3]. Полагают, что эта способность в значительной мере определяется липофильными свойствами БРА. Благодаря способности проникать в

головной мозг липофильные БРА при системном введении могут ослаблять прессорное действие АТ II и косвенным образом усиливать стимуляцию АТ<sub>2</sub>-рецепторов при помощи АТ II, который в избытке образуется в головном мозге в условиях блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов. Ряд авторов полагают, что стимуляция АТ<sub>2</sub>-рецепторов лежит в основе церебропротективного действия БРА, которое проявляется в эксперименте в условиях ишемии [3].

В структуру практически всех сартанов входит имидазолуевое кольцо, обеспечивающее основной гипотензивный класс-эффект [9, 14, 28]. Класс-эффект препаратов связан с блокадой всех физиологически значимых влияний АТ II, реализуемых через АТ<sub>1</sub>-рецепторы. Специфическое антагонистическое действие в отношении АТ<sub>1</sub>-рецепторов по механизму отрицательной обратной связи приводит к увеличению концентрации ренина и АТ II, снижению концентрации альдостерона в плазме крови. БРА не ингибируют АПФ и, следовательно, не оказывают влияния на метаболизм брадикинина, не вызывают кашель [14]. При применении препаратов в рекомендованных дозах концентрация иона калия в сыворотке крови существенно не меняется.

Сартаны можно разделить на 2 группы: пролекарства с активными метаболитами и лекарства. **К пролекарствам** относятся лозартан, кандесартан, олмесартан и азилсартан. После приема препарата внутрь посредством эфирного гидролиза в желудочно-кишечном тракте кандесартана циклестил быстро превращается в активное вещество кандесартан, азилсартан – в ТАК-536, а олмесартана медоксомил – в олмесартан. В отличие от других пролекарств метаболизм лозартана происходит в печени. Только 14% лозартана превращается в активный метаболит EXP3174, несмотря на биодоступность препарата более 30%.

С накоплением доказательной базы БРА изменили свой статус резервного лекарственного средства для лечения АГ, стали одним из основных классов лекарственных средств в кардиологии, доказавших свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, сердечной недостаточностью (СН), фибрилляцией предсердий, после перенесенного инфаркта миокарда, с хроническими заболеваниями почек [5]. Хотя все БРА имеют общий механизм действия, фармакологические особенности отдельных представителей этого класса препаратов обуславливают различия в их клинической эффективности. Одним из наиболее изученных БРА с широкой доказательной базой является кандесартан циклестил.

**Кандесартан циклестил** является пролекарством. В организме при всасывании из желудочно-кишечного тракта гидролизуется до активного вещества кандесартана. По химической структуре кандесартан циклестил так же, как и первый БРА лозартан, является бифениловым производным тетразола, однако он обладает более высокой липофильностью. Биодоступность кандесартана циклестила при приеме внутрь составляет 42% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема и пропорционально возрастает при повышении дозы в диапазоне 2–32 мг. Степень связывания с белками плазмы крови составляет 99,8%. Период полувыведения препарата составляет 9 ч. Кандесартан метаболизируется в печени (20–30%) при участии цитохрома CYP2C8 с образованием неактивного метаболита. Медленно выводится с мочой (33%) и желчью (67%), в основном в неизменном виде. Кандесартан дозозависимо подавляет прессорные эффекты инфузии АТ II. Через 1 нед приема 8 мг кандесартана 1 раз в сутки прессорный эффект подавляется примерно на 90% на пике концентрации препарата в крови и приблизительно на 50% – через 24 ч после последнего при-

ема. Кандесартан прочно связывается с АТ<sub>1</sub>-рецепторами и медленно высвобождается из образовавшейся связи с ними. Даже избыточное количество АТ II не может вытеснить кандесартан из связи с АТ<sub>1</sub>-рецепторами [19, 26]. Такой тип связи с рецепторами получил название непродолимой (необратимой) блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами способствует его накоплению и повторному связыванию с АТ<sub>1</sub>-рецепторами. По способности вытеснять АТ II из связи с АТ<sub>1</sub>-рецепторами кандесартан превосходит другие БРА. Сродство кандесартана к АТ<sub>1</sub>-рецепторам оказалось примерно в 80 раз выше, чем лозартана, и в 10 раз выше, чем его активного метаболита (EXP-3174) [8, 24]. Установлено, что диссоциация полувыведения из АТ<sub>1</sub>-рецепторов составляет 152 мин для кандесартана, 5 мин – для лозартана и 31 мин – для EXP-3174. Сила же вытеснения АТ II у разных БРА убывает в такой последовательности: кандесартан > EXP > 3174 > ирбесартан > лозартан [36]. Высоким сродством к рецепторам, прочностью связывания кандесартана с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, его медленной диссоциацией из связи с ними и повторным связыванием объясняется более выраженное и более длительное действие кандесартана [26].

АГ является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф. В многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) изучали способность кандесартана (8–16 мг 1 раз в сутки) и ИАПФ эналаприла (10–20 мг 1 раз в сутки) уменьшать массу миокарда у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В обеих группах достигнуты целевые уровни систолического и диастолического артериального давления (АД), при этом нормализация массы миокарда ЛЖ отмечена у большего числа пациентов в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (36,3 и 28,6% соответственно) [12].

В проспективном многоцентровом рандомизированном открытом с параллельными группами исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) сравнивали эффективность кандесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у пациентов с АГ. Оба препарата обеспечивали одинаковое снижение частоты сердечно-сосудистых событий, однако у пациентов с исходной ГЛЖ кандесартан приводил к достоверно более выраженному по сравнению с амлодипином уменьшению массы миокарда ЛЖ. Кроме того, количество новых случаев сахарного диабета (СД) было достоверно меньшим среди пациентов, принимавших кандесартан [29].

В исследовании SARA прием кандесартана также способствовал уменьшению выраженности электрокардиографических признаков ГЛЖ у больных АГ, в том числе с сопутствующим метаболическим синдромом [16]. Способность БРА уменьшать ГЛЖ была также впервые показана с использованием кандесартана при необструктивной гипертрофической кардиомиопатии – заболевании, медикаментозное лечение которого считается крайне малоэффективным. Действенность кандесартана оказалась максимальной у носителей отдельных генетических детерминант гипертрофической кардиомиопатии – мутаций генов ss-миозина и сердечного миоинсвязывающего протеина C [30].

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

сосудистых осложнений – на 10,9% [25]. В исследовании SCOPE было показано, что у больных АГ в возрасте старше 70 лет терапия БРА кандесартаном в дозе 8–16 мг/сут достоверно снижала риск нефатальных инсультов. Особенно значимым оказалось снижение риска инсульта при лечении БРА у больных изолированной систолической АГ. В этой подгруппе достигнуто снижение риска инсульта на 42% [17]. Длительное лечение кандесартаном позволяло *замедлить развитие мнестико-интеллектуальных нарушений* – снижения внимания, кратковременной памяти. Отмечалась тенденция к увеличению скорости запоминания [33].

К преимуществам кандесартана в лечении АГ относится *большая длительность его антигипертензивного действия*. Это особенно важно для реальной клинической практики, так как препарат сохраняет свою эффективность даже при пропуске приема очередной дозы [6]. В исследовании на группе из 312 больных АГ было проведено изучение длительности антигипертензивного действия кандесартана в дозе 8 и 16 мг/сут в монотерапии и сочетании с 12,5 мг гидрохлоротиазида. Исследование остаточного действия проводилось на фоне 48-часового пропуска приема лекарства. Такой длительный перерыв в приеме препарата по данным суточного мониторирования не сопровождался значимым повышением АД [37]. Высокая длительность действия препарата позволяет эффективно контролировать с его помощью ночное АД. На группе из 254 больных АГ проанализировали влияние терапии кандесартаном в дозе 8 мг/сут на уровень ночного АД. Контроль за АД осуществлялся по данным суточного мониторирования. Оказалось, что терапия кандесартаном вызывает достоверное снижение уровня ночного АД и коррелирующее с ним снижение уровня мозгового натрийуретического пептида. Ночное АД снижалось одинаково при назначении кандесартана в утренние и вечерние часы [34]. В открытом исследовании оценили влияние кандесартана на утренний подъем АД. Препарат назначался больным, имеющим нормальные значения АД в течение дня и выше 135/85 мм рт. ст. – в утреннее время. При отсутствии антигипертензивной терапии больные получали кандесартан или амлодипин. При лечении БРА терапию меняли на кандесартан. Оказалось, что *кандесартан лучше, чем амлодипин и другие БРА, предотвращает раннее утреннее повышение АД*. Кроме того, при лечении кандесартаном отмечалась *тенденция к уменьшению частоты сердечных сокращений* [7, 27].

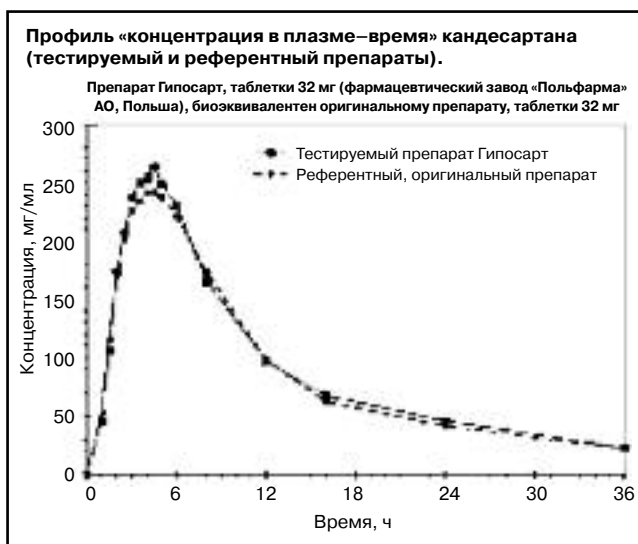
Для лечения АГ могут быть использованы и высокие дозы кандесартана – до 32 мг/сут. В открытом исследовании, проводившемся на группе из 253 больных АГ II стадии, изучили эффективность применения кандесартана в дозе 32 мг/сут в монотерапии и сочетании с диуретиком. Монотерапия позволила нормализовать АД у 53,2% больных, комбинированная терапия – у 70,6%. Такая высокая доза препарата при этом хорошо переносилась [22]. *Терапия кандесартаном позволяет увеличить толерантность больных АГ к физической нагрузке*. На группе из 154 нелеченых больных АГ с ГЛЖ в плацебо-контролируемом исследовании оценили влияние терапии кандесартаном на толерантность больных к физической нагрузке. Доза препарата титровалась до достижения 32 мг/сут. На фоне лечения увеличилась доля больных, достигавших субмаксимальной частоты сердечных сокращений при нагрузочном тесте, увеличилось потребление кислорода, возросла общая продолжительность нагрузки [13].

Одним из показаний для назначения кандесартана является разная степени выраженности **хроническая СН**. Эффективность и безопасность БРА у таких пациентов была оценена в ходе исследования CHARM-Alternative. Более 2 тыс. пациентов с застойной СН – ЗСН (класс II или III по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA)

были рандомизированы для лечения кандесартаном (целевая доза 32 мг в день, средняя доза 23 мг в течение 6 мес) или плацебо. Наиболее частыми причинами непереносимости ИАПФ были кашель (72%), симптомная гипотензия (13%) и нарушение функции почек (12%). Приблизительно 1/2 пациентов получали базисную терапию β-адреноблокаторами и 1/4 – спиронолактоном. Средняя продолжительность наблюдения составила 34 мес. Статистический анализ позволил сделать вывод о снижении смертности от сердечно-сосудистых причин на 33% и частоты госпитализаций – на 40% среди пациентов, получавших кандесартан [18]. Аналогичные результаты получены при метаанализе 24 исследований эффективности применения сартанов у пациентов с систолической ЗСН даже у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда. Показано, что при непереносимости ИАПФ и переводе пациентов с ИАПФ на БРА в группе пациентов, получавших БРА, достоверно снизились смертность от любой причины (относительный риск – ОР 0,83) и частота госпитализаций, связанных с ЗСН (ОР 0,64). Кроме того, сартаны показали аналогичную эффективность в сравнении с ИАПФ в отношении промежуточных и конечных точек исследования [23].

С большой долей вероятности можно предположить, что описанные позитивные эффекты являются класс-эффектами сартанов. Но степень влияния на проявления ЗСН зависит от конкретного препарата. Подтверждением данного факта являются опубликованные в 2011 г. результаты наблюдения более чем за 30 тыс. пациентами Шведского регистра сердечной недостаточности. Оказалось, что в группе пациентов, получавших кандесартан, риск смерти был ниже в сравнении с группой пациентов, получавших лозартан (скорректированный ОР 1,43) [15]. Эта разница прослеживалась как при фракции выброса ЛЖ < 40%, так и при фракции выброса ЛЖ ≥ 40%. Возможно, различия в результатах объясняются улучшенной фармакокинетикой кандесартана по сравнению с лозартаном.

Одним из важных препарат-специфических аспектов применения сартанов является *снижение частоты развития СД типа 2*. БРА являются частичными агонистами PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом) – центрального регулятора метаболизма инсулина и глюкозы, повышающего чувствительность тканей к инсулину. Вследствие стимулирующего эффекта повышается плазменный уровень адипонектина, уменьшается выраженность жирового стеатоза печени, дислипидемии. Кроме того, описаны противовоспалительные эффекты сартанов, реализующиеся посредством снижения уровня провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 в плазме пациентов, страдающих СД типа 2 в сочетании с АГ [38]. Наиболее полно изучены данные эффекты для телмисартана (ONTARGET, 2008), ирбесартана (IRMA, 2001; IDNT, 2003), валсартана (NAVIGATOR, 2010), высоких доз лозартана (RENAAL, 2001; RASS, 2009). Оценено влияние кандесартана на течение диабетической ретинопатии, нефропатии (DIRECT-Prevent 1, DIRECT-Protect 1, DIRECT-Protect 2, 2008) [10, 20]. Открытие органопротективных свойств сартанов дало толчок к развитию нового направления – синтезу препаратов БРА с минимальными гипотензивными и максимальными органопротективными функциями. Проходит этап доклинической апробации дериват БРА – R-147176 с высоким аффинитетом к AT<sub>2</sub>-рецепторам, влиянием на гликемический профиль, выраженной ренопротекцией при низком гипотензивном потенциале [21]. У больных СД типа 2 проанализировали влияние терапии кандесартаном в дозе 12 мг/сут на маркеры системного воспаления и повреждения эндотелия. Через 6 мес отмечено достоверное сниже-



ние уровня адипонектина и ингибитора активатора плазминогена. Динамика маркеров была независимой от степени снижения АД, но более выраженной оказалась у больных с пульсовым АД < 60 мм рт. ст. [32].

В большом исследовании по изучению эффективности кандесартана в профилактике диабетической ретинопатии оценили влияние данного препарата на это заболевание. В исследовании приняли участие 1905 больных СД типа 2 без микроальбуминурии и с ретинопатией 1–2-й степени. Больные имели или нормальное АД, или контролируемую медикаментозной терапией АГ. Наблюдение и лечение кандесартаном продолжались 4,7 года. За это время среднее значение систолического АД у больных с исходно нормальным АД было около 128 мм рт. ст., у больных АГ – 136 мм рт. ст. Снижение риска микро- и макроаскулярных осложнений составило 15%. При отдельном анализе эффективности кандесартана у больных с нормальным и повышенным АД оказалось, что снижение риска макрососудистых осложнений у больных с нормальным АД было недостоверным [35].

Кандесартан может применяться и у больных со снижением скорости клубочковой фильтрации, в том числе у получающих гемодиализ. Для этих категорий больных рекомендуется начало терапии с более низких доз кандесартана (4 мг/сут) с обязательным контролем уровня калия крови и клиренса креатинина. Есть исследования эффективности и безопасности кандесартана у больных, перенесших трансплантацию почки. Эффективность лечения связывается со снижением АД и уменьшением протеинурии на фоне хорошей переносимости препарата [31].

Таким образом, кандесартан, являясь современным лекарственным средством, эффективен и безопасен для лечения больных АГ, хронической СН и другой сердечно-сосудистой патологией. Однако долгое время этот препарат редко применялся в нашей стране из-за высокой стоимости. С появлением генериков использование кандесартана в широкой клинической практике стало более доступным. Одним из таких генериков является препарат Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша) с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату [2]. Последний факт дает нам основание экстраполировать те эффекты, которые получены при изучении оригинального препарата, на Гипосарт. В настоящее время мы можем предложить нашим пациентам качественное лечение по доступной цене. Профиль «концентрация в плазме–время» кандесартана у 18 добровольцев на фоне однократного приема исследуемого препарата и препарата сравнения продемонстрирован в виде графиков для средних значений (линейная шкала, см. рисунок).

**Литература/References**

1. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В. Клиническая эффективность ирбесартана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сердце. 2012; 11 (6): 364–8. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Evdokimov V.V. Klinicheskaia effektivnost' irbesartana u patientsov s serdechno-sosudistymi zabolevaniami. Serdtse. 2012; 11 (6): 364–8. [in Russian]
2. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–9. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Osobennosti primeneniia kandesartana v klinicheskoi praktike. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–9. [in Russian]
3. Пиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее. Сердечная недостаточность. 2015; 16 (5): 303–10. / Giliarevskii S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. Dokazatel'naia istoriia kandesartana: proshloe, budushchee i nastoiashchee. Serdechnaia nedostatochnost'. 2015; 16 (5): 303–10. [in Russian]
4. Раков А.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н. и др. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных. Качественная клиническая практика. 2003; 2: 40–3. / Rakov A.A., Khokhlov A.L., Fedorov V.N. i dr. Farmakoepidemiologia khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u ambulatornykh bol'nykh. Kachestvennaia klinicheskaia praktika. 2003; 2: 40–3. [in Russian]
5. Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. Артериальная гипертензия. 2011; 4 (18): 114–26. / Sirenko Ju.N., Donchenko N.V. Mesto kandesartana v sovremennoi terapii serdechno-sosudistykh zabolevanii: obzor dokazatel'stv. Arterial'naia gipertenziia. 2011; 4 (18): 114–26. [in Russian]
6. Хохлов А.Л., Сироткина А.М., Могутова И.С. и др. Распространенность некоторых полиморфных вариантов генов у больных с артериальной гипертензией (материалы конференции «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013», г. Москва). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12: 41. / Khokhlov A.L., Sirotkina A.M., Mogutova I.S. i dr. Rasprostranennost' nekotorykh polimorfnykh variantov genov u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei (materialy konferentsii "Kardiovaskuliarnaia profilaktika i reabilitatsiia 2013", g. Moskva). Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2013; 12: 41. [in Russian]
7. Шуникова М.И., Хохлов А.Л., Соснин А.Ю. Сравнительная оценка органопротективных свойств фозиноприла, амлодипина и метопролола у больных артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2008; 10 (11): 30–5. / Shunikova M.I., Khokhlov A.L., Sosnin A.Yu. Sravnitel'naiia otsenka organoprotektivnykh svoystv fozinopрила, amlodipina i metoprolola u bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Consilium Medicum. 2008; 10 (11): 30–5. [in Russian]
8. Abrahamsson T, Karp L, Brabdl-Eliasson II et al. Candesartan causes long-last antagonism of angiotensin II receptor-mediated contractile effects in isolated vascular preparations: a comparison with irbesartan, losartan and its active metabolite (EXP-3174). Blood Pressure 2000; 9 (Abstr. Suppl.): 1–52.
9. Azilsartan medoxomil (Edarbi) the eighth ARB. Med Lett Drugs Ther 2011; 16 (53): 1364.
10. Bangalore S. 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.
11. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH et al. Angiotensin-II blockade in man by Sar1-Ala8-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. Lancet 1973; 2: 1045.
12. Cuspidi C, Muiens ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. J Hypertens 2002; 20: 2293–300.
13. De Rosa ML, Chiariello M. Candesartan improves maximal exercise capacity in hypertensives: results of a randomized placebo-controlled crossover trial. J Clin Hypertens (Greenwich) 2009; 11 (4): 192–200.
14. Doulton T, He F, MacGregor G. MacGregor Angiotensin Receptor Blockade in Hypertension. Systematic Review of Combined Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin Receptor Blockade in Hypertension. Hypertension 2005; 45: 880–6.
15. Eklind-Cervenka M, Benson L, Dahlstrom U et al. Association of candesartan vs losartan with all-cause mortality in patients with heart failure. JAMA 2011; 305: 175.
16. Escobar C, Barrios V, Calderon A et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10: 208–14.
17. Gleiter CH, Mörike KE. Clinical pharmacokinetics of candesartan. Clin Pharmacokinetics 2002; 41 (1): 7–17.

18. 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-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772.
19. Inada Y, Ojima M, Kanagawa R et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil – possible mechanisms of long-term antihypertensive action. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (Suppl. 1): S75–S80.
20. Ishii H, Tsukada T, Yoshida M. Angiotensin II Type-I Receptor Blocker, Candesartan, Improves Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Independent of Its Blood Pressure Lowering Effects in Type 2 Diabetes Patients. *J Soc Int Med* 2008; 47: 2013–8.
21. Izuhara Y, Sada T, Yanagisawa H et al. A novel Sartan derivative with very low angiotensin II type 1 receptor affinity protects the kidney in type 2 diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (10): 1767–73.
22. Lee HY, Hong BK, Chung WJ et al. Phase IV, 8-week, multicenter, randomized, active treatment-controlled, parallel group, efficacy, and tolerability study of high-dose candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. *Clin Ther* 2011; 33 (8): 1043–56.
23. Lee VC, Rhew DC, Dylan M et al. Meta-analysis: angiotensinreceptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693.
24. Linger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil. *Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl. 1): 14–8.
25. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
26. McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. *Drugs* 1998; 56: 847–69.
27. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press* 2013; 22 (Suppl. 1): 29–37.
28. Miura S, Karnik S, Saku K. Review: Angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2011; 12: 1.
29. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2008; p. 1195–201.
30. Penicka M, Gregor P, Kerekes R et al. Candesartan use in Hypertrophic And Non-obstructive Cardiomyopathy Estate (CHANCE) Study. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study. *J Mol Diagn* 2009; 11: 35–41.
31. Philipp T, Martinez F, Geiger H et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (3): 967–76.
32. Sakamoto M, Suzuki H, Hayashi T et al. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 118–23.
33. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008; 70 (19 Pt. 2): 1858–66.
34. Shimizu M, Ishikawa J, Yano Y et al. Association between asleep blood pressure and brain natriuretic peptide during antihypertensive treatment: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. *J Hypertens* 2012; 30 (5): 1015–21.
35. Tillin T, Orchard T, Malm A et al. The role of antihypertensive therapy in reducing vascular complications of type 2 diabetes. Findings from the DIabetic REtinopathy Candesartan Trials-Protect 2 study. *J Hypertens* 2011; 29 (7): 1457–62.
36. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT<sub>1</sub> receptor interactions: In vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 237–43.
37. Weisser B, Gerwe M, Braun M, Funken C. Investigations of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence of therapy-free intervals *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (9): 505–13.
38. Westerink J, Visseren F. Cardiovasc Pharmacological and nonpharmacological interventions to influence adipose tissue function. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 13.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Рыбачкова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии с курсом ИПДО ГБОУ ВПО ЯГМУ. E-mail: julia3111@mail.ru