

Антагонист рецепторов ангиотензина II кандесартан в арсенале терапевта

А.А.Кириченко✉

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Приведено сопоставление фармакологических свойств, клинической эффективности блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек. Высокое сродство, прочность связывания кандесартана с рецепторами ангиотензина 1-го типа, его медленная диссоциация из связи с ними и повторное связывание обеспечивают выраженное и длительное антигипертензивное и органопротективное действие. Терапевтическая эффективность кандесартана эквивалентна другим основным классам антигипертензивных препаратов. Применение кандесартана высокоэффективно при ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка. В группе же больных с сохраненной функцией левого желудочка его эффективность остается менее доказанной. Отмечено снижение риска развития фибрилляции предсердий на фоне лечения кандесартаном артериальной гипертензии и у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, кандесартан.

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Для цитирования: Кириченко А.А. Антагонист рецепторов ангиотензина II кандесартан в арсенале терапевта. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 76–81.

Angiotensin II receptor antagonist – candesartan in the arsenal of therapist

A.A.Kirichenko✉

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The article deals with the comparison of pharmacological characteristics and the clinical efficacy of angiotensin II receptor blockers in patients with arterial hypertension, chronic heart failure (CHF) and chronic kidney disease. High binding affinity to the angiotensin type 1 receptors, slow dissociation and repeated fixation of candesartan provide the expressed and prolonged duration of the antihypertensive and organoprotective actions. Therapeutic efficacy of candesartan is equivalent to that of other major classes of antihypertensive agents. The application of candesartan is highly effective in CHF associated with left ventricular systolic dysfunction. In the group of patients with preserved left ventricular function, candesartan efficacy is statistically significant. We show the decrease of risk of the developing atrial fibrillation in the course of candesartan treatment in hypertension patients with CHF.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, candesartan.

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

For citation: Kirichenko A.A. Angiotensin II receptor antagonist – candesartan in the arsenal of therapist. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 76–81.

Важная роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний придается усиленной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ключевой ее компонент ангиотензин II (АТ II) является мощным вазоконстриктором, способствует задержке натрия и воды, повышению тонуса симпатической нервной системы. Усиление активности тканевой РААС во многом ответственно и за пролиферативные изменения в органах: гипертрофия миокарда, гломерулосклероз, ремоделирование сосудистой стенки и развитие атеросклероза.

Ферментный каскад РААС присутствует как в крови, так и в тканях органов. Эффекторные пептиды циркулирующей и локальных РААС образуются под действием разных ферментов. Основным ферментом в каскаде образования АТ II в кровотоке является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). В тканях же (в сердце, сосудистой стенке, почках) образование АТ II происходит преимущественно без участия ренина и АПФ [1, 2].

Физиологические эффекты АТ II осуществляются при участии рецепторов АТ I и 2-го типа (АТ₁- и АТ₂-рецепторов). **АТ₁-рецепторы** участвуют в реализации наибольшего числа установленных физиологических и патофизиологических функций АТ II: действие на сердечно-сосудистую систему (вазоконстрикция, повышение давления крови, повышение сократимости сердца, сосудистая и сердечная гипертония), почки (реабсорбция Na⁺, ингибирование выделенного ренина), симпатическую нервную систему, надпочечники (стимуляция синтеза альдостерона). АТ₁-рецептор также является посредником во влиянии АТ на клеточный рост, пролиферацию, воспалительные реакции и оксидативный стресс. Стимуляция же **АТ₂-рецепторов** сопровождается эффектами, противоположными возбуждению АТ₁-рецепторов: вазодилатация, особенно выраженная в сосудах головного мозга и почек, антипролиферативное и антиапоптотическое влияние в гладких мышцах сосудов, угнетение роста кардиомиоцитов.

На сегодняшний день создано несколько классов препаратов, действие которых направлено на снижение активности РААС. Имеется большая доказательная база их эффективности при лечении артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), в отношении кардио-, нефропротекции и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3]. Невозможность полной блокады образования АТ II, участием альтернативных путей его образования (70–80% АТ II синтезируется в органах и тканях с помощью других ферментов: химаза, катепсин и др.) объясняется возникновением феномена «ускользания» эффекта и недостаточной терапевтической эффективности при длительном лечении ингибиторами АПФ (ИАПФ). Эти факты служат обоснованием для применения препаратов, подавляющих активность АТ II независимо от пути его образования [3, 4].

Механизм антигипертензивного действия блокаторов рецепторов АТ (БРА) связан с ослаблением эффектов АТ II, которые опосредуются АТ₁-рецепторами. Блокада АТ₁-рецепторов ведет к уменьшению вызываемой АТ II артериальной вазоконстрикции; снижается повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшается секреция таких вазоконстрикторных и антиадреналинуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норадреналин. 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 [5].

Блокада РААС, достигаемая при помощи БРА, является максимально полной, так как предотвращает воздействие на специфические рецепторы АТ II, продуцируемого не только по АПФ-зависимому, но и по альтернативным путям. Селективное воздействие на АТ₁-рецепторы сочетается с сохранением метаболизма брадикинина, энкефалинов и других биологически активных пептидов, в то время

как с повышением активности кининовой системы на фоне лечения ИАПФ связаны такие нежелательные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек.

Антагонистическое действие в отношении АТ₁-рецепторов по механизму отрицательной обратной связи приводит к увеличению концентрации ренина и АТ II. Реактивная гиперактивация РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов [5] вызывает дополнительную стимуляцию АТ₂- и АТ_x-рецепторов, что сопровождается увеличением продукции оксида азота, артериальной вазодилатацией, увеличением натрийуреза, подавлением пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, торможением гипертрофии кардиомиоцитов [1, 2, 4, 7–10].

В настоящий момент одобрено к клиническому применению 8 препаратов по международным непатентованным названиям, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения:

1. Лозартан (Блоктран, Вазотенз, Зисакар, Карзартан, Козаар, Лозап, Лозарел, Лозартан, Лориста, Лосакор, Лотор, Презартан, Реникард).
2. Эпросартан (Теветен).
3. Валсартан (Валаар, Валз, Валсафорс, Вальсакор, Диован, Нортиван, Тантордио, Тарег).
4. Ирбесартан (Апровель, Ибертан, Ирсар, Фирмаста).
5. Канделсартан (Ангиаканд, Атаканд, Гипосарт, Кандекор, Канделсар, Ордисс).
6. Телмисартан (Микардис, Прайтор).
7. Олмесартан (Кардосал, Олиместра).
8. Азилсартан (Эдарби).

На основании результатов крупных клинических исследований можно утверждать о наличии у всех сартанов общих классовых эффектов. Главным из них является стабильный и длительный контроль артериального давления (АД). Кроме того, в целом ряде исследований были получены дополнительные АД-независимые органопротективные эффекты сартанов: кардиопротекция (LIFE, JIKEL-HEART), нефропротекция (IRMA II, IDNT, MARVAL, RENAAL, DETAIL), нейропротекция (MOSES, ACCESS), улучшение гликемического контроля (VALUE, LIFE, ALPINE, NAVIGATOR).

Хотя все БРА имеют общий механизм действия, структурные различия химической формулы обуславливают фармакологические особенности отдельных представителей этого класса препаратов, различия в их клинической эффективности.

Сартаны можно разделить на 2 группы: пролекарства с активными метаболитами и лекарства. К пролекарствам относятся лозартан, канделсартан, олмесартан и азилсартан. После приема препарата внутрь посредством гидролиза в желудочно-кишечном тракте канделсартана циклестил быстро превращается в активное вещество канделсартан, азилсартан – в ТАК-536, а олмесартана медоксомил – в олмесартан. В отличие от других пролекарств метаболитизм лозартана происходит в печени.

Все БРА обладают высокой избирательностью действия на АТ₁-рецепторы по сравнению с их влиянием на АТ₂-рецепторы. Показатель селективности к АТ₁-рецепторам у канделсартана составляет более 10000:1, у лозартана – 1000:1, телмисартана – 3000:1 и ирбесартана – более 1000:1.

Фармакологические характеристики БРА по сродству, силе связывания и характеру взаимодействия с АТ₁-рецепторами имеют тесную связь с эффективностью [11].

Канделсартан прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует из образовавшейся связи с ними. Даже избыточное количество АТ II не может вытеснить канделсартан из связи с АТ₁-рецепторами [12, 13]. Такой тип связи с рецептором получил название необратимой блокады АТ₁-рецепторов. Медленная диссоциация канделсартана из связи с рецепторами способствует его накоплению в среде и повторному связыванию с АТ₁-рецепторами. По

способности вытеснять АТ II из связи с АТ₁-рецепторами человека канделсартан также превосходит другие БРА. Сродство канделсартана к АТ₁-рецепторам оказалось примерно в 80 раз выше, чем лозартана, и в 10 раз выше, чем его активного метаболита (EXP-3174) [14]. P.Vanderheyden и соавт. [15] установили, что диссоциация полувыведения из АТ₁-рецепторов составляет 152 мин для канделсартана, 5 мин – для лозартана и 31 мин – для EXP-3174. Сила же вытеснения АТ II у разных БРА убывает в такой последовательности: канделсартан > EXP-3174 > ирбесартан > лозартан [16].

Эффективность в лечении АГ. Антигипертензивные эффекты канделсартана были изучены в 14 плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью от 4 до 12 нед [14]. Ежедневные дозы составили от 2 до 32 мг/сут у пациентов с исходным уровнем диастолического АД от 95 до 114 мм рт. ст. В большинстве исследований канделсартан назначался в качестве монотерапии, но кроме этого были изучены эффекты добавления к канделсартану гидрохлоротиазида или амлодипина. Эти исследования включали в общей сложности 2350 больных, рандомизированных в группу приема одной из указанных доз канделсартана, и 1027 – в группу плацебо.

Высокое сродство к рецепторам, прочность связывания канделсартана с АТ₁-рецепторами, его медленная диссоциация из связи с ними и повторное связывание обеспечивают выраженное и длительное антигипертензивное действие [13].

Канделсартан дозозависимо подавляет прессорные эффекты инфузии АТ II. Через 1 нед приема 8 мг канделсартана 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 приема.

По данным суточного мониторинга АД эффект канделсартана в дозе 2–32 мг перед приемом следующей дозы составил приблизительно 8–12/4–8 мм рт. ст. У этих пациентов не отмечался эффект гипотензии первой дозы. Отчетливый антигипертензивный эффект проявлялся в течение первых 2 нед от начала лечения, а его реализация в полном объеме наступала через 4 нед. При приеме канделсартана внутрь в дозе 16 мг/сут антигипертензивный эффект через 24 ч составляет более 80% по отношению к пиковому действию и сохраняется в течение 36–48 ч [17, 18]. Антигипертензивный эффект был аналогичен у мужчин и женщин, а также у больных старше и моложе 65 лет.

Преимущество канделсартана в снижении утреннего АД при приеме 1 раз в день в сравнении с другими антигипертензивными препаратами выявлено в ряде исследований [19, 20]. Проспективное рандомизированное открытое исследование DOHSAM [19] было проведено с целью оценки влияния канделсартана на уровень утреннего АД у пациентов с АГ в сравнении с антагонистом кальция амлодипином и другими БРА. Согласно полученным результатам уровень утреннего АД в группе канделсартана по сравнению с группой амлодипина статистически значимо снизился через 9 и 12 мес наблюдения. При переводе пациентов, ранее принимавших валсартан в дозе 80 мг/сут, лозартан в дозе 50 мг/сут, телмисартан в дозе 40 мг/сут и олмесартан в дозе 20 мг/сут, на терапию канделсартаном в дозе 8 мг/сут отмечалось (за исключением олмесартана) статистически значимое снижение утреннего систолического и диастолического АД через 3, 6, 9 и 12 мес лечения [19]. Таким образом, особенности фармакокинетики и фармакодинамики определяют антигипертензивную эффективность канделсартана в отношении коррекции повышенного АД в ранние утренние часы и обеспечивают его способность снижать риск развития ССО, учитывая значение повышения утреннего АД как дополнительного маркера осложнений АГ.

Все исследования показали значительный дозозависимый антигипертензивный эффект кандесартана, эквивалентный другим основным классам антигипертензивных препаратов, достаточную продолжительность действия, а также профиль безопасности, аналогичный плацебо, при применении у пациентов с мягкой и умеренной АГ [21].

В лечении больных АГ важны не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишеней, что само по себе является самостоятельной целью терапии. 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 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) [22].

В проспективном многоцентровом рандомизированном 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 [23]. В исследовании SARA прием кандесартана также способствовал уменьшению выраженности электрокардиографических признаков ГЛЖ у больных АГ, в том числе с сопутствующим метаболическим синдромом [24].

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 ССО – на 10,9% [25]. Важной характеристикой действия кандесартана у пожилых является отсутствие нежелательного эффекта ортостатической гипотонии, к которой склонны пациенты этой возрастной группы и которой могут способствовать некоторые другие антигипертензивные препараты.

Сравнительное исследование влияния разных схем антигипертензивной терапии на частоту развития ССО было проведено под эгидой японского института сердца HIJ-CREATE (In the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Heart Disease) [26]. В исследование включены 2049 больных АГ с ангиографически доказанной ишемической болезнью сердца и уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Они были рандомизированы в группы приема кандесартана (n=1024) или медикаментозного лечения не-БРА, в том числе ИАПФ (n=1025). Срок наблюдения составлял 4,2 года. Никаких существенных отличий не было выявлено между группами в частоте возникновения сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или СН. У больных с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин) кандесартан был достоверно более эффективен в предупреждении ССО и смерти, чем другой лечебный режим.

Эффективность в лечении ХСН. Наибольшая доказательная база для оценки эффективности кандесартана была получена в исследовании CHARM [27]. Программа

CHARM включала три отдельных исследования: CHARM-Added (n=2548), в котором больные с СН с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <40% (в среднем 28%), принимавшие терапию ИАПФ, дополнительно к этому лечению были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Alternative (n=2028), в котором больные с СН с ФВ ЛЖ <40% (в среднем 30%), не переносившие ИАПФ, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Preserved (n=3025), в котором больные с СН с ФВ ЛЖ >40% (в среднем 54%), принимавшие ИАПФ или не принимавшие их, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо.

Первичной точкой всей программы была общая смертность, а для всех составных исследований – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация вследствие обострения СН. Срок наблюдения в среднем составлял 37,7 мес. Доза кандесартана постепенно увеличивалась до 32 мг/сут; 63% больных получали целевую дозу препарата. На протяжении наблюдения 886 (23%) пациентов в группе кандесартана и 945 (25%) в группе плацебо умерли (нестандартизованное СР 0,91; 95% доверительный интервал 0,83–1,00; $p=0,055$). В исследовании CHARM-Added в группе кандесартана первичная конечная точка – смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализация по поводу СН – была меньше на 15% ($p=0,010$) [28]. В CHARM-Alternative в группе кандесартана та же самая точка была меньше на 23% ($p<0,0001$) [29]. В CHARM-Preserved в группе кандесартана наблюдалась недостоверная тенденция к снижению – на 11% ($p=0,051$) [30]. Не было ни одного важного расхождения относительно эффективности кандесартана в разных подгруппах пациентов. Достоверно больше пациентов прекратили прием кандесартана, чем плацебо, из-за проблем с функцией почек, гипотензии и гиперкалиемии.

Авторы исследования считают, что применение БРА кандесартана в виде монотерапии высокоэффективно при СН с систолической дисфункцией ЛЖ. В то же время в группе больных с сохраненной функцией ЛЖ эффективность применения кандесартана остается менее доказанной.

Заслуживает внимания достоверное снижение риска развития фибрилляции предсердий как на фоне лечения кандесартаном АГ с сохраненной функцией ЛЖ [31, 32], так и у пациентов с ХСН: на 19% при сохраненной систолической функции ЛЖ и на 22% – при сниженной фракции выброса [33].

Эффективность БРА **при заболеваниях почек** и для предотвращения их прогрессирования и улучшения выживания в настоящий момент не вызывает сомнения. Благоприятными являются эффекты БРА, связанные как с блокадой АТ₁-рецепторов, так и стимуляцией АТ₂-рецепторов. Так, блокада АТ₁-рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению в них гидравлического давления, а стимуляция АТ₂-рецепторов в афферентных (принносящих) и эфферентных артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока.

Показана способность кандесартана уменьшать протеинурию и тормозить ухудшение фильтрационной функции при хроническом заболевании почек IV–V стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²) [10].

Эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом и периндоприлом в одном исследовании у взрослых больных АГ с СД типа 2. При эквивалентной антигипертензивной эффективности степень снижения протеинурии в сравниваемых группах была одинакова. Частота отмены вследствие побочных эффектов была самой низкой в группе лизиноприла. Различия между группами кандесартана и периндоприла по количеству побочных эффектов и частоте отмены было недостоверным. Имеются данные двух исследований, в которых сравнивали эффективность кандесартана с ИАПФ при хроническом заболе-

вании почек без СД. В первом из них эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом. При эквивалентном уменьшении АД снижение протеинурии также было аналогичным. При этом частота гиперкалиемии в группе кандесартана была достоверно меньше по сравнению с лизиноприлом [34].

Результаты исследования SMART показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающего максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающейся сравнительно безопасной [35]. В исследовании CALM (The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria) у 199 больных АГ с СД типа 2 кандесартан в дозе 16 мг 1 раз в день был столь же эффективен, как и терапия лизиноприлом в дозе 20 мг 1 раз в день в плане как снижения АД, так и уменьшения микроальбуминурии [36].

Имеются данные исследований, в которых эффективность кандесартана и ИАПФ сравнивали у больных с диабетической нефропатией [37]. В первом из них препаратом сравнения был лизиноприл. При эквивалентном уменьшении АД не выявлено существенной разницы в степени снижения соотношения альбумин/креатинин, а также частоте отмены вследствие побочных эффектов, в том числе кашля, головокружения, слабости. В другом исследовании кандесартан сравнивали с рамиприлом. Эффективность лечения была одинаковой в обеих группах: не было достоверной разницы в динамике содержания креатинина, его клиренса, экскреции альбумина с мочой. Также не выявлено различий в частоте побочных эффектов и случаев отмены препарата из-за их появления.

Результаты некоторых исследований указывают на то, что существуют **механизмы предотвращения инсультов**, не зависящие от непосредственного снижения АД. По-видимому, они связаны с уменьшением отрицательно влияния на организм РААС. АГ II, стимулируя гипертрофию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и вызывая ремоделирование сосудов головного мозга, нарушает эндотелийзависимое расслабление сосудистой стенки, ускоряет развитие и прогрессирование цереброваскулярных заболеваний у пациентов с АГ.

Антигипертензивные препараты, блокирующие эффекты РААС, такие как ИАПФ и БРА, могут оказывать церебропротективное действие вне их влияния на уровень АД. Метаанализ 26 проспективных рандомизированных исследований, включавших более 200 тыс. пациентов без симптомов СН (у 7 тыс. из которых зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения), позволил F.Boutitie и соавт. сделать вывод о том, что препараты, потенциально снижающие уровень АТ II (β -адреноблокаторы и ИАПФ) на 17%, повышают риск развития инсульта по сравнению с антигипертензивными препаратами, повышающими уровень циркулирующего АТ II (тиазидные диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция и БРА) [38]. Предположительно это может быть обусловлено тем, что БРА, проникая через гематоэнцефалический барьер, косвенным образом усиливают стимуляцию АТ₂-рецепторов при помощи АТ II, который в избытке образуется в головном мозге в условиях блокады АТ₁-рецепторов.

Заключение

Кандесартан является одним из эффективных препаратов среди представителей класса БРА. В крупных рандомизированных клинических исследованиях получены доказательства эффективности и безопасности кандесартана и показаны преимущества его применения. Преимуществами кандесартана в лечении больных АГ являются фармакологические характеристики, продолжительность антигипертензивного действия, органопротективные эффекты, высокая безопасность и хорошая переносимость. Доказательства эффективности кандесартана в снижении риска

ССО у пациентов с АГ существенно расширяют возможности применения препарата в повседневной клинической практике.

Литература/References

- Андрущишина Т.Б., Морозова Т.Е. Антагонисты рецепторов ангиотензина II при лечении кардиоваскулярных заболеваний. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 96–101. / Andrushchishina T.B., Morozova T.E. Antagonisty retseptorov angiotenzina II pri lechenii kardiovaskuliarnykh zabolevaniy. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 96–101. [in Russian]
- Jonston C.I. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *Am J Hypertens* 1992; 10: S13–S26.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиологический вестн.* 2015; 1: 3. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhemakova Yu.V. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii. *Kardiologicheskii vestn.* 2015; 1: 3. [in Russian]
- Linger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of 19. *candesartan cilexetil*. *Blood Pressure* 2000; 9 (1): 14–8.
- 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. Klinicheskaya effektivnost' irbesartana u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Serdtshe*. 2012; 11 (6): 364–8. [in Russian]
- Jonston C.I. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *Am J Hypertens* 1992; 10: S13–S26.
- Пиларевский С.Р. Современные возможности блокады ренин-ангиотензиновой системы: остаются ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента препаратами первого ряда? *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 18–23. / Giliarevskii S.R. Sovremennye vozmozhnosti blokady renin-angiotenzinovoi sistemy: ostaiut-sia li inhibitory angiotenzinprevrashchayushchego fermenta preparatami pervogo riada? *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 18–23. [in Russian]
- Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченков И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопротекции у больных с артериальной гипертензией: значение для клинической практики. *Consilium Medicum*. 2009; 11. / Ostroumova O.D., Khor'kov S.A., Kopchenov I.I. Vozmozhnosti antagonistov retseptorov k angiotenzinu II v organoproteksii u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei: znachenie dlia klinicheskoi praktiki. *Consilium Medicum*. 2009; 11. [in Russian]
- Пиларевский 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'naya istoriia kandesartana: proshloe, budushchee i nastoiashchee. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2015; 16 (5): 303–10. [in Russian]
- Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. *Артериальная гипертензия*. 2011; 4 (18): 114–26. / Sirenko Yu.N., Donchenko N.V. Mesto kandesartana v sovremennoi terapii serdechno-sosudistyykh zabolevaniy: obzor dokazatel'stv. *Arterial'naia gipertenziia*. 2011; 4 (18): 114–26. [in Russian]
- Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. *Мед. совет*. 2014; 17: 66–71. / Leonova M.V. Klinicheskaya farmakologiya antagonistov retseptorov AT II: osobennosti valsartana. *Med. sovet*. 2014; 17: 66–71. [in Russian]
- 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.
- McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. *Drugs* 1998; 56: 847–69.
- Linger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil. *Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl. 1): 14–8.
- Vanderheyden PML, Fierens FLP, De Backer JP, Vauquelin G. Reversible and syntopic interaction between angiotensin receptor antagonists on Chinese hamster ovary cells expressing human angiotensin II type I receptors. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 927–35.
- Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT₁ receptor interactions: In vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 237–43.
- Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT₁-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Press* 2002; 11: 293–301.
- Hasegawa H, Takano H, Kameda Y et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.

19. 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 (1): 29–37.
20. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.
21. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–87.
22. Cuspidi C, Muiesan 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.
23. 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.
24. 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.
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. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. HJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blockerbased vs. nonangiotensin II receptor blockerbased therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30: 1203–12.
27. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
28. McMurray JJV, Estergren J, Swedberg K et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensinconvertinzenzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–71.
29. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.
30. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved leftventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
31. Кириченко А.А., Романова Е.Е. Влияние блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на течение фибрилляции предсердий. *Фарматека*. 2009; 11 (185): 18–21. / Kirichenko A.A., Romanova E.E. Vliianie blokady renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy na techenie fibrillitsii predserdii. *Farmateka*. 2009; 11 (185): 18–21. [in Russian]
32. Кириченко А.А., Романова Е.Е. Антигипертензивная терапия у больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий: имеет ли значение выбор препарата? *Фарматека*. 2009; 11 (185): 69–74. / Kirichenko A.A., Romanova E.E. Antigipertenzivnaia terapiia u bol'nykh paroksizmal'noi formoi fibrillitsii predserdii: imeet li znachenie vybor preparata? *Farmateka*. 2009; 11 (185): 69–74. [in Russian]
33. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA et al. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86–92.
34. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 68–73. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Osobennosti primeneniia kandesartana v klinicheskoi praktike. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 68–73. [in Russian]
35. Burgess E, Muirhead N, de Cotret PR et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 893–900.
36. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. For the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–4.
37. Norris S, Weinstein J, Peterson K, Thakurta S. Drug Class Review. Direct Renin Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin II Receptor Blockers. Drug Effectiveness Review Project. Oregon Health & Science University 2009.
38. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 453–61.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru