

Место кандесартана в современной кардиологии

Н.В.Добрынина[✉]

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 7

[✉]lec.roccd@gmail.com

Кандесартан – один из самых «молодых», но при этом хорошо изученный представитель фармакологической группы сартанов; он обладает выраженным длительным антигипертензивным эффектом, способен уменьшать гипертрофию левого желудочка, защищать от мозгового инсульта, замедлять прогрессирование хронической сердечной недостаточности, предупреждать развитие пароксизмов фибрилляции предсердий, обладая при этом нефропротективными свойствами и благоприятными метаболическими эффектами.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, сартаны, кандесартан, Гипосарт.

Для цитирования: Добрынина Н.В. Место кандесартана в современной кардиологии. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 69–72.

Review

Place of candesartan in modern cardiology

N.V.Dobrynina[✉]

I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Riazan', ul. Vysokovol'tnaia, d. 7

[✉]lec.roccd@gmail.com

Abstract

Candesartan is one of the "youngest", but it is a well-studied representative of a pharmacological group of sartans; it has a strong long-term antihypertensive effect, can reduce left ventricular hypertrophy, and protect from stroke, to slow the progression of chronic heart failure, to prevent the development of paroxysms of atrial fibrillation, while possessing simultaneously properties and favorable metabolic effects.

Key words: the renin-angiotensin-aldosterone system, receptor blockers, angiotensin II of, sartans, candesartan, Giposart.

For citation: Dobrynina N.V. Place of candesartan in modern cardiology. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 69–72.

В настоящее время хорошо изучено и является бесспорным негативное влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на развитие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, формирование самих заболеваний и их исходов [1–3, 5].

РААС является ферментным каскадом циркулирующей и тканевой нейроэндокринных систем [4]. Конечным продуктом этого каскада является ангиотензин II (АТ II), к которому в органах и тканях существует несколько рецепторов: АТ₁, АТ₂, АТ₃, АТ₄ [4, 6]. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты АТ II: увеличение сосудистого тонуса, задержка натрия и воды, пролиферативные изменения в сосудистой стенке, развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), гломерулосклероза, увеличение активности симпатической нервной системы, проаритмогенный эффект реализуются посредством АТ₁-рецепторов, тогда как все остальные виды рецепторов остаются относительно малоактивными, поэтому блокада АТ₁-рецепторов в настоящее время является самым привлекательным способом влияния на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [4, 6–9].

В настоящее время существуют два способа такого влияния. Первый – с помощью ингибирования ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), который «превращает» малоактивный АТ I в АТ II [10]. Второй способ блокады АТ₁-рецепторов – это непосредственная блокада данных рецепторов, при этом АПФ сохраняет свою физиологическую активность.

Вторым механизмом действия обладают препараты относительно новой, появившейся лишь в 1990-е годы фармакологической группы, названной блокаторами рецепторов к АТ II (БРА), или сартанами. Кроме прямого действия, эта группа лекарственных препаратов обладает еще и опосредованным: при инактивации АТ₁-рецепторов образуются разные эффекторные пептиды РААС, которые, в свою очередь, возбуждают малоактивные АТ_{2,3,4}-рецепторы, приводя

к дополнительной вазодилатации, повышению натрийуреза, антипролиферативному действию, увеличению почечного кровотока, снижению гидравлического давления в почечных клубочках и другим плейотропным эффектам [11].

Долгое время группа сартанов находилась как бы в «тени» ингибиторов АПФ (ИАПФ) и использовалась лишь при плохой переносимости последних и, в первую очередь, при развитии сухого кашля. Однако в последние несколько десятилетий накоплена огромная доказательная база по всем сартанам, и они перестали быть только резервными препаратами, заняв собственную «нишу» в лечении сердечно-сосудистой патологии.

В России в настоящее время зарегистрированы практически все имеющиеся в мире сартаны: кандесартан, валсартан, лозартан, ирбесартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан, азилсартан. Все они, имея общий механизм действия, очень неоднородны по своим фармакокинетическим, фармакодинамическим, а, соответственно, и терапевтическим и прогностическим свойствам [10].

Особенностями обладает и один из самых «опытных» сартанов, кандесартан.

Часть сартанов (валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан) являются активными лекарствами. Другие препараты (кандесартан, лозартан, олмесартан, азилсартан) метаболизируются в стенке желудочно-кишечного тракта и в печени, превращаясь из пролекарств в активные метаболиты [10, 12]. Эффективность пролекарств зависит от состояния желудочно-кишечного тракта. Так, биодоступность лозартана очень высока (более 30%), но при этом только 14% препарата после прохождения через печень становится активным метаболитом EXP3174 [4]. Кандесартан цилексетил (неактивное пролекарство), имея еще большую биодоступность при приеме внутрь (42%, без влияния пищи на этот показатель), все-таки теряет 20–30% активности при прохождении через печень и образовании активного метаболита кандесартана.

Однако кандесартан имеет очень высокую липофильность и благодаря этому большой объем распределения – 0,13 л на 1 кг массы тела, что позволяет ему больше, чем многие сартаны, влиять на разные органы и системы, оказывая максимальные плеiotропные эффекты [6].

Сартаны имеют разную степень связывания с АТ₁-рецепторами. По способности связываться с рецепторами БРА разделяются на конкурентные и неконкурентные (необратимые) [14]. Эпросартан, лозартан и валсартан являются конкурентными антагонистами АТ₁-рецепторов. Это значит, что данные препараты легко вытесняются АТ II из связи с рецептором и быстро перестают выполнять свою задачу. Кандесартан, олмесартан, телмисартан и активный метаболит лозартана EXP3174 являются необратимыми ингибиторами АТ₁-рецепторов, причем сила связывания с рецептором уменьшается в указанной последовательности. Т.е. самой прочной и длительной связью с АТ₁-рецептором обладает кандесартан. Это значит, что даже в условиях избыточного накопления АТ II не может вытеснить препарат из связи с рецептором, более того, накапливаясь в организме, кандесартан может повторно связываться с рецептором [5, 7, 10, 14]. В результате при однократном приеме кандесартан блокирует АТ₁-рецепторы практически на 100 ч [16].

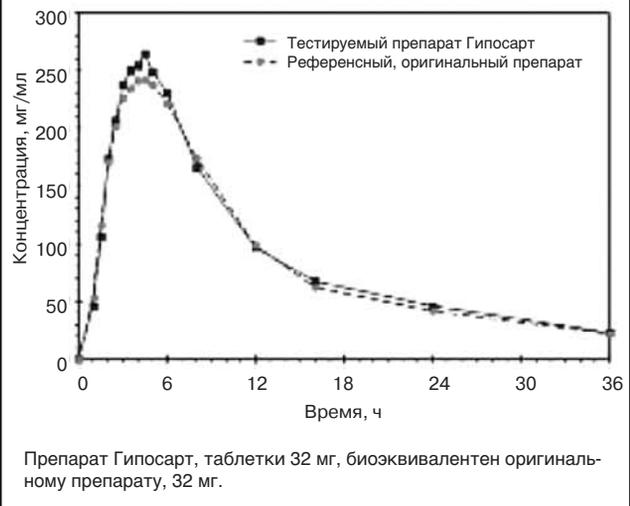
Клинически этот феномен обеспечивает сверхдлительность действия препарата. А значит, профилактику утреннего повышения артериального давления (АД), которое в высокой степени коррелирует с разными нежелательными сердечно-сосудистыми событиями (инфаркт, инсульт и др.) и повреждением органов-мишеней. Так, риск инсульта у лиц с утренним повышением АД выше в 6,1 раза, чем у лиц с нормальным утренним АД, и при увеличении разницы между утренним и вечерним АД на 10 мм рт. ст. риск инсульта увеличивается на 24% [17].

Кандесартан изучали в открытом исследовании DON-SAM: больным, имеющим артериальную гипертензию (АГ), кандесартан или амлодипин назначался впервые или при переходе от валсартана, лозартана, телмисартана и олмесартана. В результате было получено достоверное снижение утреннего подъема АД у пациентов в группе кандесартана (4 мг/сут) по сравнению с группой амлодипина (2,5 мг/сут) через 9 и 12 мес наблюдения. Переход от других БРА (кроме олмесартана) позволил добиться значительного снижения утренних цифр АД через 3, 6, 9 и 12 мес лечения, при этом существенно снижалась и частота сердечных сокращений, что также положительно влияет на прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией [17, 18].

Кроме того, длительность действия важна для случаев непреднамеренного пропуска приема лекарственного препарата. Это особенно важно для лечения людей молодого и среднего возраста с высоким темпом жизни или пожилых пациентов с нарушением памяти. Кандесартан изучался в дозе 8 и 16 мг, а также в комбинации с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг. Исследование остаточного действия проводилось на фоне 48-часового пропуска приема медикамента, что по данным суточного мониторирования АД не вызвало значимого повышения АД по сравнению со временем после планового приема препарата [9, 19].

Антигипертензивная эффективность кандесартана изучена в многочисленных исследованиях, подкрепленных систематическим обзором и метаанализом с участием более 3500 пациентов продолжительностью от 4 до 12 нед [9, 17, 20, 21]. В этих исследованиях кандесартан назначался в «низких» и «высоких» дозах (от 2 до 32 мг) в основном в виде монотерапии, реже – в комбинированной терапии, и продемонстрировал хороший дозозависимый (в отличие от многих других БРА) антигипертензивный эффект, начало которого отмечалось уже через 2 нед. К 4-й неделе наступал максимум интенсивности действия препарата. Антигипертензивный эффект не зависел от пола и расовой

Профиль «концентрация в плазме–время» кандесартана у 18 добровольцев на фоне однократного приема препарата и препарата сравнения в виде графиков для средних значений (линейная шкала).



принадлежности больного. Не было отмечено и гипотензии первой дозы, даже при назначении пожилым пациентам [9, 22, 23].

Кроме того, проводились исследования по сравнительной эффективности антигипертензивных препаратов других групп (амлодипин, эналаприл) и кандесартана, в которых последний превзошел препараты сравнения по снижению систолического и диастолического АД [9, 22, 23]. Если говорить о сравнении антигипертензивного эффекта кандесартана и других БРА, то в ряде исследований [17, 21, 24–26] было показано небольшое (в среднем около 3 мм рт. ст.), но достоверное преимущество кандесартана по сравнению с лозартаном, олмесартаном и другими препаратами этой же группы. При этом препарат хорошо переносился в том числе и в высокой дозе 32 мг/сут, вызывая меньше побочных эффектов по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, в том числе с другими БРА, в частности с лозартаном [9, 22, 23].

Антигипертензивное действие – это только один из аспектов применения кандесартана. Положительное влияние этого препарата хорошо изучено и при других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Так, в проспективных многоцентровых исследованиях SATHC и CASE-J показано, что при одинаково эффективном контроле АД в течение 24–48 нед кандесартан вызывал достоверно более выраженное снижение массы миокарда ЛЖ, чем эналаприл или амлодипин [27, 28]. Подобный эффект, но уже у больных с метаболическим синдромом, был доказан в исследовании SARA [29].

А в исследовании CROSS показано выраженное снижение инсулинорезистентности как основного патогенетического механизма метаболического синдрома у пациентов, принимающих кандесартан, по сравнению с пациентами, принимающими гидрохлоротиазид в дозе, не превышающей 50 мг/сут [30].

Кроме того, кандесартан показал свою способность снижать степень гипертрофии ЛЖ у больных необструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Этот эффект оказался максимальным у носителей отдельных видов мутаций генов ss-миозина и сердечного миозинсвязывающего протеина C [28].

Снижение частоты случаев нефатального инсульта у пожилых больных при приеме кандесартана было доказано в исследовании SCOPE (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives) [31].

При хронической болезни почек (ХБП) IV–V стадий кандесартан способен достоверно уменьшать протеин-

урию, креатининемии, а так же гиперкалиемию. Степень снижения данных показателей зависела от дозы кандесартана [32–34]. При его применении у больных с АГ и ХБП I–V стадий отмечалось достоверное снижение сердечно-сосудистых осложнений и смерти, в том числе и у пациентов, находящихся на гемодиализе [35]. В исследовании SECRET показана эффективность и безопасность кандесартана у больных с пересаженной почкой [9].

В исследованиях CHARM (CHARM-Added, CHARM-Alternative, CHARM-Preserved, CHARM-Overall) выявлено, что кандесартан достоверно уменьшает риск наступления сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций при хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной систолической функцией ЛЖ, а при ХСН с сохраненной функцией ЛЖ по меньшей мере снижает частоту госпитализаций, особенно у пациентов, не переносящих ИАПФ [8, 34, 36].

В обоих случаях применение кандесартана приводило к снижению частоты возникновения фибрилляции предсердий на 17,7–22% [8, 34, 36].

Сартаны, как и класс ИАПФ, являются метаболически нейтральными, т.е. не оказывают неблагоприятного влияния на липидный и углеводный состав крови, а также не вызывают гиперурикемию. Более того, в многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что за счет стимуляции ядерных пероксисомальных пролифератор-активированных рецепторов (PPAR) БРА способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и оказывать благоприятное действие на показатели липидного обмена [5, 30, 38, 39]. Причем оба эффекта сопоставимы с эффектом пероральных гипогликемических и холестеринснижающих лекарственных препаратов. Подобные данные были получены и в клинических исследованиях: при применении кандесартана достоверно ниже частота впервые выявленного сахарного диабета, особенно у лиц с ожирением [8, 30, 38, 39].

В настоящее время имеются интересные данные об антиатеросклеротическом потенциале кандесартана: в двухгодичном исследовании показано снижение площади атеросклеротического поражения коронарных артерий и аорты у пациентов с ишемической болезнью сердца при приеме комбинированной терапии кандесартаном со статином по сравнению с монотерапией тем же статином. В обоих случаях достигались целевые уровни липидного спектра [40].

Интересны данные, полученные в исследовании HOPE-3. Прием комби-

нации 2 антигипертензивных препаратов – кандесартана и гидрохлоротиазида – приводил к значительному снижению риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с АГ, а вот сочетанный прием комбинации 3 лекарственных препаратов – розувастатина, кандесартана и гидрохлоротиазида – сопровождался менее высокой частотой развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у тех больных, у которых при включении в исследование сердечно-сосудистые заболевания отсутствовали [41].

Таким образом, кандесартан, являясь современным лекарственным средством, эффективен и безопасен для лечения больных АГ, ХСН и другой сердечно-сосудистой патологией.

Оригинальный препарат, к сожалению, оказался малодоступен широкому кругу пациентов из-за своей высо-

кой стоимости. Ситуация меняется к лучшему с появлением генерических препаратов.

Один из таких генериков – препарат Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша) с доказанной биоэквивалентностью относительно оригинального препарата (см. рисунок) [42]. Последний факт дает нам основание экстраполировать те доказанные эффекты, которые получены при изучении оригинального препарата, на Гипосарт. А значит, качественное лечение сердечно-сосудистой патологии становится более доступным.

Литература/References

1. Гиляревский С.Р. Современные возможности блокады ренин-ангиотензиновой системы: остаются ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента препаратами первого ряда? *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 18–23. / Gilyarevsky SR. Modern possibilities of blockade of the renin-angiotensin system: stay

- whether ACE inhibitors first-line drugs? *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 18–23. [in Russian]
2. Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченев И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопротекции у больных с артериальной гипертензией. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–37. / Ostroumova OD, Khorkov SA, Kopchenov II. Features receptor antagonists of angiotensin II in the organo in patients with hypertension. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–37. [in Russian]
 3. Смирнова Е.А., Лиферов Р.А., Якушин С.С. Распространенность и оценка эффективности медикаментозной терапии артериальной гипертензии в Рязанской области. *Рос. мед.-биол. вестн. им. академика И.П.Павлова* 2008; 4: 73–79. / Smirnova E.A., Liferov R.A., Yakushin S.S. Rasprostranennost i otsenka effektivnosti medikamentoznoi terapii arterialnoi gipertonii v Riazanskoj oblasti. *Ros. med.-biol. vestn. im. akademika I.P.Pavlova* 2008; 4: 73–79. [in Russian]
 4. Захарова Н.В., Кузьмина-Крутецкая С.Р. Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов. Системные гипертензии. 2011; 8 (3): 12–7. / Zakharova NV, Kuzmina-Krutetskaya SR. Clinical pharmacology sartans: their class-effect and pharmacodynamics features. *Systemic Hypertension*. 2011; 8 (3): 12–7. [in Russian]
 5. Добрынина Н.В. Что мы знаем о кандесартане: возможности клинического применения. *Consilium Medicum*. 2016; 5: 67–9. / Dobrynyina N. What do we know about candesartane: clinical applications. *Consilium Medicum*. 2016; 5: 67–9. [in Russian]
 6. 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: 1–52.
 7. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation* 2001; 103: 904–12.
 8. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 68–73. / Evdokimova AG, Lozhkina MV, Kovalenko EV. Key features of candesartan application in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 68–73. [in Russian]
 9. Остроумова О.Д., Бондарев О.В., Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2014; 11 (2): 42–6. / Ostroumova OD, Bondarev OV, Guseva TF. The benefits of candesartan usage in the treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (2): 42–6. [in Russian]
 10. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: с. 392–6. / *Klinicheskaja farmakologija*. Pod red. V.G.Kukesa. 4-e izd. M.: GEOTAR-Media, 2008: s. 392–6. [in Russian]
 11. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. Системные гипертензии. 2013; 10 (2): 34–9. / Morozova TE. Sartans in the treatment of patients with arterial hypertension at high risk: the possibility of candesartan. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (2): 34–9. [in Russian]
 12. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее. Сердечная недостаточность. 2015; 16 (5): 303–10. / Gilyarevskii 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]
 13. Israeli ZH. Clinical of angiotensin II (AT I) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (Suppl. 1): 73–86.
 14. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2000; 13 (1 pt 2): 188–248.
 15. Le MT, De Bakker JP, Hanyady L et al. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT I receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cell. *Eur J Pharmacol* 2005; 513 (1–2): 35–45.
 16. Van Liefde, Vauquelin G. Sartan AT receptor interactions: evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302 (2): 237.
 17. Кравченко Е.В. Врач-практику: место кандесартана (Кандесартан – НАН) в современной терапии артериальной гипертензии. *Cardiology in Belarus* 2016; 8 (2): 286–95. / Kravchenko E.V. Vrach-praktiku: mesto kandesartana (Kandesartan – NAN) v sovremennoi terapii arterial'noi gipertenzii. *Cardiology in Belarus* 2016; 8 (2): 286–95. [in Russian]
 18. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N et al. Comparative effect 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.
 19. Weisser B, Gerwe M, Funken C. Investigation of the antihypertensive long – term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence therapy – free intervals. *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (9): 501–13.
 20. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Тарапата Н.П. Обоснование, опыт и перспектива применения кандесартана цилексетила. *Клин. фармакология и терапия*. 2001; 1: 92–6. / Kobalava Zh.D., Sklizkova L.A., Tarapata N.P. Obosnovanie, opyt i perspektiva primeneniia kandesartana tsileksetila. *Klin. farmakologija i terapija*. 2001; 1: 92–6. [in Russian]
 21. Zheng Z, Shi H, Jia J. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2011; 12 (3): 365–74.
 22. Lee HY, Hong BK, Chung WJ et al. Phase IV, 8-week, multicenter, randomized, active treatment- controlled, parallel group, efficacy and tolerability of candesartan cilexetil com- bined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. *Clin Ther* 2011; 33 (8): 1043–56.
 23. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil in update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–87.
 24. Bakris G, Gradman A, Reif M et al. and the CLAIM Study Investigators. Antihypertensive efficacy of candesartan comparison to losartan: the CLAIM Study. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 16–21.
 25. Vidi DG, White WB, Ridley E et al. and the CLAIM Study Investigators. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan. CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 475–80.
 26. Hasegawa H, Takano H, Kameda E et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan or losartan, to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.М. и др. Особенности антигипертензивной терапии. *Мед. совет*. 2014; 17: 42–9. / Nedogoda S.V., Salasiuk A.S., Barykina I.M. i dr. Osobennosti antigipertenzivnoi terapii. *Med. sovet*. 2014; 17: 42–9. [in Russian]
 31. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. HIJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blocker-based vs. nonangiotensin II receptor blocker-based 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 (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30: 1203–12.
 32. De Rosa MJ. Angiotensin II receptor blockers and cardioprotection. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 1047–63.
 33. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P 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.
 34. 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.
 35. Шулькин А.В., Филимонова А.А., Трунина Т.П. Фармакотерапия артериальной гипертензии у пациентов на гемодиализе. *Наука молодых*. 2016; 3: 28–34. / Shchul'kin A.V., Filimonova A.A., Trunina T.P. Farmakoterapiia arterial'noi gipertenzii u patsientov na gemodialize. *Nauka molodykh*. 2016; 3: 28–34. [in Russian]
 36. Бубнова М.Г. Прикладные аспекты клинического применения. *Мед. совет*. 2014; 12: 70–8. / Bubnova M.G. Prikladnye aspekty klinicheskogo primeneniia. *Med. sovet*. 2014; 12: 70–8. [in Russian]
 37. 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.
 38. Oghihara 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; 6 (9): 1195–201.
 39. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based 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 (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30 (10): 1203–12.
 40. Suzuki T, Nozawa T, Fujii N et al. Combination therapy of candesartan with statin inhibits progression of atherosclerosis more than statin alone in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 352–35.
 41. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. и др. «Новейшая история» лекарственной терапии больных артериальной гипертензией: только ли антигипертензивная терапия? *Consilium Medicum*. 2016; 8 (5): 36–42. / Gilyarevskii RS, Goldshmid MV, Kuzmina IM et al. «The recent history» of drug therapy of patients with arterial hypertension: is it only antihypertensive therapy? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 36–42. [in Russian]
 42. Отчет о клиническом исследовании CNDN-01. Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Гипосарт, таблетки 32 мг, Фармацевтический завод «Польфарма» АО (Польша), и Атаканд®, таблетки 32 мг, «АстраЗенека АБ» (Швеция), с участием здоровых добровольцев. М., 2013. / Otchet o klinicheskom issledovanii CNDN-01. Otkrytoe, randomizirovannoe, perekrestnoe issledovanie sravnitel'noi farmakokinetiki i bioekvivalentnosti preparatov Giposart, tabletki 32 mg, Farmatsevticheskii zavod «Pol'farma» AO (Pol'sha), i Atakand®, tabletki 32 mg, «AstraZeneka AB» (Shvetsiia), s uchastiem zdorovykh dobrovol'tsev. M., 2013. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Добрынина Наталья Валентиновна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: lec.roccd@gmail.com