

# Место кандесартана в лечении артериальной гипертензии у коморбидных пациентов

С.А.Бернс<sup>✉</sup>, Р.И.Стрюк

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>✉</sup>svberns@yandex.ru

К настоящему времени в условиях демографического старения населения отмечается рост числа заболеваний у одного пациента. Наиболее часто встречается сочетание ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета и др. Все перечисленные заболевания участвуют в той или иной степени в сердечно-сосудистом континууме. Блокаторы рецепторов ангиотензина способны эффективно контролировать артериальное давление и обладают доказанными органопротективными эффектами. В статье представлен литературный обзор по применению кандесартана цилексетила у пациентов с артериальной гипертензией и коморбидной патологией. Обсуждаются особенности фармакокинетики и фармакодинамики кандесартана. Представлена доказательная база его антигипертензивной эффективности и защиты органов-мишеней. Показана возможность использования генерика кандесартана (Гипосарт) с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензин-альдостероновая система, блокаторы рецепторов ангиотензина, артериальная гипертензия, коморбидность, кандесартан.

**Для цитирования:** Бернс С.А., Стрюк Р.И. Место кандесартана в лечении артериальной гипертензии у коморбидных пациентов. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 14–19.

## Review

### The role of candesartan in the treatment of arterial hypertension in comorbid patients

S.A.Berns<sup>✉</sup>, R.I.Striuk

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

<sup>✉</sup>svberns@yandex.ru

#### Abstract

Nowadays, in the context of demographic ageing of population, there is an increase in the number of diseases in one patient. The most common combinations are ischaemic heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure, diabetes mellitus and others. All announced diseases are involved in cardiovascular disease continuum in varying degrees. Angiotensin receptor blockers can effectively control blood pressure and have proven organoprotective effects. This article presents the literature review concerning the application of candesartan cilexetil in patients with arterial hypertension and comorbid conditions. The authors discuss the features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan. They present evidence base of antihypertensive efficacy and target organ protection. The authors show the possibility to use Hyposart – generic candesartan with proven bioequivalence for original drug.

**Key words:** the renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin receptor blockers, hypertension, comorbidity, candesartan.

**For citation:** Berns S.A., Striuk R.I. The role of candesartan in the treatment of arterial hypertension in comorbid patients. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 14–19.

Коморбидность (от лат. со – вместе, morbus – болезнь) – сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически или генетически взаимосвязанных между собой. К настоящему времени в условиях демографического старения населения отмечается рост числа заболеваний у одного пациента. При этом эксперты Всемирной организации здравоохранения прогнозируют увеличение к 2050 г. числа людей, достигших 80-летнего возраста, с нынешних 125 до 434 млн человек [1]. Старение населения влечет за собой огромные медико-социальные последствия, порождает множество проблем и ставит новые задачи перед здравоохранением [2]. По российским данным, основанным на материалах более 3 тыс. патолого-анатомических секций (n=3239) больных соматической патологией, которые поступили в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания (средний возраст 67,8±11,6 года), частота коморбидности составила 94,2%. Наиболее часто в работе врача встречаются комбинации из двух и трех нозологий, но в единичных случаях (до 2,7%) у одного пациента сочетаются до 6–8 болезней одновременно [3]. В последние годы практикующим врачам все чаще приходится сталкиваться с проблемами развития коморбидности, решать вопросы выбора рациональной тактики ведения пациентов с сочетанной патологией [4].

Определенный интерес представляет оценка индекса коморбидности (M.Charlson, 1987). При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, при отсутствии коморбидности смертность составляет 12%, при сумме более 5 баллов – 85% [5]. К сожалению, индекс коморбидности M.Charlson имеет некоторые недостатки – при его расчете не учитываются наличие стенокардии и стадия хронической сердечной недостаточности (ХСН), ряд других прогностически важных заболеваний.

Наиболее часто встречается сочетание ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), ХСН, сахарного диабета (СД) и др. Все перечисленные заболевания участвуют в той или иной степени в сердечно-сосудистом континууме, отражающем прогрессирующую цепь патогенетических событий, развитие которых происходит на протяжении десятков лет жизни человека. Непрерывная цепь взаимосвязанных функциональных и структурных изменений в разных органах и системах в рамках сердечно-сосудистого континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, среди которых важнейшим является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая по сути является матрицей сердечно-сосудистого континуума. Эффекторные пептиды циркулирующей и локальных РААС образуются

под действием разных ферментов. Так, в системном кровотоке основной протеазой является ренин, синтезируемый юкстагломерулярным аппаратом почек. Ренин отщепляет от ангиотензиногена, преимущественно печеночного происхождения, 10 аминокислотных остатков – декапептид, который называется ангиотензин (АТ) I. По-видимому, АТ I метаболически нейтральный пептид. Биологически активным конечным продуктом РААС считается АТ II. Основным ферментом в каскаде превращения АТ I в АТ II в кровотоке является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который также участвует в метаболизме адренокортикотропного гормона, рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона, плазменного брадикинина и других биологически активных веществ. Блокирование метаболизма этих веществ объясняет большинство нежелательных явлений, возникающих на фоне приема ингибиторов АПФ (ИАПФ) [6].

Одним из наиболее социально значимых заболеваний во всем мире является АГ в силу ее распространенности и важности как одного из основных факторов риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Из всех существующих факторов риска контроль артериального давления (АД) является самым доступным способом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. Доказано, что адекватный контроль офисного и суточного АД уменьшает риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также манифестирования впервые выявленного СД. Среди антигипертензивных препаратов важное место занимают блокаторы РААС [7]. На протяжении ряда лет важную роль в лечении АГ играют блокаторы рецепторов АТ II (БРА), входящие в список основных антигипертензивных препаратов, которые практически сразу заявили о себе не только как о средствах для лечения АГ, но и о перспективных препаратах для предотвращения ряда сердечно-сосудистых осложнений, лечения ХСН и патологии почек. На сегодняшний день совсем не обязательно иметь предшествующий печальный опыт применения ИАПФ в виде мучительного сухого кашля или ангионевротического отека для выбора сартанов как антигипертензивных препаратов, т.е. БРА II обрели самостоятельную ценность [8].

Основным элементом, через который опосредуются все известные влияния РААС, в том числе регуляция АД, является мощный вазоконстриктор АТ II, который реализует свое влияние через специфические рецепторы 1 и 2-го типа (АТ<sub>1</sub> и АТ<sub>2</sub>). БРА, как было показано в многочисленных клинических исследованиях, способны эффективно контролировать АД, уменьшать колебания суточного АД [9] и, что крайне важно, обладают доказанными органопротективными эффектами – уменьшают выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), альбуминурию и протеинурию [10]. Препараты этой группы отличаются хорошей переносимостью, низкой частота побочных эффектов и связанной с этим отмены препарата, сравнимая с таковой при использовании плацебо, что обуславливает высокую приверженность пациентов, в том числе старшего возраста, лечению. Низкая приверженность пациентов терапии достаточно значима в реальной жизни и является причиной недостаточного контроля АД и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [11].

В настоящее время в России зарегистрированы практически все имеющиеся в мире сартаны: валсартан, лозартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан, азилсартан. Все они имеют общий механизм действия, однако являются весьма неоднородными по своим фармакокинетическим, фармакодинамическим и, соответственно, терапевтическим свойствам [12].

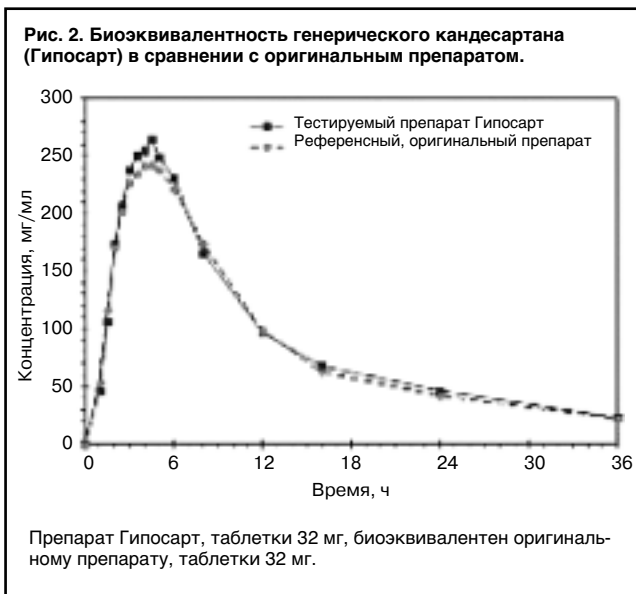
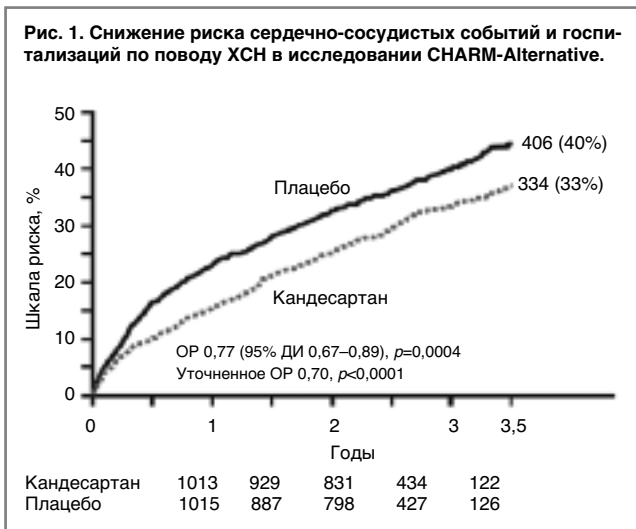
Проблема выбора оптимального лекарственного препарата в пределах класса всегда сопряжена с поиском отличительных и уникальных для каждой молекулы свойств, ко-

торые определяют лучшую эффективность, переносимость препарата и приверженность его применению. Одним из наиболее изученных БРА II с широкой доказательной базой является кандесартан цилексетил. Настоящий обзор посвящен особенностям клинической эффективности и профилю безопасности кандесартана у пациентов с коморбидной патологией. Данный препарат наряду с лозартаном, олмесартаном и азилсартаном является пролекарством [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 EXP-3174 [11]. Биодоступность кандесартана цилексетила при приеме внутрь составляет 40% 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 более 99%. Период полувыведения препарата – 9 ч. Кандесартан метаболизируется в печени (20–30%) при участии цитохрома CYP2C9 с образованием неактивного метаболита. Медленно выводится с мочой (33%) и желчью (66%), в основном в неизменном виде. Кандесартан является более высоколипофильным БРА, чем лозартан и ирбесартан, и легче проникает через гематоэнцефалический барьер [13].

Еще один очень важный момент в фармакодинамике сартанов – разная степень связывания с АТ<sub>1</sub>-рецепторами [14]. Эпросартан, лозартан и валсартан относятся к конкурентным (обратимым) антагонистам АТ<sub>1</sub>-рецепторов, что сопровождается при повышении АТ II в организме прекращением их эффекта. Кандесартан, олмесартан, телмисартан и активный метаболит лозартана EXP-3174 являются необратимыми ингибиторами АТ<sub>1</sub>-рецепторов, при этом в большей степени уменьшение силы связывания с рецептором характерно для кандесартана. Он прочно связывается с АТ<sub>1</sub>-рецепторами и медленно диссоциирует из образовавшейся связи с ними. Это означает, что даже в условиях избыточного накопления АТ II не способен вытеснить препарат из связи с рецептором, более того, накапливаясь в организме, кандесартан может повторно связываться с рецептором. 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) [15, 16]. Клинически этот важный феномен обеспечивает длительное действие препарата.

В многочисленных исследованиях антигипертензивная эффективность кандесартана в дозах от 2 до 32 мг/сут в основном в виде монотерапии изучена с участием более 2 тыс. пациентов, при этом дозозависимый антигипертензивный эффект отмечался уже через 2 нед, максимум действия препарата наступало к 4-й неделе [17–19]. Следует заметить, что препарат хорошо переносится и в высокой дозе – 32 мг/сут. При сравнительной оценке антигипертензивного эффекта кандесартана и других БРА II показано незначительное преимущество первого по сравнению с лозартаном и олмесартаном [20, 21]. В одном открытом сравнительном исследовании кандесартан продемонстрировал большее предотвращение утреннего подъема АД в сравнении с амлодипином [22].

Кандесартан изучен и в отношении защиты органов-мишеней, что является крайне важным при лечении больных АГ. В частности, в исследовании CASE-J (Candesartan antihypertension survival evaluation in Japan trial) показано, что при одинаково эффективном контроле АД в течение 24–48 нед кандесартан вызывал достоверно более выраженное снижение массы миокарда ЛЖ и снижение частоты развития СД типа 2 на 36%, чем на фоне приема амлодипина [23], причем у пациентов с ожирением этот эффект оказался еще больше (снижение риска развития СД



на 62%) [24]. В исследовании CHANCE у пациентов с неструктуривной гипертрофической кардиомиопатией также показано положительное влияние канделсартана на функцию ЛЖ [25].

Известно, что АГ – главный фактор риска инсульта, причем в первичной его профилактике у больных АГ также наиболее значимой для прогноза является степень снижения АД. Анализ частоты и тенденций смертности от инсульта в Европе с использованием демографической статистики Всемирной организации здравоохранения показал наличие тесной взаимосвязи между распространенностью АГ и смертностью от инсульта [26]. У пациентов с АГ мозговой кровоток нарушен вследствие не только повышенного АД, но и в результате воспаления и окислительного стресса в сосудистой стенке, индуцируемого АТ II, и сартаны способны напрямую блокировать эти эффекты [27, 28]. Наибольшая доказательная база для оценки влияния канделсартана на жесткие конечные точки у больных АГ была получена в исследовании SCOPE. Снижение частоты случаев нефатального инсульта у пожилых больных при приеме канделсартана было четко продемонстрировано в этом исследовании [29]. Это было проспективное рандомизированное двойное слепое параллельное исследование эффективности применения канделсартана у пациентов преклонного возраста (70–89 лет) с умеренной АГ (АД 160–179/90–99 мм рт. ст.). При применении канделсартана по сравнению с плацебо наблюдалось достоверное (на 28%) снижение частоты нефатальных инсультов

( $p=0,041$ ). Кроме этого, выявлена тенденция к снижению частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 11% ( $p=0,19$ ) и новых случаев СД на 20% ( $p=0,083$ ). К сожалению, авторы исследования изначально спланировали его таким образом, что подавляющее большинство больных в группе плацебо (84%) параллельно принимали другие антигипертензивные препараты.

В еще одном исследовании (The ACCESS Study) также были продемонстрированы положительные эффекты в отношении ишемии как миокарда, так и мозга при раннем нейрогуморальном торможении на фоне назначения канделсартана в остром периоде инсульта для умеренного снижения АД. Тот факт, что сердечно-сосудистые или цереброваскулярные события не были связаны с АГ, имеет важное клиническое значение [30].

Важная информация о влиянии канделсартана на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений была получена в исследовании под эгидой японского института сердца НИJ-CREATE (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease). Целью исследования была оценка влияния канделсартана у больных ИБС и АГ по сравнению с другими режимами антигипертензивной терапии, в первую очередь с ИАПФ. Срок наблюдения составлял 4,2 года. Первичной конечной точкой было возникновение какого-либо первого эпизода сердечно-сосудистого осложнения. На протяжении наблюдения возникло 552 первичных события: 264 (25,8%) в группе канделсартана и 288 (28,1%) в группе сравнения (отношение риска – ОР 0,89; 95% доверительный интервал – ДИ 0,76–1,06). Никаких существенных отличий не было выявлено между группами в частоте возникновения сердечно-сосудистой смерти (2,7% против 2,4%; ОР 1,14; 95% ДИ 0,66–1,95), нефатального инфаркта миокарда (2,8% против 2,5%; ОР 1,12; 95% ДИ 0,66–1,88) или сердечной недостаточности (3,9% против 4,3%; ОР 0,91; 95% ДИ 0,59–1,40). Новые случаи СД в группе канделсартана наблюдались достоверно реже, чем в группе сравнения (ОР 0,37; 95% ДИ 0,16–0,89). У больных с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин) канделсартан был достоверно более эффективен в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений и смерти, чем другой лечебный режим. Также в группе канделсартана не наблюдалось увеличения частоты коронарных событий, как могло бы предполагаться [31].

При использовании канделсартана у больных АГ и хронической болезнью почек I–V стадий отмечались достоверное снижение сердечно-сосудистых осложнений и смерти, более низкая частота встречаемости гиперкалиемии по сравнению с другими БРА II и ИАПФ. В исследовании SECRET показаны эффективность и высокий профиль безопасности канделсартана у больных с пересаженной почкой.

Рекомендации по лечению АГ, основанные на доказательствах для защиты сердца и почек [32], а также для улучшения метаболизма глюкозы, рассматривают БРА II как антигипертензивные средства 1-й линии для больных АГ с СД типа 2 [33]. В исследовании НИJ-CREATE, которое уже упоминалось выше, частота развития СД типа 2 в группе пациентов, получающих канделсартан, составила 1,1%, а в группе пациентов на стандартной терапии без использования БРА II – 2,9% ( $p=0,027$ ) [31]. Интересно, что и в исследовании CHARM (The Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), целью которого являлась оценка эффективности и профиля безопасности канделсартана у пациентов с ХСН, наблюдалось снижение частоты развития СД типа 2 на 28% в группе канделсартана по сравнению с группой плацебо ( $p=0,020$ ). Было также показано, что у пациентов с АГ и нарушенной толерантностью к глюкозе при лечении канделсартаном улучшаются показатели секреции инсули-

на в ранней фазе. Объяснение этим фактам можно найти в экспериментальных исследованиях на мышцах, в которых было выявлено, что кандесартан предотвращает возникновение нарушений толерантности к глюкозе за счет протективных эффектов в отношении прогрессирующего повреждения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [34].

Программа SHARM была одним из наиболее крупных исследований по ХСН и самым полным исследованием с оценкой эффективности и безопасности БРА II при ХСН. Она состояла из трех независимых клинических исследований [35]: SHARM-Alternative (пациенты с фракцией выброса – ФВ $\leq$ 40% с непереносимостью ИАПФ, которым был назначен кандесартан) [36], SHARM-Added (пациенты с ФВ $\leq$ 40%, которым к терапии ИАПФ был добавлен кандесартан) [37] и SHARM-Preserved (пациенты с ФВ $>$ 40%, получавшие/не получавшие ИАПФ, которым был назначен кандесартан) [38].

Основной результат был получен в исследовании SHARM-Alternative (рис. 1). Было показано, что использование кандесартана в качестве альтернативы ИАПФ при их непереносимости достоверно снижает риск сердечно-сосудистых событий в целом и госпитализации по поводу ХСН на 23% ( $p=0,0004$ ) в течение 34 мес наблюдения. Причем риск госпитализации по поводу ХСН снизился на 32% ( $p<0,0001$ ).

Что же касается применения комбинации ИАПФ и кандесартана, то по результатам исследования SHARM-Added удалось установить, что добавление кандесартана к терапии ИАПФ у пациентов со сниженной ФВ позволяет достоверно ( $p=0,008$ ) снизить процент госпитализированных и количество госпитализаций ( $p=0,002$ ).

Дополнительным основанием к назначению БРА II при АГ и ХСН с сохраненной ФВ может служить тот факт, что в последние годы показания к использованию БРА II постоянно расширяются, и в настоящее время рекомендаций к их назначению больше, чем у ИАПФ [39].

К ранее имевшимся показаниям (диабетическая нефропатия, протеинурия, микроальбуминурия, ХСН, гипертрофия ЛЖ, фибрилляция предсердий, кашель при приеме ИАПФ и т.д.) добавились такие позиции, как ИБС, недиабетическая нефропатия, дисфункция ЛЖ, преклонный возраст. Несомненная польза от использования БРА II при ХСН с сохраненной ФВ была продемонстрирована в исследовании SHARM-Preserved с кандесартаном. Несмотря на то что вероятность развития сердечно-сосу-

дистых событий достоверно не снизилась, было доказано снижение числа госпитализаций по поводу ХСН ( $p=0,014$ ).

В подисследованиях SHARM выявлено, что при ХСН с сохраненной функцией ЛЖ, равно как и ХСН со сниженной функцией ЛЖ, применение кандесартана приводило к снижению частоты возникновения фибрилляции предсердий на 17,7–22% [40].

Суммируя приведенные данные, можно отметить, что сартаны составляют достойную конкуренцию ИАПФ – эталонным РААС-влияющим препаратам. Однако при сопоставимом антигипертензивном эффекте БРА II обладают преимуществами по критериям профиля безопасности, переносимости, способности влиять на тканевую ренин-ангиотензиновую систему и обеспечи-

вать органопroteкцию [11]. Таким образом, результаты завершившихся в последние годы крупномасштабных клинических исследований показали, что БРА являются эффективными и обладающими высоким профилем безопасности препаратами для лечения больных АГ с различными факторами риска, поражением органов-мишеней, наличием коморбидной патологии: СД, почечная дисфункция, ИБС, ХСН.

На сегодняшний день благоприятные эффекты кандесартана у коморбидных пациентов не вызывают сомнения, однако следует признать, что в течение длительного периода времени этот препарат редко применялся в нашей стране из-за недостаточной высокой стоимости. С появлением генериков использование кандесартана в широкой клинической

практике стало более доступным. Важным моментом при сравнении оригинальных препаратов с генерическими является исследование биоэквивалентности. На рис. 2 представлены результаты сравнения биоэквивалентности оригинального кандесартана с генерическим препаратом Гипосарт.

Таким образом, на сегодняшний день при использовании в клинической практике сартанов возможен более широкий выбор с применением и генерических препаратов. Одним из таких генериков является Гипосарт (АО «Акрихин») с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату [15, 41].

#### Литература/References

1. Статистическая служба Европейского союза (Евростат), доклад «О старении населения в Европе». Всемирная организация здравоохранения, 01.10.2015. / Statisticheskaja sluzhba Evropejskogo soiuza (Eurostat), doklad «O starenii naselenija v Evrope». Vsemirnaia organizatsiia zdruvookhraneniia, 01.10.2015. [in Russian]
2. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. Клин. медицина. 2012; 10: 4–11. / Vertkin A.L., Rumiantsev M.A., Skotnikov A.S. Komorbidnost'. Klin. meditsina. 2012; 10: 4–11. [in Russian]
3. Верткин А.Л., Скотников А.С. Лечащий врач. 2009; 4: 61–7. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Lechashchii vrach. 2009; 4: 61–7. [in Russian]
4. Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения. Совр. проблемы науки и образования. 2015; 6. / Gubanova G.V., Belyaeva Ju.N., Shemetova G.N. Komorbidnyi patient: etapy formirovaniia, faktory riska i taktika vedeniia. Sovr. problemy nauki i obrazovaniia. 2015; 6. [in Russian]
5. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373–83.
6. Гиляревский 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: ostaiutsia li ingibitory angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta preparatami pervogo riada? Consilium Medicum. 2010; 12 (5): 18–23. [in Russian]
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.
8. Барышникова Г.А. Сравнительный метаанализ эффективности сартанов при лечении артериальной гипертензии. ПМЖ. Кардиология. 2010; 18 (22). / Baryshnikova G.A. Sravnitel'nyi meta-analiz effektivnosti sartanov pri lechenii arterial'noi gipertenzii. RMZh. Kardiologiya. 2010; 18 (22). [in Russian]
9. Hermida RC, Ayala DE, Vojon A et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: result of the MAPEC study. Chronobiol Int 2010; 27: 1629–51.
10. 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 gipertenzia. 2011; 4 (18): 114–26. [in Russian]
11. Захарова Н.В., Кузьмина-Крутецкая С.Р. Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов. Системные гипертензии. 2011; 7 (3): 12–7. / Zakharova N.V., Kuz'mina-Krutetskaja S.R. Klinicheskaja farmakologiya sartanov: klass-effekt i farmakodinamicheskie osobennosti preparatov. Systemic Hypertension. 2011; 7 (3): 12–7. [in Russian]
12. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. Системные гипертензии. 2013; 9 (2): 34–9. / Morozova T.E. Sartany v lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei vysokogo riska: vozmozhnosti kandesartana. Systemic Hypertension. 2013; 9 (2): 34–9. [in Russian]
13. Гиляревский 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]
14. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. Am J Hypertens 2000; 13 (1 Pt 2): 188–248.
15. 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. Key features of candesartan application in clinical practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–9. [in Russian]
16. 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.
17. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2014; 10 (2): 62–6. / Ostromova O.D., Bondarets O.V., Guseva T.F. The benefits of candesartan usage in the treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2014; 10 (2): 62–6. [in Russian]
18. 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 combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. Clin Ther 2011; 33 (8): 1043–56.
19. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil in update of its use in essential hypertension. Drugs 2002; 62: 1253–87.
20. Vidi DG, While 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.
21. 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.
22. Minatoquchi 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.
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; 6 (9): 1195–201.
24. Ogihara T, Nakao K, Fukui T et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. Hypertension 2008; 51 (2): 393–8.
25. Penicka M, Gregor P, Kerekes R et al. Candesartan use in Hypertrophic And Non-obstructive Cardiomyopathy Estate (CHANGE) 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.
26. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289: 2363–9.
27. Kurata A, Nishizawa H, Kihara S et al. Blockade of angiotensin II type-1 receptor reduces oxidative stress in adipose tissue and ameliorates adipocytokine dysregulation. Kidney Int 2006; 70: 1717–24.
28. Rudzifski W, Swiat M, Tomaszewski M et al. Cerebral hemodynamics and investigations of cerebral blood flow regulation. Nucl Med Rev Cent East Eur 2007; 10: 29–42.
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. Schrader J, Kulschewski A et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke 2003; 34: 1699–703.
31. 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.
32. Burnier M. Managing 'resistance': is adherence a target for treatment? Curr Opin Nephrol Hypertens 2014; 23 (5): 439–43.
33. Fiser D, Wagner K, Loss A et al. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1135–40.
34. De Rosa ML. Cardio classics revisited – focus on the role of candesartan. Vas Health Risk Management 2010; 6: 1047–63.
35. 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.
36. 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 left ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772–6.
37. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767–71.

38. 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 left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
39. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы. Системные гипертензии. 2010; 4: 3–7. / Chazova I.E., Ratova L.G. Pervoe pokolenie sartanov: est' li perspektivy. *Systemic Hypertension*. 2010; 4: 3–7. [in Russian]
40. 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.
41. Добрынина Н.В. Что мы знаем о кандесартане: возможности клинического применения. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 64–6. / Dobrynina N.V. What we know about candesartan: clinical applications. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 64–6. [in Russian]

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бернс Светлана Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: svberns@yandex.ru  
**Стрюк Раиса Ивановна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»