

# Возможности снижения риска развития хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины (фокус на кандесартан)

А.Г. Евдокимова<sup>✉</sup>, Р.И. Стрюк, В.В. Евдокимов, А.А. Голикова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия  
✉Aevdokimova@rambler.ru

## Аннотация

Артериальная гипертензия является главным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и вносит существенный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость, в том числе хроническую сердечную недостаточность, и смертность, составляя более 45%. К ведущим факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний также относят нарушение липидного и углеводного обмена. Современное лечение сердечно-сосудистых заболеваний включает назначение блокаторов рецепторов ангиотензина II. В настоящей статье представлен обзор литературных данных по эффективности, профилю безопасности кандесартана, высокой приверженности данному препарату больных артериальной гипертензией, с хронической сердечной недостаточностью, нарушением углеводного и липидного обмена. Подчеркивается преимущество кандесартана в сравнении с другими представителями этой группы препаратов в профилактике развития хронической сердечной недостаточности согласно крупномасштабным международным рандомизированным исследованиям.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, инсулинорезистентность, хроническая сердечная недостаточность, кандесартан, Гипосарт

**Для цитирования:** Евдокимова А.Г., Стрюк Р.И., Евдокимов В.В., Голикова А.А. Возможности снижения риска развития хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины (фокус на кандесартан). Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 84–92. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200730

## Review

# Reducing the risk of chronic heart failure development in patients with arterial hypertension from the position of evidence medicine (focus on candesartan)

Anna G. Evdokimova<sup>✉</sup>, Raisa I. Stryuk, Vladimir V. Evdokimov, Anna A. Golikova

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
✉Aevdokimova@rambler.ru

## Abstract

Arterial hypertension is the main risk factor for the development of cardiovascular complications and makes a significant contribution to cardiovascular morbidity, including chronic heart failure, and mortality, amounting to more than 45%. The leading risk factors for the development of cardiovascular diseases also include a violation of lipid and carbohydrate metabolism. Current treatments for cardiovascular disease include the administration of angiotensin II receptor blockers. This article provides an overview of the literature data on the efficacy, safety profile of candesartan, high adherence to this drug in patients with arterial hypertension, chronic heart failure, impaired carbohydrate and lipid metabolism. The advantages of candesartan in comparison with other representatives of this group of drugs in the prevention of chronic heart failure are emphasized according to large-scale international randomized trials.

**Keywords:** arterial hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus, insulin resistance, chronic heart failure, candesartan, Hyposart

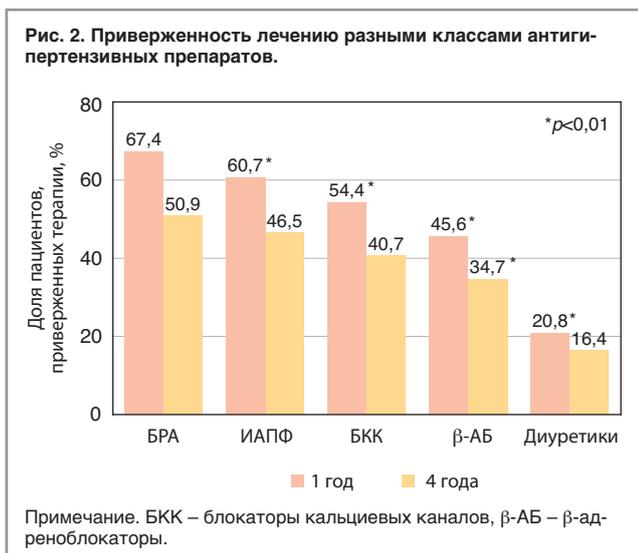
**For citation:** Evdokimova AG, Stryuk RI, Evdokimov VV, Golikova AA. Reducing the risk of chronic heart failure development in patients with arterial hypertension from the position of evidence medicine (focus on candesartan). Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 84–92. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200730

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) чаще всего имеются такие факторы риска, как артериальная гипертензия (АГ), нарушение липидного и углеводного обмена, которые через развитие эндотелиальной дисфункции, вначале на клеточном уровне, а затем на полиорганном, приводят к формированию атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и дальнейшему развитию ССЗ вплоть до терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Основные этапы развития сердечно-сосудистого континуума представлены на рис. 1.

Главную роль в функционировании сердца и сосудов отводят симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) системе, усиление активации которых способствует развитию большинства ССЗ. Ведущим гормоном РААС является ангиотензин (АТ) II, негативные воздействия которого реализуются через специфические ангиотензиновые рецепторы АТ II 1-го типа (АТ<sub>1</sub>-рецепторы) и сопровождаются мощным вазоконстрикторным, митогенным, провоспалительным эффектами, а именно повы-

шением общего периферического сосудистого сопротивления, артериального давления (АД), эндотелина-1, альдостерона, задержкой натрия и воды, увеличением пред- и постнагрузки на сердце, пролиферацией и гипертрофией клеток миокарда и сосудистой стенки, способствует развитию процессов ремоделирования сердца с потерей функции кардиомиоцитов. Через АТ<sub>1</sub>-рецепторы стимулируется прогрессирование атеросклероза на всех этапах его развития на фоне нарастания оксидативного стресса и снижения образования оксида азота [2, 3]. Поэтому блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторов патогенетически обоснована адекватным подходом к лечению ССЗ с целью устранения негативных реакций со стороны АТ II. В настоящее время имеется несколько классов препаратов, которые снижают активность РААС. Наиболее изученными, эффективными и безопасными являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов АТ II – БРА (или сартаны).

АТ II образуется не только через механизм с участием ангиотензинпревращающего фермента. Применение ИАПФ может приводить к активации альтернативных путей обра-



зования АТ II. АТ II реализует свое действие через специфические рецепторы. Наиболее изучены функции 3 типов рецепторов к АТ II (табл. 1).

АТ<sub>1</sub>-рецепторы расположены в сосудах, гладкомышечных клетках, головном мозге, сердце, почках и коре надпочечников. БРА блокируют АТ<sub>1</sub>-рецепторы, при этом стимулируются АТ<sub>2</sub>-рецепторы, эффекты которых являются полезными для сердечно-сосудистой системы. Поэтому БРА – бифункциональные препараты. С одной стороны, их действие реализуется через снижение активности РААС на уровне рецепторов АТ II, образуя с АТ<sub>1</sub>-рецепторами прочную связь с последующей медленной диссоциацией, что предупреждает развитие или ослабляет эффекты АТ II. При этом уменьшается вазоконстрикция, снижается повышен-

ное гидравлическое давление в почечных клубочках, альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1, норадреналин; при длительном применении этих препаратов ослабляются пролиферативные эффекты АТ II в отношении кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов и мезангиума. С другой стороны, косвенные механизмы действия БРА связаны со стимуляцией АТ<sub>2</sub>-рецепторов, создаются полезные эффекты в виде артериальной вазодилатации, антипролиферации, натрийуреза, увеличении почечного кровотока. Таким образом, БРА обеспечивают полную блокаду неблагоприятных эффектов АТ II, не влияя на метаболизм кининов и не приводят к появлению кашля. Частота развития кашля в плацебо-контролируемых клинических исследованиях составляет от 1 до 4,6%. Частота других побочных эффектов, таких как ангионевротический отек, кожные проявления, не превышает 1%. БРА значительно реже вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции. Эффект «первой дозы» (головокружение, слабость, постуральная гипотензия, обмороки) у антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов менее выражен – частота гипотензии составляет менее 1%. В отличие от ИАПФ БРА не приводят к клинически значимой задержке калия и «ускользанию» эффектов. Гиперкалиемия развивается менее чем в 1,5% случаев. У этих лекарственных средств не регистрировался синдром отмены [3, 4]. БРА являются препаратами с благоприятным профилем безопасности, что определяет высокие частоту назначения и приверженность лечению (рис. 2) [5].

В настоящее время БРА являются лидерами среди основных классов антигипертензивных средств и доказали в реальной клинической практике эффективность в предотвращении ССО у больных АГ. По данным метаанализа 354 исследований (40 тыс. больных), проведенного в 2003 г., по лечению АГ препаратами различных классов с суточным мониторингом АД сартаны по средним данным приводят к наибольшему снижению среднесуточного систолического АД – САД (-10,3 мм рт. ст.) [6].

На сегодняшний день БРА приобрели самостоятельную значимость и вышли из тени ИАПФ. Теперь не надо иметь печальный анамнез по использованию ИАПФ, вызывающих мучительный сухой кашель или ангионевротический отек.

Высокая клиническая эффективность первого лекарственного средства (лозартана) в группе сартанов начиная с 1994 г. способствовала разработке новых представителей с улучшенными фармакологическими показателями. Все сартаны имеют общий механизм действия, но фармакологические свойства, различия во взаимодействии с рецепторами определяют особенности отдельных представителей и их разную клиническую эффективность.

Классификация сартанов, зарегистрированных в России, по химической структуре представлена следующим образом.

#### I. Гетероциклические БРА II:

##### 1) бифениловые тетразола:

- лозартан – 25–100 мг (150 мг – макс.) в сутки;
- кандесартан – 8–16 мг (32 мг – макс.) в сутки;
- ирбесартан – 75–150 мг (300 мг – макс.) в сутки;
- олмесартан – 10–20 мг (40 мг – макс.) в сутки.

##### 2) небифениловые тетразола: телмисартан – 80–160 мг (320 мг – макс.) в сутки.

**Таблица 1. Эффекты стимуляции основных АТ-рецепторов**

Вид рецептора	Эффекты стимуляции рецептора
АТ <sub>1</sub>	Вазоконстрикция, пролиферация клеток, увеличение выработки альдостерона и катехоламинов, задержка натрия и воды, увеличение синтеза эндотелина-1
АТ <sub>2</sub>	Вазодилатация, антипролиферация клеток, увеличение выработки оксида азота и натрийурез
АТ IV	Ингибирование активатора плазминогена-1

3) небифениловые нететразолы:

- эпросартан – 300–600 мг (900 мг – макс.) в сутки;
- азилсартан – 40–80 мг/сут.

II. Негетероциклические БРА: валсартан – 80 мг (160 мг – макс.) в сутки.

В зависимости от активности действующего вещества БРА делятся на лекарства и пролекарства (рис. 3).

Не все сартаны одинаковы по аффинности к АТ<sub>1</sub>-рецепторам и силе связи с рецепторами; в порядке убывания их мощностей они представлены в табл. 2.

Одним из наиболее изученных представителей БРА с обширной доказательной базой является кандесартана циклосетил. Кандесартан так же, как лозартан, олмесартан, ирбесартан, относится к бифениловым производным тетразола и представляет собой высокоселективный длительно действующий блокатор АТ<sub>1</sub>-рецепторов. При всасывании из желудочно-кишечного тракта препарат гидролизует до активного вещества кандесартана. Химическое название 1-[[[(циклоксигексилокси) карбонил] окси] этил 2-этокси-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил]-4-ил] метил]-1H-бензимидазол-7-карбоновой кислоты. Основные фармакологические свойства кандесартана представлены в табл. 3.

В отличие от других представителей БРА кандесартан характеризуется:

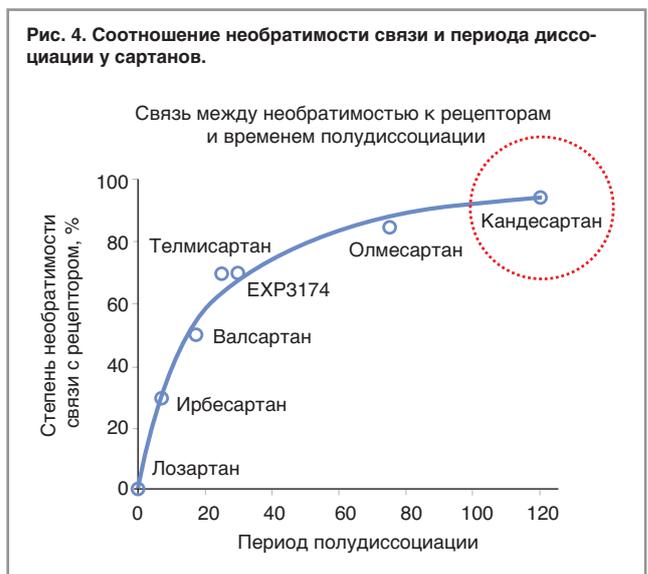
- 1) высокой селективностью к АТ<sub>1</sub>-рецепторам, которая составляет более 10 000:1, что больше, чем у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (более 1000:1);
- 2) прочностью связывания с АТ<sub>1</sub>-рецепторами и непреодолимой блокадой;
- 3) медленной диссоциацией из связи.

Сродство кандесартана к АТ<sub>1</sub>-рецепторам оказывается примерно в 80 раз выше, чем лозартана, и в 10 раз выше, чем его активного метаболита. Благодаря медленной диссоциации из связи кандесартан накапливается в среде и повторно связывается с АТ<sub>1</sub>-рецепторами [7–9]. Особое отличие кандесартана в том, что он не только достаточно прочно связывается с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, но и обладает непреодолимой (необратимой) блокадой. Даже избыточная концентрация АТ II не может вытеснить кандесартан из связи с указанными

Рис. 3. Классификация БРА при распределении на лекарства и пролекарства.



Рис. 4. Соотношение необратимости связи и периода диссоциации у сартанов.



**Таблица 2. Сравнительная характеристика сартанов по аффинности к АТ<sub>1</sub>-рецепторам**

Сила связывания молекул БРА с АТ<sub>1</sub>-рецептором:  
чем выше значение силы связывания БРА с АТ<sub>1</sub>-рецептором, тем более выраженный и длительный гипотензивный эффект оказывает БРА

Препараты	Аффинность к рецепторам	Сила связи с рецептором
Кандесартан	8,43	10,08
Азилсартан	8,51	9,90
Олмесартан	8,17	9,90
EXP3174*	8,17	9,62
Телмисартан	8,33	9,48
Валсартан	8,46	9,26
Ирбесартан	8,72	8,52
Эпросартан	8,26	8,80
Лозартан	7,71	8,15

Порядок убывания силы связывания БРА с АТ<sub>1</sub>-рецептором:  
кандесартан > азилсартан > олмесартан > EXP3174 > телмисартан > валсартан > ирбесартан >> лозартан.

\*Активный метаболит лозартана.

**Таблица 3. Фармакокинетические характеристики кандесартана**

Характеристики	Активный метаболит	Биодоступность	Влияние приема пищи	Связывание с белками	T <sub>1/2</sub>	Путь выведения, почки/желудочно-кишечный тракт	Суточная дозировка
Кандесартан	CV-11974	40%	Нет	99,8%	9,3 ч	30/70	8–16 мг

Рис. 5. Частота развития АГ у больных предгипертензией при применении кандесартана и плацебо (исследование TROPHY) [15].

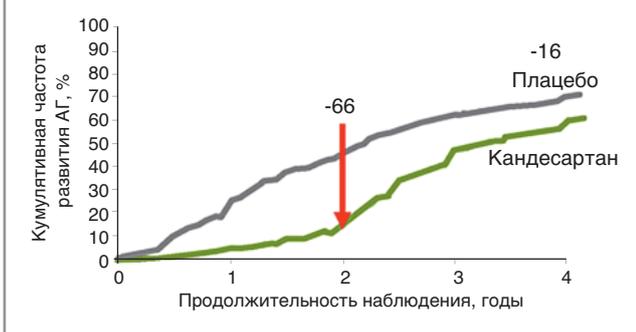
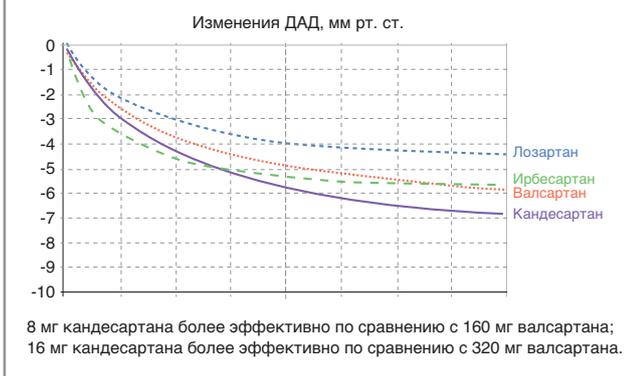


Рис. 6. Динамика ДАД на фоне приема различных дозировок БРА.



8 мг кандесартана более эффективно по сравнению с 160 мг валсартана;  
16 мг кандесартана более эффективно по сравнению с 320 мг валсартана.

рецепторами. Данные о прочности связи с рецепторами представлены на рис. 4.

Представленные особенности кандесартана объясняют его более выраженное и длительное антигипертензивное действие, органопротективные эффекты, чем у ряда других БРА. Необходимо помнить, что рекомендуемая доза при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составляет 4 мг. При нарушении функции печени применение кандесартана в дозе до 12 мг/сут считается относительно безопасным [8–10].

Рассмотрим наиболее значимые исследования с участием кандесартана, которые демонстрируют не только антигипертензивный эффект (АГЭ), но и кардио- и вазопротекцию, положительные антиатеросклеротические, антидиабетические эффекты, что способствует снижению риска ССО и препятствует развитию ХСН.

Кандесартан имеет обширную доказательную базу на основе более 100 проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием больных АГ и различными клиническими ситуациями [11]. Ряд метаанализов показал сравнительные АГЭ БРА. В одном из метаанализов 51 слепого двойного РКИ с участием 12 тыс. пациентов (сравнивалось 6 сартанов) показано, что наиболее выраженный АГЭ снижения АД продемонстрирует кандесартан в дозах 8–32 мг/сут: ΔСАД/диастолическое АД (ДАД) составила -14,7/-9,5 мм рт. ст. Затем проведен метаанализ 46 двойных слепых РКИ по применению 7 сартанов с участием 13 451 пациента, который также подтвердил АГЭ всех препаратов, но кандесартан в сравнении с другими БРА отличался большим снижением ΔСАД/ДАД для дозы 32 мг/сут – -12,3/7,6 мм рт. ст., 1/2 максимальной дозы – -9,95/-5,86 мм рт. ст. и 1/4 дозы – -9,93/-6,42 мм рт. ст. [11].

По результатам одного из многоцентровых исследований кандесартан в дозе 8 мг/сут, назначаемый после отмены лозартана, валсартана, телмисартана или олмесартана в среднетерапевтических дозах, способствовал дополнительному снижению утреннего АД на 10,1/4,4 мм рт. ст., офисного АД на 13,1/6,2 мм рт. ст. На фоне приема кандесартана у 42%

больных достигнута нормализация утреннего АД, у 64,3% – офисного АД [12].

### Применение кандесартана у больных с высоким нормальным АД – предгипертензией

По классификации уровней АД САД 130–139 мм рт. ст. и/или ДАД 85–89 мм рт. ст. относят к высокому нормальному давлению или предгипертензии. Установлено, что наибольшая связь с сердечно-сосудистой смертностью отмечается уже при высоком нормальном АД по сравнению с оптимальным АД < 120/80 мм рт. ст. [13].

В исследовании TROPHY доказана эффективность кандесартана в профилактике АГ с участием 772 пациентов с предгипертензией. Продолжительность исследования составила 2 года, затем в течение еще 2 лет наблюдали за пациентами без применения препарата. К завершению периода активного лечения риск развития АГ являлся на 66,3% ниже на фоне приема кандесартана. Различия в риске развития АГ между группами кандесартана и плацебо носили достоверный характер и сохранялись к 4-му году наблюдения. АГ развилась у 208 больных из группы кандесартана и у 240 – из группы плацебо. Риск развития АГ был ниже на 15,6% ( $p=0,007$ ) в группе кандесартана (рис. 5). Исследование TROPHY убедительно доказало важнейшую роль РААС в становлении порочного круга патологических процессов, приводящих к развитию стойкой АГ, и кандесартан показал эффективность в профилактике развития АГ, а значит, развития ССО у больных предгипертензией [14].

### Применение кандесартана при АГ

По данным журнала Lancet (2017 г.), во всем мире 9,4 млн смертей в год обусловлены повышением АД. Распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44% в репрезентативной выборке 25–65 лет. В старших возрастных группах встречаемость АГ значимо увеличивается до 65–70%. До наступления времени остается низкой приверженность проводимой антигипертензивной терапии (АГТ), и только 25% больных в ходе лечения достигают целевых значений [13, 16].

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ, 2019) БРА относятся к 5 основным классам АГТ. Лечение больных АГ направлено на достижение целевых уровней АД, предупреждение или уменьшение выраженности поражения органов-мишеней, снижение риска ССО, в том числе и ХСН [12]. АГЭ БРА в среднем составляет 65–70% и не зависит от активности РААС, пола, возраста пациента. Кроме того, у БРА отсутствует феномен «ускользания» АГЭ. Высокий АГЭ и хорошо изученный профиль безопасности БРА объясняют приверженность пациентов лечению. Все это имеет большое практическое значение при выборе АГТ в реальной клинической практике [13].

АГЭ кандесартана имеет достаточную доказательную базу, основанную на результатах крупных РКИ. Применение кандесартана в дозе от 4 до 32 мг/сут в виде монотерапии достоверно снижает САД на 6–17 мм рт. ст., ДАД – 4–10 мм рт. ст. Благодаря высокой селективности и низкой степени диссоциации с АТ<sub>1</sub>-рецепторами кандесартан обеспечивает равномерное снижение АД на протяжении суток. Действие препарата сохраняется даже при пропуске приема очередной дозы. В одном из исследований с участием 312 больных АГ кандесартан назначался в дозе 8 и 16 мг/сут в монотерапии и сочетании с 12,5 мг гидрохлоротиазида (ГХТ). Продемонстрировано, что 48-часовой пропуск приема лекарства по данным суточного мониторирования АД не приводил к значимым повышениям АД [17]. Действие кандесартана не зависит от пола, возраста, наличия сахарного диабета (СД), ожирения. Препарат имеет достаточную продолжительность действия более 36 ч, высокий профиль безопасности, хорошо переносится, частота развития побочных эффектов

сопоставима с группой плацебо, и с увеличением его дозировки частота побочных эффектов не нарастает. Препарат одинаково хорошо переносится мужчинами и женщинами, пожилыми и молодыми пациентами. В ряде исследований кандесартан показал более выраженный АГЭ по сравнению с лозартаном, валсартаном, ирбесартаном (рис. 6) [18, 19].

Значимо выраженный АГЭ кандесартана продемонстрирован в открытом исследовании ACTION с участием 6455 пациентов с изолированной систолической АГ, где препарат назначался дополнительно к уже проводимому лечению. В группе монотерапии кандесартан снижал АД на 17,0/4,4 мм рт. ст. Добавление препарата к проводимой терапии приводило к дополнительному снижению АД независимо от того, какой препарат пациент получал исходно. При добавлении к диуретику кандесартан способствовал дальнейшему снижению АД на 17,7/5,1 мм рт. ст., к  $\beta$ -адреноблокатору – на 14,0/4,8 мм рт. ст., ИАПФ – на 13,4/4,3 мм рт. ст.,  $\alpha$ -адреноблокатору – на 11,6/4,5 мм рт. ст. [20]. В открытом исследовании у больных с повышенным АД (более 135/85 мм рт. ст.) в утренние часы кандесартан лучше, чем амлодипин и другие БРА, предотвращал раннее утреннее повышение АД. При лечении кандесартаном отмечалась тенденция к уменьшению частоты сердечных сокращений [21].

В исследовании J-TOP 450 больных рандомизировали для лечения кандесартаном с утренним и вечерним режимом приема. К завершению наблюдения при вечернем приеме кандесартана более значимо снижалось АД у больных утренней АГ и уменьшалась выраженность протеинурии на 45,7% [22].

В исследовании SCOPE с участием 4937 пожилых больных в возрасте 70–89 лет с АД 160–179/90–99 мм рт. ст. в 12 странах (срок наблюдения 3–5 лет) кандесартан достоверно снизил риск развития нефатальных инсультов на 28% ( $p=0,041$ ), на 20% ( $p=0,083$ ) – риск возникновения новых случаев СД, отмечена тенденция к уменьшению частоты основных ССО на 11% ( $p=0,19$ ). На фоне эффективного снижения АД отмечалось сохранение когнитивных функций. В подгруппе пациентов с изолированной систолической АГ, принимавших кандесартан, риск развития смертельных и несмертельных инсультов ниже на 42% с ( $p=0,050$ ). Результаты исследования SCOPE подтвердили успешный контроль АГ и ССО в пожилом возрасте. В группе больных, не получавших исходной АГТ, эффективность кандесартана была выше – отмечалось достоверное снижение риска всех ССО, сердечно-сосудистой и общей смертности [23–25].

В лечении больных АГ весьма важным являются не только достижение целевых значений АД, но и защита органов-мишеней. Установлено, что развитие ГЛЖ при АГ способствует развитию фиброза, жесткости миокарда, сосудистой стенки и считается весьма значимым фактором риска ухудшения прогноза больных, увеличивая развитие инсульта в 3 раза, инфаркта миокарда в 2 раза и риск развития ХСН в 4 раза [26].

В ряде исследований изучались кардиопротективные свойства кандесартана (CATCH, CASE-J, SARA и др.), которые показали его способность уменьшать риск развития ХСН у больных АГ и ГЛЖ.

Так, в проспективном многоцентровом исследовании CATCH сравнивалась эффективность кандесартана у больных АГ 1–2-й степени с признаками ГЛЖ в дозе 8–16 мг/сут и эналаприла в дозе 10–20 мг/сут, при необходимости добавляли ГХТ 12,5–25 мг/сут. Через 48 нед кандесартан в большей степени вызывал регресс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии. АГЭ кандесартана превосходил комбинацию эналаприла с ГХТ, вызывал регрессию ГЛЖ в большей степени, лучше переносился, не вызывая развития кашля [27].

В другом японском исследовании CASE-J осуществлялось сравнение кандесартана с амлодипином у больных АГ вы-

сокого риска по влиянию на регресс ГЛЖ. Кандесартан приводил к достоверному более выраженному уменьшению массы миокарда ЛЖ. В этом же исследовании количество новых случаев СД достоверно меньше на 36% ( $p=0,03$ ) на приеме кандесартана. Дальнейшее применение препарата сохраняло свои положительные эффекты по контролю АД в течение 3 лет при достоверном снижении риска развития СД на 29% [28]. Последующий анализ показал, что этот эффект наиболее выражен у лиц с ожирением (снижение риска на 62%). Кроме того, терапия кандесартаном привела к кардиопротективному действию, снижению дисперсии интервала QT [29].

В исследовании SARA также подтверждена кардиопротективная эффективность кандесартана по уменьшению выраженности ГЛЖ у больных АГ и метаболическим синдромом по электрокардиографическим признакам [30]. Эффективность кандесартана по регрессу ГЛЖ обусловлена за счет нейтрализации сильной активности РААС благодаря высокой липофильности и прочной связи с  $AT_1$ -рецепторами. При этом реализуются позитивные антипролиферативные действия на миоциты и матрикс, антиапоптотическое действие через стимуляцию  $AT_2$ -рецепторов, уменьшаются образование альдостерона, синтез коллагена, жесткость сердечной мышцы и сосудов, улучшается функция эндотелия и показатели воспаления HMW-ADL (повышение органопротективного высокомолекулярного адипонектина), и снижается PAI-1 (ингибитор активности плазминогена-1), что доказывает кардиопротективный эффект кандесартана [31].

АГЭ, метаболическая нейтральность и антидиабетический эффект кандесартана продемонстрированы в исследованиях ALPINE, SCOPE, HJ-CREATE [23–25, 32–35].

Известно, что сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ составляет около 80% и данная коморбидная патология значимо увеличивает риск развития ХСН. Так, в многоцентровом контролируемом исследовании HJ-CREATE, проведенном под эгидой японского института сердца, с участием 2049 больных с ангиографически доказанной ИБС и АГ  $\geq 140/90$  мм рт. ст., срок проведения 4,2 года, выполнялось сравнение кандесартана ( $n=1024$ ) и другой АГТ, в том числе ИАПФ ( $n=1025$ ). Никаких существенных отличий не выявлено по развитию ССО. Однако применение кандесартана с амлодипином снижало риск ССО на 38% и являлось более эффективным, чем комбинация кандесартана с другими антагонистами кальция [32, 33].

Кроме того, новые случаи СД в группе кандесартана регистрировались достоверно реже, чем в группе сравнения (1,1 и 2,9%;  $p=0,027$ ), относительный риск развития СД 2-го типа уменьшился на 63%, а у больных со СКФ  $< 60$  мл/мин препарат достоверно эффективнее предупреждал ССО и смертность по сравнению с другой терапией.

При кратком анализе указанных исследований по применению кандесартана обращают на себя внимание его антидиабетические свойства. Нормализация углеводного обмена у больных АГ и с другими ССЗ играет значимую роль в прогнозе развития ХСН.

БРА не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови. В эксперименте показано, что они могут повышать чувствительность периферических тканей к инсулину за счет стимуляции ядерных пероксисомных пролифератороактивируемых рецепторов (PPAR) клеток жировой, мышечной ткани, гепатоцитов. Этот эффект сопоставим с действием гипогликемических пероральных препаратов. Стимуляция PPAR связана с гиполлипидемическим действием БРА (снижается уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, повышаются липопротеиды высокой плотности) [35]. В 2003 г. G. Grassi и соавт. в исследовании CROSS продемонстрировали, что при применении кандесартана при АГ в дозировке 8 мг повышается чувствительность периферических тканей к инсулину. Также полу-

чено положительное влияние на симпатoadреналовую систему: снижение норадреналина и адреналина в сочетании со снижением симпатической активности нервов, иннервирующих мышцы [36].

Антиатеросклеротический эффект кандесартана подтвержден в работе Т. Suzuki и соавт. (2011 г.) в клинической практике у больных ИБС при 2-летнем применении аторвастатина с кандесартаном. В конце исследования площадь поражения коронарных артерий и нисходящего отдела аорты по данным компьютерной томографии достоверно увеличилась на аторвастатине в отличие от больных, принимавших аторвастатин с кандесартаном [37]. Этот удивительный результат позволяет сделать вывод, что при ИБС, в том числе и при сочетании с АГ, комбинированная терапия кандесартаном и аторвастатином является более эффективной в плане прогноза развития ССО, в том числе и ХСН.

Таким образом, кандесартан обладает доказанным АГЭ в дозах от 4 до 32 мг однократно в сутки. Его АГЭ повышается при использовании в составе комбинированной терапии. Кандесартан способствует не только профилактике прогрессирования АГ, но и кардиопротективным действиям, значимо уменьшает ГЛЖ, является метаболически нейтральными, антиатеросклеротическим и антидиабетическим препаратом с отличной переносимостью.

В последние годы в клинической практике имеется большое количество доказательств того, что приверженность АГТ, липид-, сахароснижающей и другим видам терапии, способствующей уменьшению развития сердечно-сосудистых рисков, настолько низка, что это не позволяет контролировать развитие ССЗ в популяции в целом [2–4, 6]. Также доказано, что сложные методы лечения, основанные на приеме нескольких препаратов, плохо влияют на приверженность. Данная ситуация во многом может быть решена при приеме кандесартана, который позволяет предотвратить развитие нейрогормональных процессов, создающих патофизиологическую основу для прогрессирования АГ, атеросклероза, нарушения углеводного обмена, ГЛЖ и развития ХСН. Нарботанная солидная доказательная база позволяет называть кандесартан, как тот препарат – «многостаночник», доказавший свою эффективность при АГ и других клинических ситуациях.

### **Имеются ли прямые доказательства по снижению риска развития ХСН у больных АГ?**

ХСН является грозным осложнением и ведущей причиной смертности от ССЗ. Распространенность ХСН постепенно увеличивается во всем мире. В РФ распространенность в популяции ХСН I–IV функционального класса составляет 7% случаев, из них у 56,8% имеется сохранная сократимость миокарда (фракция выброса – ФВ ЛЖ  $\geq$  50%).

Основными причинами развития ХСН в РФ являются АГ (95,5% случаев), ИБС (69,7%), инфаркт миокарда или острый коронарный синдром (15,3%), СД (15,9%) и др. [38]. Высокая частота повторных госпитализаций, необходимость большого объема лекарственных средств, хирургических способов лечения, инвалидизация больных создают значимое социально-экономическое бремя. Все это говорит о том, что необходимо оптимизировать терапию главных факторов риска, способствующих развитию ХСН, в частности АГ. В реальной клинической практике врачу приходится выбирать конкретного представителя из группы сартанов с целью не только достигнуть целевых значений АД, но и замедлить прогрессирование ССЗ, уменьшить риск развития ХСН у больных АГ. Поэтому результаты сравнительных исследований различных БРА с участием кандесартана представляются весьма важными.

В связи с изложенным представляет определенный интерес Шведский национальный регистр, включающий 14 100 больных АГ без ССО, длительность наблюдения

9 лет (1999–2007 гг.), в котором принимали участие 7329 больных, получавших кандесартан, и 6771 – лозартан (исследование REAL-LIFE). Первичным комбинированным исходом считали ССЗ (ХСН, ИБС, аритмии, заболевание периферических артерий, инфаркт миокарда, инсульт) и реваскуляризации. АГЭ препаратов оказался сопоставимым. Однако больные из группы лозартана достоверно чаще (в 31,4% случаев) прекращали лечение (в группе кандесартана – 27,5%;  $p < 0,0001$ ), переводились на прием другого препарата, влияющего на РААС, по сравнению с больными из группы кандесартана (13,9% против 10,8%;  $p < 0,0001$ ). К завершению исследования в группе кандесартана по сравнению с лозартаном отмечено высокодостоверное снижение не только риска развития сердечно-сосудистых событий на 14% (относительный риск 0,86;  $p = 0,0002$ ), но и риска развития ХСН – на 36% (0,64;  $p = 0,0004$ ); рис. 7, сердечной аритмии – на 20% (0,80;  $p = 0,033$ ), мерцательной аритмии – на 23% (0,77;  $p = 0,017$ ) и заболеваний периферических артерий – на 38,8% (0,61;  $p = 0,014$ ). Исследование убедительно демонстрирует положительные эффекты кандесартана по снижению риска ССО, в том числе и по развитию ХСН у больных АГ [39].

### Эффективность кандесартана при ХСН

На сегодняшний день только 3 представителя БРА – лозартан, кандесартан, валсартан – относятся к основной группе препаратов для лечения больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ < 40%. Указанные сартаны действительно уменьшают сердечно-сосудистую смертность и число госпитализаций у больных ХСН на фоне сниженной ФВ ЛЖ, и эти показатели сопоставимы с показателями на терапии ИАПФ. Преимуществами БРА являются хорошая переносимость и возможность применения с исходно сниженной СКФ без коррекции дозы. Однако лозартан и валсартан оказались неэффективными у больных с сохранной ФВ ЛЖ, и только кандесартан уменьшил число госпитализаций по поводу ХСН [38].

Шведский регистр ХСН (2000–2009 гг.) явился первым крупным исследованием, целью которого стало определение влияния кандесартана и лозартана на показатели смертности у больных с ХСН. В исследовании приняли участие 5139 больных с ХСН, из них 2639 – получали кандесартан, а 2500 – лозартан. Наблюдение продолжалось 5 лет с контролем показателей смертности через 1 и 5 лет. Результаты исследования показали, что через 1 год выживших на кандесартане – 90%, на лозартане – 83%; через 5 лет: на кандесартане – 61%, лозартане – 44%. При многофакторном анализе отношение рисков смерти в группе кандесартана было на 43% ниже, чем в группе лозартана. Таким образом, применение кандесартана по сравнению с лозартаном у больных с ХСН связано с более низкой смертностью [39].

Доказательная база у больных с ХСН позволила экспертам сделать заключение, что «...кандесартан на сегодня – это наиболее обоснованный выбор у больных с ХСН, если говорить о всем классе сартанов...» [40].

Главной доказательной базой эффективного и безопасного применения кандесартана при ХСН являются результаты 3 независимых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, вошедших в программу SHARM, с участием 7601 больного (3803 – с кандесартаном, 3796 – с плацебо) [41]. Исследование SHARM-Alternative включало пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ≤ 40%), которые не переносили ИАПФ. В SHARM-Added оценивали пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤ 40%), уже получающих адекватные дозы ИАПФ. В SHARM-Preserved наблюдались пациенты с сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ ≥ 40%), не получающие ИАПФ, но имеющие симптомы ХСН. Во всех исследованиях в дополнение к обычной терапии больным назначали кандесартан в дозе 4–32 мг/сут или плацебо. Критерием оценки результатов исследования являлись показатели

Рис. 7. Влияние кандесартана на риск развития ХСН у больных АГ (по сравнению с лозартаном) в исследовании REAL-LIFE.

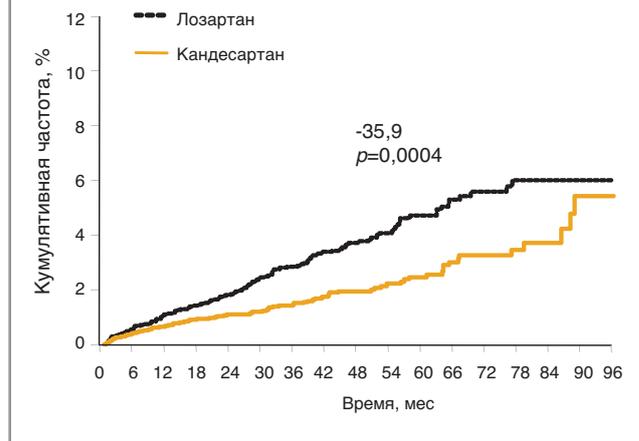
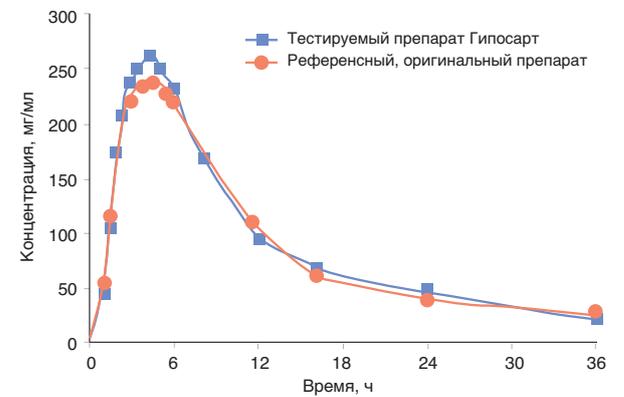


Рис. 8. Динамика концентрации препарата Гипосарт в дозировке 32 мг и оригинального препарата в дозировке 32 мг после однократного приема.



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

общей смертности, комбинированный показатель смертности от ССЗ и частота госпитализаций по поводу декомпенсации симптомов ХСН. Итоги исследования SHARM продемонстрировали, что кандесартан достоверно снижает смертность от ССЗ у больных с ХСН, а также уменьшает частоту госпитализаций. В частности, в исследовании SHARM-Alternative кандесартан достоверно снижал риск первичной конечной точки, т.е. смерти и госпитализаций, на 23%. Препарат эффективен у пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ в отличие от лозартана и валсартана [41–43].

При применении кандесартана у больных с ХСН рекомендуется учитывать индивидуальные особенности пациента: массу тела, СКФ, наличие СД и более индивидуальный подход к дозировке препарата, начиная с 4 мг с постепенным увеличением дозы до клинически эффективной с медленными этапами титрования (максимально до 32 мг/сут) [44].

По заключению Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA), потенциальное превосходство в классе БРА при ХСН имеют кандесартан и валсартан по молекулярному влиянию на выработку альдостерона и уровень циркулирующего альдостерона, обеспечивая снижение активации фибробластов. Более конкретные механизмы в формировании фиброза сосудов и миокарда нуждаются в дополнительных исследованиях [45].

Таким образом, кандесартан является препаратом с уникальными фармакологическими свойствами, высоким про-

филем безопасности и отличной переносимостью, доказавшим свою антигипертензивную и органопротективную эффективность, которая приводит к снижению риска ССО у пациентов с предгипертензией, АГ, АГ и ИБС, АГ и СД, хронической болезнью почек; оказывающим влияние на снижение риска развития ХСН, прогноз и частоту госпитализаций у больных с ХСН. Высокая степень селективности в отношении АТ II рецепторов I-го типа, хорошая биодоступность, длительность АГЭ определяют большую клиническую эффективность кандесартана среди других представителей БРА.

В нашей стране зарегистрирован качественный генерик кандесартана под названием Гипосарт («Польфарма» АО, Польша), отвечающий высоким стандартам качества соответствующей производственной практики (GMP) и FDA. Биоэквивалентность препарата Гипосарт оригинальному кандесартану доказана в исследовании с участием здоровых добровольцев (рис. 8). Наличие на фармацевтическом рынке РФ препарата Гипосарт, доступного по цене, позволяет оказывать высокоэффективную терапию для улучшения прогноза и качества жизни у больных АГ, ХСН и коморбидными состояниями.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### Литература/References

- Chrysant SG. A new paradigm in the treatment of the cardiovascular disease continuum: focus on prevention. *Hippokratia* 2011; 15 (1): 7–11. PMID: 21607028
- Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и группа исследователей. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 12 (1): 19–25 [Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B., et al. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (1): 19–25 (in Russian)].
- Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. Системные гипертензии. 2013; 10 (2): 13–8 [Morozova T.E. Sartans in the treatment of high-risk arterial hypertension patients: possibilities of candesartan. *Systemic Hypertension*. 2013; 2: 13–8 (in Russian)].
- 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)].
- Conlin PR, Gerth WC, Fox J, et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001; 23: 1999–2010.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–31.
- 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., Kuzmina I.M. Dokazatel'naia istoriakandesartana: 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 sovremennoj terapii serdechno-sosudistykh zabolevaniy: obzordokazatel'stv. *Arterial'naya gipertenziya*. 2011; 4 (18): 114–26 (in Russian)].
- Gleiter CH, Mörke KE. Clinical pharmacokinetics of candesartan. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (1): 7–17.
- Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., и др. Особенности применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов в клинической практике. *Терапия*. 2017; 6: 29–38 [Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Evdokimov V.V., et al. Osobennosti primeneniya blokatorov angiotenzinovykh retseptorov v klinicheskoy praktike. *Terapiya*. 2017; 6: 29–38 (in Russian)].
- Леонова М.В. Сартаны в лечении артериальной гипертонии: преимущества кандесартана. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): 25–30 [Leonova M.V. Sartans in hypertension treatment: advantages of candesartan use. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): 25–30 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190280
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31 [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian)].
- 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.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685–97.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Trial of Preventing Hypertension. Design and 2-Year Progress Report. *Hypertension*. 2004; 44: 146–51. DOI: 10.1161/01.HYP.0000130174.70055.ca
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14 [Boitsov S.A., Balanova Ju.A., Shal'nova S.A., et al. Arterial'naia gipertoniia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. *Kardiovaskuliarnaia terapiya i profilaktika*. 2014; 13 (4): 4–14 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Weisser B, Gerwe M, Braun M, Funken C. Investigations of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence of therapy-free intervals. *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (9): 505–13.
- 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.
- Di Z, Hui L, Dong P. A Meta-analysis of antihypertensive effects of telmisartan versus candesartan in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2019; 41 (1): 75–9. DOI: 10.1080/10641963/2018.1445750
- Weir MR, Weber MA, Neutel JM, et al. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: clinical experience trial. ACTION study investigators. *Am J Hypertens* 2001; 14 (6): 567–72.
- 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.
- Kario K, Hoshida S, Shimizu M, et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. *J Hypertens* 2010; 28 (7): 1574–83.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21 (5): 875–86.
- Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008; 70 (19 Pt 2): 1858–66.
- Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44.
- Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., и др. Особенности применения блокаторов РААС у больных с АГ и метаболическими нарушениями. *Терапия*. 2018; 4: 44–50 [Kovalenko E.V., Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., et al. Osobennosti primeneniya blokatorov RAAS u bolnykh s AG i metabolicheskimi naruhenijami. *Terapiya*. 2018; 4: 44–50 (in Russian)].
- 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.
- Ogihara T, Ueshima K, Nakao K, et al. Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular morbidity and mortality in Japanese high-risk hypertensive patients: the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Extension Study (CASE-JEX). *Hypertens Res* 2011; 34 (12): 1295–301.
- Matsuno Y, Minatoguchi S, Fujiwara H, et al. Effects of candesartan versus amlodipine on home-measured blood pressure, QT dispersion and left ventricular hypertrophy in high-risk hypertensive patients. *Blood Press* 2011; 20 (1): 12–9.
- 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.
- Sakamoto M, Suzuki H, Hayashi T, et al. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 118–23.
- Koyanagi R, Hagiwara N, Yamaguchi J, et al. Efficacy of the combination of amlodipine and candesartan in hypertensive patients with coronary artery disease: a subanalysis of the HIJ-CREATE study. *J Cardiol* 2013; 62 (4): 217–23.
- Tanaka K, Jujo R, Yamaguchi J, et al. Optimal Blood Pressure in Patients with Coronary Artery Disease: HIJ-CREATE Substudy. *Am J Med Sci* 2019; 358 (3): 219–26.
- Kikuchi N, Arashi H, Yamaguchi J, et al. Impact of age clinical outcomes of antihypertensive therapy in patients with hypertension and coronary artery disease: A sub-analysis of the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease. *J Clin Hypertens* 2020; 00: 1–10. DOI: 10.1111/jch.13891
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 421 (8): 1563–74.

36. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROOS study. *J Hypertens* 2003; 21: 1761–9.
37. Suzuki T, Nozawa T, Fuyii 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.
38. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Е., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017; 18 (1): 3–40 [Mareev V.I., Fomin I.V., Ageev F.E., et al. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaia serdechnaia nedostatochnost' (KhSN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2017; 18 (1): 3–40 (in Russian)].
39. Russell D, St Milhammar J, Bodegard J, et al. Cardiovascular events in subgroups of patients during primary treatment of hypertension with candesartan or losartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (3): 189–97 (REAL-LIFE).
40. Национальные клинические рекомендации ВНОК. Под ред. Р.Г. Оганова. 2-й пересмотр. М.: Меди-Экспо, 2009; с. 137 [National clinical guidelines of the Russian Scientific Society of Cardiologists. Ed. by R.G. Oganov. 2nd revision. Moscow: Medi-Expo, 2009; p. 137 (in Russian)].
41. Lund LH, Claggett B, Jiankang L, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: Characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Failure* 2018; 20: 1230–9. DOI: 10.1002/ehf.1149
42. Lund LH. Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction: Lessons from CHARM. *Cardiac Failure Rev.* 2018; 4 (2): 70–2. DOI: 10.15420/cfr2018/11/2
43. Granger CB. 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.
44. Kassem J, Sanche S, Li J, et al. Population Pharmacokinetics of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure. *Clin Trans Sci* 2020; 0: 1–10. DOI: 10.1111/cts.12842
45. Markan U, Pasupuleti S, Celina M, et al. The place of ARBs in Heart failure therapy: is aldosterone suppression the key? *Ther Advanc Cardiovasc Dis* 2019; 13: 1–7.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Евдокимова Анна Григорьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

**Стрюк Раиса Ивановна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Евдокимов Владимир Вячеславович** – канд. мед. наук, проф. каф. функциональной диагностики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Голикова Анна Алексеевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Anna G. Evdokimova** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

**Raisa I. Stryuk** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Vladimir V. Evdokimov** – Cand. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Anna A. Golikova** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU