

# ПРИМЕНЕНИЕ КАНДЕСАРТАНА

## В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Наиболее значимым фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, является артериальная гипертензия (АГ) [1]. Также АГ вносит свой вклад в развитие цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний (хроническая болезнь почек).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ангиотензин, кандесартан.

N.A. DZHAIANI, MD, Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, MoH RF  
CANDESARTAN IN CARDIOLOGY PRACTICE

The most significant risk factor for the development of cardiovascular diseases such as myocardial infarction, ischemic heart disease, chronic heart failure, is arterial hypertension (AH). [1] AH also contributes to the development of cerebrovascular pathology (ischemic or hemorrhagic stroke, transient ischemic attack) and kidney diseases (chronic kidney disease).

**Keywords:** arterial hypertension, antihypertensive therapy, angiotensin, candesartan.

Ключевую роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), ее осложнений и метаболических нарушений на всех этапах сердечно-сосудистого континуума играет активация нейрогуморально-го комплекса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Помимо АГ, долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, ангиотензина II (АТII) и симпатического гипертонуса включают развитие дислипидемии, нарушений сердечного ритма, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, увеличение массы тела. Хроническая гиперактивация РААС проявляется увеличением содержания в крови и тканях ее главного эффекторного пептида – АТII. К числу основных физиологических эффектов АТII относится вазоконстрикция, усиление синтеза и секреции альдостерона, задержка натрия и воды, повышение тонуса симпатической нервной системы, усиление высвобождения вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина, стимуляция роста кардиомиоцитов и клеток соединительной ткани в миокарде, пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в сосудистой стенке, а также мезангиальных клеток в почечных клубочках [2].

Повреждающее воздействие АТII на органы-мишени выражается в развитии гипертрофии миокарда и миокардиофиброза, прогрессировании атеросклероза, повышении внутриклубочкового давления с последующим развитием нефросклероза, патологической цереброваскулярной реконструкции. Эффекты АТII и других эффекторных пептидов РААС опосредуются специфическими ангиотензиновыми рецепторами. АТII воздействует главным образом на рецепторы 1-го и 2-го типов (АТ1 и АТ2) [3]. Большинство связанных с активацией РААС функциональных и структурных изменений в сердце, сосудах и почках обусловлено влиянием АТII на АТ1-рецепторы. Снижение активности РААС может быть обеспечено либо подавлением синтеза АТII, либо блокадой АТ1-рецепторов.

В клинических условиях для решения этой задачи применяют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов к АТII АТ 1-го типа (БРА). Данные антигипертензивные препараты достоверно снижают риск сердечно-сосудистых исходов (фатального и нефатального инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности (СН) и других сердечно-сосудистых причин смерти) у больных АГ, что подтверждается многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями. БРА блокируют АТ1-рецепторы и ослабляют эффекты АТII вне зависимости от путей его образования. Благоприятные фармакологические эффекты складываются из прямого блокирующего влияния на АТ1-рецепторы и косвенного стимулирующего воздействия на АТ2-рецепторы. Одним из эффектов стимуляции АТ2-рецепторов является активация кининогена, что способствует образованию брадикинина в сосудистой стенке, а следовательно, усилению высвобождения оксида азота, простациклина и эндотелиального фактора гиперполяризации, обладающих вазодилатирующими эффектами [4].

Преимущество БРА перед ИАПФ заключается в том, что они обеспечивают более полную и селективную блокаду РААС. Кроме того, БРА способствуют реализации защитных эффектов АТII за счет усиления его воздействия на АТ2-рецепторы и не оказывают непосредственного влияния на калликреин-кининовую систему, с активацией которой связаны основные побочные эффекты ИАПФ – сухой кашель и ангионевротический отек [5].

Несмотря на общераспространенное мнение, первым был синтезирован не ИАПФ, а блокатор ангиотензиновых рецепторов саралазин. Саралазин является веществом, структурно сходным с АТII и действующим как конкурентный ингибитор ангиотензиновых рецепторов. Однако он не получил особого распространения, так как мог вводиться только парентерально, продолжительность его действия была слишком мала, а эффект непредсказуем.

Затем в 1975 г. был синтезирован первый ИАПФ – каптоприл, начало использования которого датируется 1979 г. А в 1995 г. был синтезирован первый полноценный БРА лозартан, который открыл новую веху в лечении АГ.

БРА – широко применяемая группа гипотензивных препаратов. Она представлена четырьмя подгруппами, различающимися по химической структуре [6]:

- бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан);
- небифениловые производные тетразола (телмисартан);
- небифениловые нететразолы (эпросартан);
- негетероциклические соединения (валсартан).

БРА, согласно международным рекомендациям [1], целесообразно включать в терапию пациентов с АГ при сахарном диабете (СД), метаболическом синдроме, диабетической и недиабетической нефропатии. В отдельных исследованиях и метаанализах БРА обладают более выраженными цереброваскулярными протективными эффектами, чем ряд других лекарственных средств [1, 7, 8]. Доказан эффект БРА у пациентов с СН, с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ); предпочтительным считается назначение БРА с целью профилактики начала фибрилляции предсердий у пациентов с АГ с поражением сердца [1]. БРА, ИАПФ и антагонисты кальция являются препаратами выбора при ГЛЖ и при метаболическом синдроме [1]. БРА, наряду с ИАПФ и бета-адреноблокаторами, целесообразно назначать пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе [1]. Таким образом, учитывая хороший профиль переносимости, БРА являются препаратами выбора у значительного числа пациентов.

Наиболее значимую доказательную базу среди БРА имеет препарат данной группы кандесартан [6]. Кандесартан циклоситил является пролекарством: активностью в отношении рецепторов ангиотензина обладает его метаболит – кандесартан. Кандесартан циклоситил, посредством эфирного гидролиза при всасывании из пищеварительного тракта, быстро превращается в активное вещество – кандесартан. Препарат имеет благоприятный фармакокинетический профиль. Биодоступность кандесартана циклосетила при приеме внутрь составляет 42% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема и пропорционально возрастает при повышении дозы в диапазоне 2–32 мг. Степень связывания с белками плазмы крови составляет 99,8%. Период полувыведения препарата составляет 9 ч. Кандесартан метаболизируется в печени (20–30%) при участии цитохрома CYP2C с образованием неактивного метаболита. Медленно выводится с мочой (33%) и желчью (67%), в основном в неизменном виде. Кандесартан является более высоколипофильным БРА, чем лозартан и ирбесартан, и легче проникает через гематоэнцефалический барьер. После однократного приема на протяжении 72 ч экскретируется более 90% дозы. Препарат не кумулируется в организме. У лиц пожилого возраста максимальная концентрация в крови повышается на 50% [9]. Стойкий антигипертензивный эффект развивается при режиме назначения 1 р/сут, что является немаловажным фактором для пациента. Начало антиги-

пертензивного действия после приема первой дозы кандесартана обычно развивается в течение 2 ч. Кандесартан способен эффективно снижать артериальное давление (АД) на протяжении более 24 ч и предотвращать его подъем в ранние утренние часы. При приеме кандесартана внутрь в суточной дозе 16 мг его антигипертензивный эффект сохраняется до 36–48 ч [10].

Гипотензивный эффект кандесартана изучен в 14 плацебо-контролируемых исследованиях, продолжительность которых составила от 4 до 12 недель. Суточные дозы кандесартана в этих исследованиях колебались от 2 до 32 мг, а исходный уровень диастолического АД (ДАД) – от 95 до 114 мм рт. ст.; в большинстве этих исследований кандесартан назначали в виде монотерапии, всего в исследованиях приняли участие 2 350 больных АГ, рандомизированных в группу приема одной из указанных доз кандесартана и 1 027 – в группу плацебо. За исключением одного исследования (у больных СД), все исследования продемонстрировали значительный дозозависимый антигипертензивный эффект кандесартана. Эффект гипотензии первой дозы не зарегистрирован. Антигипертензивный эффект кандесартана наблюдался уже в течение первых 2 недель от начала лечения, а в полном объеме его реализация наступала через 4 недели. Гипотензивный эффект был аналогичен у мужчин и женщин, а также у больных старше и моложе 65 лет и не зависел от расы и этнической принадлежности [11].

Разумеется, антигипертензивный эффект кандесартана сравнивался с таким эффектом у препаратов аналогичной группы и других групп. Этому посвящен целый ряд исследований.

Метаанализ 12 рандомизированных клинических исследований показал преимущество кандесартана перед лозартаном в гипотензивном эффекте [12]. В данную работу было включено 3 644 пациента. Сравнение эффективности в снижении САД и ДАД в конце периода наблюдения показало, что кандесартан превосходил лозартан в среднем на 2,97 (95% ДИ 4,18–1,77;  $p < 0,001$ ) и 1,76 мм рт. ст. (95% ДИ 2,57–0,96;  $p < 0,001$ ) соответственно. Частота положительного ответа на лечение и достижения эффективного контроля при лечении кандесартаном была больше в сравнении с лозартаном: ОР – 1,12 (95% ДИ 1,06–1,18;  $p < 0,01$ ) и 1,26 (95% ДИ 1,06–1,80;  $p = 0,008$ ) соответственно. Общая сумма побочных эффектов для обоих препаратов не различалась. Однако частота серьезных нежелательных явлений при лечении кандесартаном была ниже, чем при терапии лозартаном: ОР – 0,48 (95% ДИ 0,25–0,92;  $p = 0,03$ ). Таким образом кандесартан превосходил лозартан в снижении АД, и при этом для кандесартана было характерно меньшее количество серьезных побочных эффектов, чем для лозартана.

В работе H. Hasegawa et al. [13] проводилось сопоставление эффективности различных препаратов из группы БРА. При инициации терапии больные получали лечение среднетерапевтическими дозами лозартана, валсартана, телмисартана и олмесартана, а затем производилась замена на кандесартан в дозе 8 мг/сут. В результате после смены терапии отмечено дополнительное снижение офисного АД на 13,1 и 6,2 мм рт. ст. соот-

ветственно для САД и ДАД, при этом нормализация офисного АД достигнута у 62% больных. Итак, по результатам исследований кандесартан превосходил по антигипертензивному эффекту представителей своего класса.

Известно, что риск инсульта у лиц с утренним повышением АД выше в несколько раз, чем у лиц с нормальным АД. Именно утрення АГ в высокой степени коррелирует с различными нежелательными кардиоваскулярными событиями и повреждением органов-мишеней [14]. В открытом рандомизированном проспективном исследовании оценивали влияние кандесартана и антагониста кальция амлодипина на уровень АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с АГ в ранние утренние часы, которые ранее не получали антигипертензивную терапию (АГТ) [15]. В случае если больные находились на терапии другими БРА, то их заменяли на кандесартан. По итогам исследования выявлено достоверное снижение утреннего АД в группе кандесартана (4 мг/сут) по сравнению с группой амлодипина (2,5 мг/сут) через 9 и 12 месяцев наблюдения. Переход от других БРА (от валсартана, лозартана и телмисартана) позволил добиться значительного снижения утреннего САД и ДАД через 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения. Офисная ЧСС значительно снизилась при переходе на кандесартан через 6, 9 и 12 месяцев.

Целью двойного слепого рандомизированного клинического исследования SCOPE была проверка гипотезы о том, что кандесартан может уменьшить риск инсульта у пожилых больных с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) [16]. Определяли влияние кандесартана в дозе 8 мг/сут (в составе комплексной АГТ) в сравнении с контролем (комбинированная АГТ + плацебо) на риск инсульта у пациентов в возрасте 70–89 лет. Дополнительная АГТ в обеих группах включала бета-адреноблокаторы, диуретики (в том числе гидрохлортиазид), блокаторы кальциевых каналов, ИАПФ, другие БРА. Результаты показали, что у пожилых пациентов с ИСАГ гипотензивное лечение, основанное на применении кандесартана, привело к значительному снижению риска развития инсульта по сравнению с другим антигипертензивным лечением. Число пациентов с нефатальным инсультом было на 27,8% ниже среди лиц, получавших лечение кандесартаном, в сравнении с контролем ( $p = 0,04$ ), а число всех инсультов в группе кандесартана снижено на 23,6% ( $p = 0,06$ ). В дополнительном анализе результатов исследования SCOPE отмечено, что в случае терапии кандесартаном относительный риск нефатального инсульта составил 0,72 ( $p = 0,04$ ), а риск больших кардиоваскулярных событий снизился статистически незначимо, ОР = 0,89 ( $p = 0,19$ ). Дополнительный анализ кардиоваскулярных конечных точек был проведен у пациентов, которые не получали никакой дополнительной терапии после рандомизации в группы, с одинаковыми исходными характеристиками – пол, возраст, СД, ИСАГ и инсульт в анамнезе. Когнитивные конечные точки были подвергнуты анализу у пациентов с исходным числом баллов 24–28 по шкале Mini Mental State Examination (MMSE), и у этих пациентов была проведена впоследствии более развернутая оценка когнитивных функций, чем MMSE. У пациентов в группе кандесарта-

на (без дополнительной терапии) отмечено статистически значимое снижение риска больших кардиоваскулярных событий (ОР = 0,68, 95%-й ДИ 0,51–0,92) и смертности (ОР = 0,73, 95%-й ДИ 0,57–0,95). Снижение риска в группе кандесартана особенно явно было выражено у пациентов с инсультом в анамнезе. Положительное влияние кандесартана особенно отчетливо было заметно при сопоставлении групп пациентов, не получавших дополнительной терапии, и у лиц с инсультом в анамнезе [17].

Кандесартан изучался также у больных АГ после перенесенного инфаркта головного мозга. Пациенты получали кандесартан или амлодипин. Проводилось изучение динамики АД и сывороточного асимметричного диметиларгинина (АДМА) – ингибитора оксид азота и маркера сосудистого повреждения эндотелия. АД и концентрацию АДМА в сыворотке определяли до начала лечения и через 1–3 месяца после того, как лечение начато. Уровень АДМА (нмоль/мл) значительно снизился с  $0,57 \pm 0,10$  (до приема препарата) до  $0,52 \pm 0,09$  (после введения) в группе кандесартана ( $p < 0,05$ ) и не изменился в группе амлодипина. Таким образом, авторы сделали вывод, что кандесартан может быть эффективен у пациентов с АГ и перенесенным инфарктом головного мозга в анамнезе [18].

Немаловажное значение имеет влияние кандесартана на ГЛЖ. Последняя, как известно, является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В ряде исследований показано, что кандесартан уменьшал выраженность признаков ГЛЖ, в том числе по сравнению с амлодипином [19–22].

Также в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений представляет интерес исследование HJ-CREATE, целью которого была оценка влияния кандесартана у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ по сравнению с другими режимами АГТ, в первую очередь с ИАПФ [23]. В исследование было включено 2 049 больных АГ с ангиографически доказанной ИБС и уровнем АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. Они были рандомизированы в группы приема кандесартана ( $n = 1024$ ) или медикаментозного лечения не БРА, в т. ч. ИАПФ ( $n = 1 025$ ). 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 кандесартана и 288 (28,1%) в группе сравнения (ОР 0,89; 95% 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 СН (3,9 против 4,3%; ОР 0,91; 95% ДИ 0,59–1,40). Новые случаи СД в группе кандесартана наблюдались достоверно реже, чем в группе сравнения (ОР 0,37; 95% ДИ 0,16–0,89). Прекращение приема препарата из-за развития побочных эффектов в группе кандесартана было реже, чем в группе сравнения (5,7% против 12,2%;  $p < 0,001$ ). У больных с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин) кандесартан был достоверно более эффективен в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений и смерти,

чем другой терапевтический режим. Также в группе кандесартана не наблюдалось увеличения частоты коронарных событий, как могло бы предполагаться.

Наибольшая доказательная база для оценки эффективности кандесартана была получена в исследовании CHARM [24]. Программа CHARM включала три отдельных исследования: CHARM-Added ( $n = 2548$ ), в котором больные СН с фракцией выброса левого желудочка  $< 40\%$  (в среднем  $28\%$ ), принимавшие терапию ИАПФ, дополнительно к этому лечению были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Alternative ( $n = 2028$ ), в котором больные СН с фракцией выброса левого желудочка  $< 40\%$  (в среднем  $30\%$ ), не переносившие ИАПФ, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Preserved ( $n = 3025$ ), в котором больные СН с фракцией выброса левого желудочка  $> 40\%$  (в среднем  $54\%$ ), принимавшие ИАПФ или не принимавшие их, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо. Первичной точкой всей программы была общая смертность, а для всех составных исследований – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация вследствие обострения СН. Срок наблюдения в среднем составлял 37,7 месяца. Доза кандесартана постепенно увеличивалась до 32 мг/сут; 63% больных получали целевую дозу препарата. В ходе наблюдения умерло 886 (23%) пациентов в группе кандесартана и 945 (25%) в группе плацебо (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00;  $p = 0,055$ ). В исследовании CHARM-Added в группе кандесартана первичная конечная точка – смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализация по поводу СН – была меньше на 15% ( $p = 0,010$ ) [25], в CHARM-Alternative в группе кандесартана та же самая точка была меньше на 23% ( $p < 0,0001$ ) [26], в CHARM-Preserved в группе кандесартана наблюдалась недостоверная тенденция к снижению этой точки на 11% ( $p = 0,051$ ) [27]. Не было ни одного важного расхождения относительно эффективности кандесартана в разных подгруппах пациентов.

Авторы исследования сделали заключение, что применение БРА кандесартана в виде монотерапии высокоэффективно при СН с систолической дисфункцией левого желудочка. При добавлении кандесартана к терапии ИАПФ у больных такой же категории могут быть получены дополнительные положительные результаты. В то же время в группе больных с сохраненной функцией левого желудочка эффективность применения кандесартана остается менее доказанной.

В упомянутом выше исследовании CHARM у больных с симптомной СН, получавших современную терапию, назначение кандесартана приводило к снижению относительного риска развития фибрилляции предсердий на 19% по сравнению с плацебо (ОР 0,812; 95% ДИ 0,662–0,998;  $p = 0,048$ ) [28]. В подгруппе пациентов со сниженной фракцией выброса также наблюдалось достоверное снижение риска возникновения фибрилляции предсердий на 22%.

Также проводилось исследование антиатеросклеротического действия кандесартана [29]. С помощью компьютерной томографии оценивали общую площадь поражения сосудистой стенки и площадь поражения стенки

ствола левой коронарной артерии, проксимальной части правой коронарной артерии и нисходящего отдела грудной аорты у пациентов с ИБС до и после двухлетней терапии комбинацией аторвастатина и кандесартана ( $n = 20$ ) или монотерапии аторвастатином ( $n = 16$ ). В этих группах не было выявлено значительной разницы в уровне холестерина, его фракций, С-реактивного белка, матричной металлопротеазы-9 в крови и 8-изопростагландин F<sub>2a</sub> в моче. Спустя 2 года общая площадь поражения ствола левой коронарной артерии, проксимальной части правой коронарной артерии и нисходящего отдела грудной аорты достоверно увеличилась в группе аторвастатина в отличие от группы, принимавшей комбинированную терапию. Уровни биомаркеров в целом не влияли на увеличение площади поражения сосудистой стенки. Авторы сделали вывод, что для предотвращения прогрессирования атеросклероза коронарных артерий и аорты у пациентов с ИБС комбинированная терапия кандесартаном со статином более эффективна, чем монотерапия статином.

Эффективность БРА кандесартана оценивалась и при поражениях почек. Показана способность кандесартана уменьшать протеинурию и тормозить ухудшение фильтрационной функции при хроническом заболевании почек IV–V стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [30]. Эффективность БРА при заболеваниях почек и для предотвращения их прогрессирования и улучшения выживания в настоящий момент не вызывает сомнения. Благоприятными являются эффекты БРА, связанные как с блокадой АТ1-рецепторов, так и стимуляцией АТ2-рецепторов. Так, блокада АТ1-рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению в них гидравлического давления, а стимуляция АТ2-рецепторов в афферентных (приносящих) и эфферентных артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока.

Кандесартан сравнивали с лизиноприлом и периндоприлом у больных АГ с СД типа 2. При эквивалентной антигипертензивной эффективности степень снижения протеинурии в сравниваемых группах была одинакова. Частота отмены вследствие побочных эффектов была самой низкой в группе лизиноприла. Различия между группами кандесартана и периндоприла по количеству побочных эффектов и частоте отмены было недостоверным. Имеются данные двух исследований, в которых сравнивали эффективность кандесартана с ИАПФ при хроническом заболевании почек без СД. В первом из них эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом. При эквивалентном уменьшении АД снижение протеинурии также было аналогичным. При этом частота гиперкалиемии в группе кандесартана была достоверно меньше по сравнению с лизиноприлом [31].

Результаты исследования SMART показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающего максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающейся сравнительно безопасной [32]. В исследовании CALM (The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria) у 199 больных АГ с СД типа 2 кандесар-

тан в дозе 16 мг 1 р/сут был столь же эффективен, как и терапия лизиноприлом в дозе 20 мг 1 р/сут в отношении как снижения АД, так и уменьшения микроальбуминурии [33]. Имеются данные исследований, в которых эффективность кандесартана и ИАПФ сравнивали у больных с диабетической нефропатией [34]. В первом из них препаратом сравнения был лизиноприл. При эквивалентном уменьшении АД не выявлено существенной разницы в степени снижения соотношения альбумин/креатинин, а также частоте отмены вследствие побочных эффектов, в т. ч. кашля, головокружения, слабости. В другом исследовании кандесартан сравнивали с рамиприлом. Эффективность лечения была одинаковой в обеих группах: не было достоверной разницы в динамике содержания креатинина, его клиренса, экскреции альбумина с мочой. Также не выявлено различий в частоте побочных эффектов и случаев отмены препарата из-за их появления.

Подводя итоги, следует сказать, что кандесартан является одним из эффективных препаратов среди представителей класса БРА. Высокий профиль безопасности, хорошая переносимость, эффективность, продолжительность действия и другие позитивные фармакологические характеристики препарата, органопротекция являются крайне привлекательными при выборе данного антигипертензивного препарата. В крупных рандомизированных клинических исследованиях получены доказательства эффективности и безопасности кандесартана и показаны преимущества его применения. Кандесартан показан в лечении пациентов с АГ и СН, у пациентов с СД, инсультом и инфарктом миокарда в анамнезе, хроническими заболеваниями почек. Доказательства эффективности кандесартана в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ существенно расширяют возможности применения препарата в повседневной клинической практике. 

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 1(105): 14.
2. Burnier M. Pathophysiological and clinical implications of AT(1) and AT(2) angiotensin II receptors in essential hypertension. *Drugs*, 2002, 62(1): 21-29.
3. Dzau V et al. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J. Hypertens.*, 1993, 11(3): 11-18.
4. Jackson EK, Garrison JC: Renin and Angiotensin. In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. New York: McGraw Hill, 2003: 744.
5. Бова А.А. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике. *Медицинские новости*, 2009, 6: 11-15.
6. Полосьянц О.Б. Сартаны в кардиологической практике. *PMЖ*, 2008, 11: 1593.
7. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *Hypertens*, 2008, 26: 1282-1289.
8. Schrader J, Luders S, Kulschewski A. MOsEs study Group. Morbidity and mortality after stroke, epro-sartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOsEs). *Stroke*, 2005, 36: 1218-1226.
9. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. *Consilium Medicum*, 2016, 01: 54-59.
10. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Горюховская Г.Н., Акатова Е.В., Романовская Г.А. Антигипертензивные и органопротективные эффекты комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и антагонистом кальция. *Consilium Medicum*, 2006, 11: 15-20.
11. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*, 2014, 2: 62-66.
12. Zhenfeng Zheng, Huilan Shi, Junya Jia et al. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12(3): 365-74.
13. 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.
14. Kario K, Ishikawa J, Pickering TJ. Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res.*, 2006, 29(8): 581-587.
15. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press*, 2013, 22(Suppl. 1): 29-37.
16. 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.
17. Trenkwalder P. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)-recent analyses. *J Hypertens Suppl.*, 2006, 24(1): 107-114.
18. Sunami E, Nomura K, Nishiyama Y, Katayama Y. Effects of Candesartan Cilxetil Compared with Amlodipine on Serum Asymmetric Dimethylarginine Levels in the Chronic Stage of Cerebral Infarction: A Preliminary Study. *J Nippon Med Sch*, 2016, 83(6): 272-276.
19. 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(Suppl. 1): 12-9.
20. Escobar C, Barrios V, Calderón 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(3): 208-14.
21. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2008: 1195-1201.
22. Cuspidi C, Muiens ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens.*, 2002, 20: 2293-2300.
23. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, Sumiyoshi T, Honda T, Haze K, Nagashima M, Yamaguchi J, Origasa H, Urashima M, Ogawa H, HJCREATE Investigators. Angiotensin II receptor blockerbased vs. nonangiotensin II receptor blockerbased therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HJ-CREATE). *Eur Heart J*, 2009, 30: 1203-1212.
24. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ustergren J, Yusuf S. 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: 759-766.
25. McMurray JJV, Ustergren J, Swedberg K et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003, 362: 767-771.
26. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003, 362: 772-776.
27. 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: 777-781.
28. 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.
29. Suzuki T, Nozawa T, Fujii N, Sobajima M, Ohori T, Shida T, Matsuki A, Kameyama T, Inoue H. 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: 352-355.
30. Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. *Артериальная гипертензия*, 2011, 4(18): 114-26.
31. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. *Consilium Medicum*, 2016, 18(1): 68-73.
32. Burgess E, Muirhead N, de Cotret PR et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20: 893-900.
33. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. For the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*, 2000, 321: 1440-4.
34. Norris S, Weinstein J, Peterson K, Thakurta S. Drug Class Review. Direct Renin Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin II Receptor Blockers. Drug Effectiveness Review Project. Oregon Health & Science University, 2009.