

Кравченко Е.В.

Государственное предприятие «Академфарм», Минск, Беларусь

Kravchenko E.

State Enterprise "Academpharm", Minsk, Belarus

## Врачу-практику: место кандесартана (Кандесартан-НАН) в современной терапии артериальной гипертензии\*

---

### Резюме

Кандесартан (Кандесартан-НАН) – сравнительно новое лекарственное средство группы антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА). В сравнении с лозартаном и рядом других АРА кандесартан оказывает более выраженное антигипертензивное действие, характеризуется длительным эффектом (что обуславливает стойкий антигипертензивный эффект при режиме назначения 1 раз в сутки). Кандесартан характеризуется церебро-, нефро- и кардиопротективным влиянием, метаболической нейтральностью.

Целесообразно применение кандесартана при артериальной гипертензии в следующих случаях: 1) микроальбуминурия; 2) нарушение функции почек; 3) терминальная стадия болезни почек/протеинурия; 4) метаболический синдром; 5) сахарный диабет; 6) фибрилляция предсердий, профилактика; 7) гипертрофия левого желудочка; 8) сердечная недостаточность; 9) инфаркт миокарда в анамнезе; 10) инсульт в анамнезе; 11) непереносимость (кашель) и АПФ.

**Ключевые слова:** блокаторы ангиотензиновых рецепторов, кандесартан, Кандесартан-НАН, артериальная гипертензия.

---

### Abstract

Candesartan (Candesartan-NAN) is a relatively new drug from group of the receptor antagonist of angiotensin II (ARA). Candesartan in comparison with losartan and a number of other ARA has a more pronounced antihypertensive activity. Candesartan is characterized by long-term effect (which causes a persistent antihypertensive effect with the appointment of 1 times a day). Candesartan is characterized by the cerebral-, nephro - and cardioprotective influence as well as by metabolic neutrality.

It is advisable the use of candesartan in arterial hypertension in the following cases: 1) microalbuminuria; 2) impaired renal function; 3) end-stage renal disease/proteinuria; 4) metabolic syndrome; 5) diabetes; 6) atrial fibrillation, prevention; 7) left ventricular hypertrophy; 8) heart failure; 9) myocardial infarction in history; 10) stroke in anamnesis; 11) intolerance (cough) of ACEI.

**Keywords:** angiotensin receptor blockers, candesartan, Candesartan-NAN, arterial hypertension.

---

\* На правах рекламы



## ■ ВВЕДЕНИЕ

Исследованиями последних лет установлена важная роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности [18]. Ангиотензин II, являющийся сильнейшим сосудосуживающим агентом, реализует прессорные эффекты преимущественно через специфические рецепторы подтипа  $AT_1$ . Антагонисты (блокаторы) рецепторов ангиотензина II (АРА или БРА) в ряде клинических исследований показали свою эффективность в снижении артериального давления (АД), характеризуются отличной переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Сартаны предотвращают или замедляют поражения органов-мишеней, снижают частоту госпитализаций и уменьшают риск неблагоприятных (в том числе смертельных) исходов [18]. Известны следующие синтетические непептидные селективные  $AT_1$ -блокаторы: кандесартан, лозартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан, олмесартана медоксомил, азилсартана медоксомил, золарсартан, тазосартан.

В соответствии с международными и национальными рекомендациями [1, 2] целесообразно включать блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в том числе АРА, в терапию пациентов с гипертензией при сахарном диабете, метаболическом синдроме, диабетической и недиабетической нефропатии. В отдельных исследованиях и метаанализах АРА обладают более выраженными цереброваскулярными протективными эффектами, чем ряд других лекарственных средств (ЛС) [2, 11, 13]. Подтвержден эффект АРА у пациентов с сердечной недостаточностью, с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ); назначение АРА считается предпочтительным в плане профилактики начала фибрилляции предсердий у пациентов с АГ с поражением сердца [2].

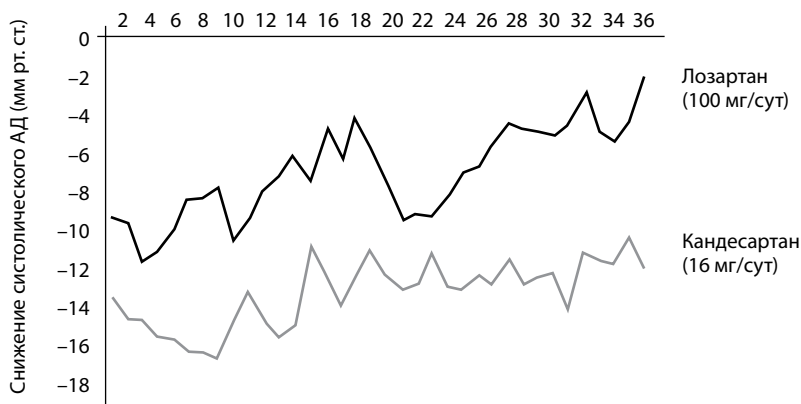
Установлено, что феномены жесткости крупных артерий и отражения пульсовой волны являются самыми важными патофизиологическими детерминантами изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) и возрастания пульсового давления при старении [2, 12]. Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны (СПВ) – это «золотой стандарт» измерения аортальной жесткости [2]. В недавно опубликованных метаанализе и метарегрессионном анализе РКИ было подтверждено, что блокаторы рецепторов ангиотензина уменьшают СПВ [2, 9]. В целом эффективность АРА сопоставима с таковой ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), однако сартаны характеризуются менее выраженными побочными эффектами и безупречно показаны при непереносимости иАПФ (сухой кашель).

Кандесартан-НАН (как и иные АРА) имеет преимущества перед другими группами антигипертензивных ЛС (за исключением иАПФ) в следующих случаях: микроальбуминурия, терминальная стадия болезни почек/протеинурия, сахарный диабет [2, 3]. АРА, наряду с иАПФ и антагонистами кальция, являются препаратами выбора при ГЛЖ и при метаболическом синдроме [2, 3]. Кроме того, именно АРА, иАПФ и бета-блокаторы целесообразно назначать пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе [2, 3]. Приведенные данные (с учетом отличной переносимости АРА) указывают на то, что у значительного числа пациентов сартаны являются препаратами выбора.

Что выделяет кандесартан среди других ЛС группы АРА? Кандесартану присущи более выраженный антигипертензивный эффект и так называемая сверхдлительность действия (>24 ч). Кандесартан необратимо ингибирует АТ<sub>1</sub> рецепторы почти на 100 часов, превосходя по этому показателю олмесартан, телмисартан, ирбесартан, валсартан, лозартан [16].

Известно, что риск инсульта у лиц с утренним повышением АД в 6,1 раза выше, чем у лиц с нормальным АД. При увеличении разницы между утренним и вечерним АД на 10 мм рт. ст. риск инсульта увеличился на 24% [4]. Именно утреннее АД в высокой степени коррелирует с различными нежелательными кардиоваскулярными событиями и повреждением органов-мишеней [4]. В условиях плацебо-контролируемого исследования показаны статистически значимые различия уровня САД через 36 часов после однократного приема кандесартана (16 мг) и лозартана (100 мг) (рис. 1) [6]. По данным РКИ, в случае пропуска 1 приема кандесартана (48 часов «без лекарства») не отмечено достоверного повышения АД [17]. Таким образом, прием Кандесартана-НАН обеспечивает большую эффективность в снижении АД в ранние утренние часы, а также нормальный уровень АД в случае пропуска приема очередной дозы препарата.

Minatoguchi S., Aoyama T., Kawai N. et al. [8] описаны результаты открытого рандомизированного проспективного исследования DOHSAM. Был осуществлен сравнительный анализ влияния кандесартана и амлодипина на утреннюю частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также изучена эффективность перехода от валсартана, лозартана, телмисартана и олмесартана к кандесартану. Предпосылками к проведению этого исследования послужил тот факт, что повышение АД и ЧСС рано утром является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Оценивали влияние кандесартана на уровень АД и ЧСС ранним утром у лиц с АГ. Показано, что уровень утреннего АД снизился достоверно



**Рис. 1. Снижение САД при регистрации на протяжении 36 ч после однократного приема кандесартана и лозартана ( $P < 0,04$ ). Адаптировано из: Lacourcière Y., Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. // *Am J Hypertens.* – 1999. – V. 12 (Pt 1–2). – P. 1181–1187**



в группе кандесартана (4 мг/сут) по сравнению с группой амлодипина (2,5 мг/сут) через 9 и 12 месяцев наблюдения. Переход от других АРА (от валсартана, лозартана и телмисартана, но не олмесартана) 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 [8].

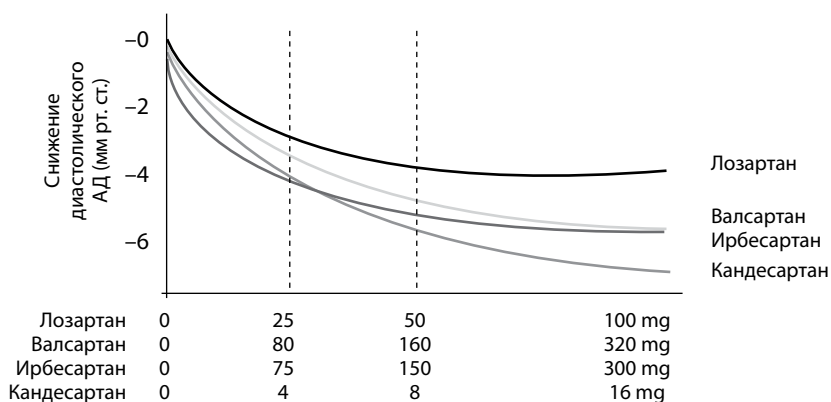
На рис. 2 показаны данные Elmfeldt D. et al. (2002) по сопоставлению антигипертензивной активности лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана – с указанием на существенное преимущество кандесартана.

По данным Meredith P. (2010) [7], при прямом сравнении с лозартаном выявлено статистически значимое ( $P < 0,001$ ) преимущество кандесартана по антигипертензивной эффективности в отношении САД:

- 1) в условиях монотерапии, 1806 пациентов получали кандесартан, 1801 – лозартан,
- 2) при использовании «низких доз»: 4 мг и 8 мг кандесартана (295 пациентов), 25 мг и 50 мг лозартана (293 пациента),
- 3) при использовании «высоких доз»: 12 мг, 16 мг и 32 мг кандесартана (1427 пациентов) и 100 мг лозартана (1425 пациентов),
- 4) для позиции «Все исследования» кандесартана (2038 пациентов) и лозартана (2028 пациентов).

В указанных исследованиях разность средних колебалась в пределах 2,49–3,22 мм рт. ст. [7].

Эти результаты подкрепляются систематическим обзором и метаанализом Zheng Z. et al. (2011) [18]. В метаанализ вошли 12 РКИ, в которые были включены 3644 пациента. Оценивали влияние кандесартана и лозартана на систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление. В конце периода наблюдения выявлено более выраженное действие кандесартана на САД (разность средних -2,97; 95%-й ДИ, -4,18–-1,77;  $P < 0,001$ ) и ДАД (разность средних -1,76; 95%-й ДИ; -2,57–-0,96;  $P < 0,001$ ). Частота серьезных побочных эффектов для кандесар-



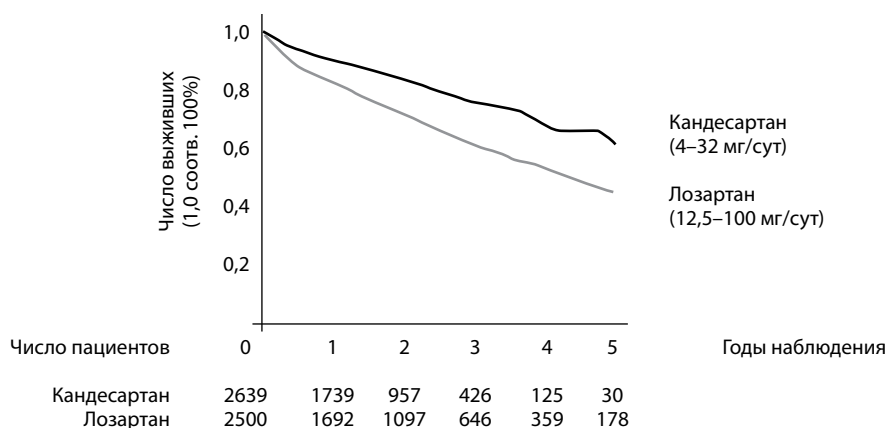
**Рис 2. Снижение ДАД после приема АРА ( $P=0,014$  при сравнении валсартана и кандесартана). Адаптировано из: Elmfeldt D., Olofsson B., Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. // Blood Press. – 2002. – V. 11. – P. 293–301**

тана была существенно ниже, чем для лозартана (относительный риск  $OR=0,48$ ; 95%-й ДИ, 0,25–0,92;  $P=0,03$ ). Таким образом, кандесартан превосходит лозартан по антигипертензивной активности и лучше переносится (вызывает меньше серьезных побочных эффектов) [18].

На рис. 3 [14] приведены сведения о смертности при ХСН (статистический анализ методом Каплана – Мейера) в случае назначения кандесартана (2082 пациента) и лозартана (4397 пациентов). В исследовании Nationwide Danish registry-based cohort study у лиц, применявших лозартан, отмечен более высокий риск смертности в сравнении с кандесартаном (скорректированное отношение риска – 1,25; 95%-й ДИ, 1,10–1,41) [14].

Пятилетняя выживаемость составила 61% для кандесартана и 44% – для лозартана ( $P<0,001$ ) (рис. 3). Применение лозартана в низких дозах (12,5 и 50 мг/сут) ассоциировалось с повышенным риском смертности в сравнении с кандесартаном, применяемым в высоких дозах. Однако при сравнении лозартана в высокой дозе (100 мг/сут) с кандесартаном (16–32 мг/сут) статистически значимых различий в отношении риска смертности не наблюдалось [14].

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) [10, 15] определяли влияние кандесартана в дозе 8 мг/сут (в составе комплексной антигипертензивной терапии) в сравнении с контролем (комбинированная антигипертензивная терапия + плацебо) на риск инсульта у пациентов в возрасте 70–89 лет. Дополнительная антигипертензивная терапия в обеих группах включала бета-блокаторы, диуретики (в том числе гидрохлортиазид), блокаторы кальциевых каналов, иАПФ, другие АРА. Всего в исследование было включено 4964 пациента. 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 группе кандесартана снижено на 23,6% ( $P=0,06$ ).

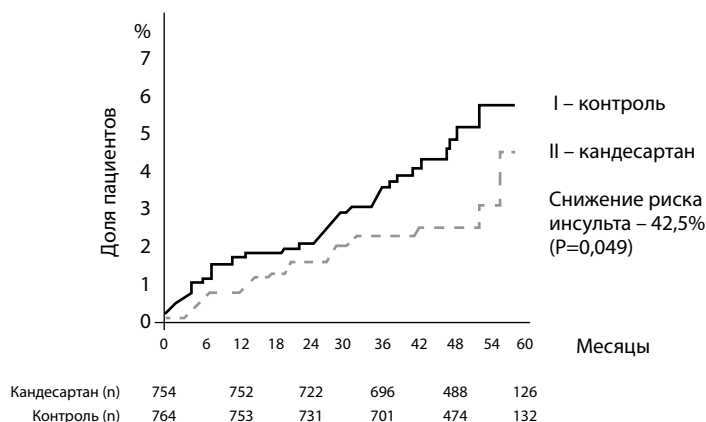


**Рис. 3. Влияние АРА на смертность при ХСН (статистический анализ методом Каплана – Мейера). Адаптировано из: Svanström, H., Pasternak, B., Hviid, A. et al. Association of Candesartan vs Losartan With All-Cause Mortality in Patients With Heart Failure // JAMA. – 2012. – V. 307 (14). – P. 1506–1512**



Сообщение Papademetriou V. et al. [10] рассматривает исходы в том же исследовании SCOPE у 1518 пациентов с ИСАГ (САД свыше 160 мм рт. ст., ДАД менее 90 мм рт. ст.), отобранных из числа 4964 пациентов. 754 пациента были рандомизированы в группу кандесартана, а 764 – в контрольную группу. В конце исследования уровень АД снизился на 22/6 мм рт. ст. у пациентов, получавших комбинированную антигипертензивную терапию + кандесартан, и на 20/5 мм рт. ст. в контрольной группе (антигипертензивная терапия + плацебо); различия с контролем составили 2/1 мм рт. ст.; статистически значимы результаты для САД. В группе кандесартана отмечено 20 фатальных и нефатальных инсультов (7,2/1000 пациенто-лет) и 35 фатальных и нефатальных инсультов имели место в группе контроля (12,5/1000 пациенто-лет). У пациентов, получавших терапию кандесартаном, относительный риск (ОР) всех инсультов составил 0,58 (95%-й ДИ 0,33–1,00). Скорректированное снижение риска инсульта (фатального и нефатального), оцененное методом Каплана – Мейера, на фоне кандесартана в сравнении с контролем составило 42,5% ( $P=0,049$ ) (рис. 4) [10].

В публикации P. Trenkwalder [15] приведены дополнительные данные по исследованию SCOPE. Сообщается, что в случае терапии, основанной на применении кандесартана, ОР нефатального инсульта составил 0,72 ( $P=0,04$ ), а риск больших кардиоваскулярных событий снизился статистически незначимо, ОР=0,89 ( $P=0,19$ ). Дополнительный апостериорный анализ кардиоваскулярных конечных точек был проведен у пациентов, которые не получали никакой дополнительной терапии после рандомизации в группы, с одинаковыми исходными характеристиками – пол, возраст, диабет, ИСАГ и инсульт в анамнезе. Когнитивные конеч-



**Рис. 4. Снижение риска инсульта (фатального и нефатального), оцененное методом Каплана – Мейера. Адаптировано из: 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) // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 44, no 6. – Pp. 1175–1180**

Примечания:

I – контроль (антигипертензивная терапия);

II – кандесартан (8 мг/сут) + антигипертензивная терапия.

ные 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 кандесартана (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 выражено у пациентов с инсультом в анамнезе. У пациентов с исходным числом баллов 24–28 по шкале MMSE снижение числа баллов статистически значимо менее выражено в группе кандесартана (межгрупповые различия 0,49, 95%-й ДИ=0,02–0,97). Положительное влияние кандесартана особенно отчетливо было заметно при сопоставлении групп пациентов, не получавших дополнительной терапии, и у лиц с инсультом в анамнезе [15].

Показания к применению таблеток Кандесартан-НАН (Tab. Candesartani 0,008, 0,016 g, 1 раз в сутки):

- лечение артериальной гипертензии у взрослых;
- лечение гипертензии у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет;
- лечение взрослых пациентов с сердечной недостаточностью и нарушением систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ ) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента или при непереносимости ингибиторов АПФ.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к кандесартану циклосетилу или другим компонентам препарата;
- нарушения функции печени и/или холестаза;
- беременность, кормление грудью;
- одновременное применение БРА II, включая Кандесартан-НАН, или ингибиторов АПФ с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- детский возраст до 6 лет (безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 6 лет не установлены).

В табл. 1 приведены сведения об эквивалентных дозах кандесартана, лозартана и валсартана.

По данным, представленным в табл. 2, стоимость терапии (по ценам на фармацевтическом рынке Республики Беларусь) является сопоставимой для ЛС лозартан 50 мг/сут и кандесартан 8 мг/сут (68–76 тыс. руб.), а также лозартан 100 мг/сут и кандесартан 16 мг/сут (119–144 тыс. руб.). Стоимость терапии кандесартаном 16 мг/сут (135 360) даже уступает таковой при назначении лозартана 100 мг/сут (144 300).

**Таблица 1**  
**Эквивалентные дозы АРА (лозартан, кандесартан, валсартан)**

Лекарственное средство класса АРА	Эквивалентная доза, мг			Максимальная суточная доза, мг
Лозартан	50	100		100
Кандесартан	8	16	32	32
Валсартан	80	160	320	320



**Таблица 2**

**Сравнение стоимости терапии АРА лозартан и кандесартан отечественного производства в аптеках Минска (<http://www.tabletka.by>, дата доступа: 13.04.2016, указана максимальная цена)**

Лекарственное средство/производитель	Стоимость 1 таблетки /стоимость курса терапии продолжительностью 30 дней, руб.
Кандесартан-НАН, Государственное предприятие «Академфарм» Табл. 8 мг N30 Табл. 16 мг N25	2537 / 76 110 4512 / 135 360
Лозартан-НАН, Государственное предприятие «Академфарм» Табл. 100 мг N30	3953 / 118 590
Лозартан, Государственное предприятие «Академфарм» Табл. 50 мг N30	2253 / 67 590
Лозартан, РУП «Белмедпрепараты» Табл. 50 мг N30	2350 / 70 500
Лозартан, СП ООО «Фармлэнд» Табл. 100 мг N30	4810 / 144 300

В Республике Беларусь применение Кандесартана-НАН при оказании медицинской помощи в амбулаторных и в стационарных условиях обосновано Клиническим протоколом диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением (утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.12.2014 № 117), Клиническим протоколом диагностики и лечения сердечной недостаточности (утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.12.2014 № 117). Кроме того, согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии (утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.12.2014 № 117), кандесартан назначают в условиях стационара при непереносимости иАПФ или для продолжения ранее применявшейся терапии.

Кандесартан-НАН включен в Республиканский формуляр лекарственных средств с 2015 г.

По содержанию активного вещества лекарственное средство Кандесартан-НАН (Государственное предприятие «Академфарм», Республика Беларусь) соответствует оригинальному лекарственному средству Атаканд («АстраЗенека АБ», Швеция) – 8, 16 или 32 мг активного вещества в одной таблетке. Клинические биоэквивалентные испытания, проведенные на базе УЗ «4-я городская клиническая больница» Минска совместно с Центром коллективного пользования оборудования биологического факультета ГУО «Белорусский государственный университет», подтвердили биоэквивалентность Кандесартана-НАН и оригинального лекарственного средства Атаканд.

Обзор данных научной медицинской литературы последних лет показывает высокую эффективность применения кандесартана у пациентов с АГ, инсультом, сахарным диабетом и сердечной недостаточностью [5]. Кандесартан-НАН (и другие АРА) показаны при АГ в следу-



---

ющих случаях: 1) микроальбуминурия; 2) нарушение функции почек; 3) терминальная стадия болезни почек/протеинурия; 4) метаболический синдром; 5) сахарный диабет; 6) фибрилляция предсердий, профилактика; 7) гипертрофия левого желудочка; 8) сердечная недостаточность; 9) инфаркт миокарда в анамнезе; 10) инсульт в анамнезе; 11) непереносимость (кашель) иАПФ [3].

Кандесартан-НАН выпускается Государственным предприятием «Академфарм» в таблетках 8 мг, 16 мг, 32 мг. Наличие разных дозировок, возможность приема ЛС один раз в сутки, независимо от приема пищи, повышает приверженность лечению у пациентов с АГ. Дополнительными преимуществами Кандесартана-НАН является высокая эффективность при длительном применении, а также отличная переносимость с минимумом побочных эффектов, свойственная ЛС класса АРА [3].

## ■ ВЫВОДЫ

1. Появление на фармацевтическом рынке Республики Беларусь отечественного генерика кандесартана (Кандесартан-НАН) позволяет обеспечить лечение пациентов в соответствии с национальными и международными стандартами [1, 2], Клиническим протоколом диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением, Клиническим протоколом диагностики и лечения сердечной недостаточности, Клиническим протоколом диагностики и лечения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии (утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.12.2014 № 117). Целесообразно применение Кандесартана-НАН при АГ в следующих случаях: 1) микроальбуминурия; 2) нарушение функции почек; 3) терминальная стадия болезни почек/протеинурия; 4) метаболический синдром; 5) сахарный диабет; 6) фибрилляция предсердий, профилактика; 7) гипертрофия левого желудочка; 8) сердечная недостаточность; 9) инфаркт миокарда в анамнезе; 10) инсульт в анамнезе; 11) непереносимость (кашель) иАПФ [3].
2. Новое отечественное лекарственное средство Кандесартан-НАН, произведенное Государственным предприятием «Академфарм», является аналогом оригинального лекарственного средства Атаканд. Кандесартан-НАН выпускается Государственным предприятием «Академфарм» по стандартам GMP из высококачественной европейской субстанции (Pliva Croatia Ltd., Республика Хорватия).

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noj gipertenzii. Nacional'nye rekomendacii. Minsk, 2010. [Diagnosis, treatment and prevention of hypertension. The national recommendations.. Minsk, 2010] (electronic resource). Available at: <http://www.cardio.by/files/rekomend/nrag.pdf>.
2. Rekomendacii po lecheniyu arterial'noj gipertonii. ESH/ESC 2013. Rabochaya gruppa po lecheniyu arterial'noj gipertonii Evropejskogo Obshhestva Gipertonii (European society of hypertension, ESH) i Evropejskogo Obshhestva Kardiologov (European society of Cardiology, ESC) [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). (2013) *European Heart Journal*, doi: 10.1093/eurheartj/ehs151. *Journal of hypertension*, vol. 31, no 7, pp. 1281–1357. Перевод опубликован в: *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* (2014), vol. 1, no 105, pp. 7–94.
3. Chukaeva I., Solov'eva M., Litvinova S. (2013) Mesto blokatorov receptorov angiotenzina v lechenii arterial'noj gipertenzii soglasno poslednim rekomendaciyam (2013 g.) Evropejskogo obshhestva po gipertonii (ESH) i Evropejskogo obshhestva kardiologov (ESC) po lecheniyu arterial'noj gipertenzii. *Sistemnye gipertenzii*, vol. 4, pp. 27–30.
  4. Kario K., Ishikawa J., Pickering T.J. (2006) Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res.*, vol. 29, no 8, pp. 581–587.
  5. Zeeshan K., Wilcox C.S. (2011) An overview of candesartan in clinical practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, vol. 9, no 8, pp. 975–982.
  6. Lacourcière Y., Asmar R. (1999) A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. *Am J Hypertens.*, vol. 12, no 12, pt 1–2, pp. 1181–1187.
  7. Meredith P. (2010) Comparative ARB pharmacology. *Br J Cardiol.*, vol. 17, pp. 3–5.
  8. Minatoguchi S., Aoyama T., Kawai N. (2013) Sravnitel'nyj analiz vliyaniya kandesartana i amlodipina na utrennyuyu chastotu serdechnyh sokrashhenij, a takzhe izuchenie e'ffektivnosti perehoda ot valsartana, losartana, telmisartana i olmesartana k kandesartanu [Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning]. *Arterial'naya gipertenziya* (electronic journal), vol. 1, no 27. Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35247>.
  9. Ong K.T., Delorme S., Pannier B. (2011) Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens.*, vol. 29, pp. 1034–1042.
  10. Papademetriou V., Farsang C., Elmfeldt D. (2004) 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). *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 44, no 6, pp. 1175–1180.
  11. Reboldi G., Angeli F., Cavallini C. (2008) Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *Hypertens.*, vol. 26, pp. 1282–1289.
  12. Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H. (2003) Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*, vol. 107, pp. 2864–2869.
  13. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. (2005) MOsEs study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOsEs). *Stroke*, vol. 36, pp. 1218–1226.
  14. Svanström H., Pasternak B., Hviid A. (2012) Association of Candesartan vs Losartan With All-Cause Mortality in Patients With Heart Failure. *JAMA*, vol. 307, no 14, pp. 1506–1512.
  15. Trenkwalder P. (2006) The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)-recent analyses. *J Hypertens Suppl.*, vol. 24, no 1, pp. 107–114.
  16. Van Liefde I., Vauquelin G. (2009) Sartan – AT receptor interactions: evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Molecular and Cellular Endocrinology, Elsevier*, vol. 302, no 2, p. 237.
  17. Weisser B., Gerwe M., Braun M. (2005) Investigations of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence of therapy-free intervals. *Arzneimittelforschung*, vol. 55, no 9, pp. 505–513.
  18. Zheng Z., Shi H., Jia J. (2011) A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, vol. 12, no 3, pp. 365–374.

---

Поступила / Received: 15.04.2016

Контакты / Contacts: [production@academpharm.by](mailto:production@academpharm.by)