

6. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S et al. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol* 2012; 35 (7): 416–23

7. Borghi C, Ambrosioni E, Omboni S et al. Zofenopril and ramipril and acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE-4 study. *J Hypertens* 2013; 31 (6): 1256–64.

8. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J* 2007; 153 (3): 445.e7–14.

9. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press (Suppl)* 2007; 2: 7–12.

10. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press (Suppl)* 2007; 2: 19–24.

11. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press (Suppl)* 2007; 2: 25–30.

12. Malacco E, Castiglioni G, Corradi L et al. Dose-Response Relationship of Zofenopril in Essential Hypertension: A 24-Hour Blood Pressure-Monitoring Study. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (1): 9–15.

13. Borghi C, Cosentino ER, Rinaldi ER, Cicero AF. Effect of zofenopril and ramipril on cardiovascular mortality in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2013; 112 (1): 90–3.

14. Malacco E, Omboni S. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrome. *Adv Ther* 2007; 24 (5): 1006–15.

15. Agabiti-Rosei E, Manolis A, Zava D, Omboni S. Zofenopril Plus Hydrochlorothiazide and Irbesartan Plus Hydrochlorothiazide in Previously Treated and Uncontrolled Diabetic and Non-diabetic Essential Hypertensive Patients. *Adv Ther* 2014; 31 (2): 217–33.

Статья не спонсируется компанией «Берлин-Хеми».

## Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии

О.Д.Остроумова<sup>1,2</sup>, О.В.Бондарец<sup>2</sup>, Т.Ф.Гусева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

<sup>2</sup>Кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

### Резюме

В статье рассмотрены особенности фармакокинетики блокаторов рецепторов ангиотензина II. Приведены данные об отличительных особенностях фармакокинетики и фармакодинамики кандесартана. Показана клиническая эффективность кандесартана в лечении артериальной гипертензии и снижении риска ее осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, кандесартан, суточное мониторирование артериального давления.

### The benefits of candesartan usage in the treatment of arterial hypertension

O.D.Ostroumova, O.V.Bondarets, T.F.Guseva

### Summary

The article deals with the characteristics of angiotensin-II receptor antagonist pharmacokinetics. We have shown the differential characteristic of pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan. The results demonstrate the clinical efficacy of candesartan in treatment of arterial hypertension (AH) and in reducing the risk of complications.

**Key words:** arterial hypertension, candesartan, 24-hour blood pressure monitoring.

### Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: oostroumova.olga@mail.ru

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доцент каф. факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Кандесартан (Атаканд, «АстраЗенека») является представителем класса блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [1].

### Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты [1]

Ангиотензин II (АТ II) осуществляет свое воздействие через специальные рецепторы, расположенные, в частности, в стенке сосудов, в нервных окончаниях и т.д. Выделяют ангиотензиновые рецепторы 1-го (АТ<sub>1</sub>-рецепторы) и 2-го типов (АТ<sub>2</sub>-рецепторы). Физиологические эффекты АТ II, реализующиеся на уровне АТ<sub>1</sub>-рецепторов, вызывают вазоконстрикцию и повышение артериального давления (АД), реабсорбцию натрия в почечных канальцах и в кишечнике, высвобождение альдостерона, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, активацию симпатoadренальной системы (центральная – на пресинаптическом уровне и периферическая – в надпочечниках), повышение чувствительности барорецепторов, задержку воды в организме, высвобождение ренина и др. Все эти эффекты АТ II вовлечены в регуляцию АД, а также в поддержание его на высоком уровне при артериальной гипертензии (АГ). Избирательная блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторов позволяет не только устранять патологически возросший тонус сосудистой стенки при АГ и предупреждать патологическое ремоделирование сосудистой стен-

ки и миокарда, но и обеспечивать регресс гипертрофии миокарда и улучшение диастолической функции миокарда (процессы расслабления сердца). Роль АТ<sub>2</sub>-рецепторов у человека пока до конца не установлена. АТ<sub>2</sub>-рецепторы представлены в тканях мозга, миокарде, мозговом слое надпочечников, почках, матке и яичниках. АТ<sub>2</sub>-рецепторы вовлечены в развитие вазодилатирующего эффекта, в ингибирование клеточного роста, в процесс регуляции апоптоза и некоторые другие процессы [1].

### Классификация антагонистов АТ-рецепторов

В клинической практике используют лишь селективные блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов. Они являются высокоселективными непептидными соединениями, избирательно блокирующими АТ<sub>1</sub>-рецепторы. По химической структуре БРА можно разделить на следующие основные группы:

1. Бифениловые производные тетразола (например, лозартан, ирбесартан, кандесартан).
2. Небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан).
3. Небифениловые тетразолы (телмисартан).
4. Негетероциклические соединения (валсартан).

### Фармакокинетика [1]

По фармакокинетическим свойствам БРА делятся на 2 группы – активные лекарственные вещества и пролекарст-

**Фармакокинетика антагонистов АТ-рецепторов**

Вещество	Эпросартан	Лозартан	Валсартан	Ирбесартан	Кандесартан	Телмисартан
Пролекарство (активный метаболит)	Нет	Да (14%)	Нет	Нет	Да	Нет
Селективность, нМ	1,5	3,7	2,4	1,2–4,1	0,7–7,4	1,2
Блокада рецепторов	Конкурентная	Конкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная
Биодоступность, %	13	33	25	60–80	42	43
Воздействие пищи	Нет	Минимальное	До 40–50%	Нет	Нет	Нет
Максимальная концентрация, ч	1–2	1/3–4	1–2	2	3–4	1–5
Период полувыведения, ч	5–9	6–9	6–7	11–15	9–29	9–17
Связывание с белками, %	98	98,7–99,8	95	90	99,8	99
Объем распределения, л	13	34/12	16–17	53–93	9,1	500
Взаимодействие с цитохромом Р-450	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет
Выведение, % (печень/почки)	61/37	50/43	70/30	80/20	67/33	98/2
Среднетерапевтическая доза, мг	600–800	50–100	80–160	150–300	8–16	40–80

ва (см. таблицу). БРА можно классифицировать и в зависимости от наличия у них активных метаболитов. БРА и их активные метаболиты также различаются в зависимости от характера взаимодействия с АТ<sub>1</sub>-рецепторами. Так, лозартан, эпросартан обратимо связываются с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, т.е. являются конкурентными БРА. Валсартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, активный метаболит лозартана EXP-3174 действуют как неконкурентные блокаторы. Особенности фармакокинетики БРА представлены в таблице.

**Показания к применению [1, 2]**

Показанием для назначения препаратов данного класса является АГ. Кроме того, кандесартан и некоторые другие БРА применяют для лечения сердечной недостаточности, особенно показаны при сочетании АГ с диабетической нефропатией (сахарный диабет – СД типа 2), протеинурией, гипертрофией миокарда левого желудочка [2].

**Побочные эффекты и противопоказания к назначению**

Отличительной особенностью БРА является крайне низкая частота побочных эффектов, сопоставимая с плацебо, что отличает их от гипотензивных препаратов других групп. Все нижеперечисленные побочные эффекты встречаются в единичных случаях.

- Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатические реакции, сердцебиения.
- Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, диспепсия, тошнота.
- Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружения, астения, депрессии, судороги.
- Со стороны крови: нейтропения, снижение гемоглобина и гематокрита.
- Со стороны органов дыхания: фарингит, бронхит.
- Аллергические проявления: ангионевротический отек, крапивница, кожный зуд.
- Со стороны костно-мышечной системы: миалгии, боли в спине, артралгии.

Также отмечены гиперкалиемия, повышение аланинаминотрансферазы (редко). Поскольку эти препараты блокируют АТ-рецептор, а не ангиотензинпревращающий фермент, они не влияют на обмен брадикинина и никогда не вызывают кашель.

БРА противопоказаны при беременности, гиперкалиемии, индивидуальной непереносимости препаратов данной группы. Телмисартан также противопоказан больным с обструкцией желчевыводящих путей.

**Контроль лабораторных показателей [1].** До начала терапии БРА и систематически во время лечения необходимо контролировать содержания электролитов, мочевины и креатинина.

**Взаимодействие [1]**

Не отмечено взаимодействия препаратов этой группы с индометацином, варфарином, фуросемидом, дигоксином (кроме ирбесартана), атенололом, гидрохлоротиазидом, амлодипином, пероральными сахароснижающими препаратами, циметидином, ранитидином, кетоконазолом, флуконазолом. Возможно усиление антигипертензивного эффекта БРА при одновременном назначении с другими антигипертензивными препаратами. При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия может произойти увеличение концентрации калия в плазме крови.

Отличительной особенностью кандесартана является тот факт, что он очень прочно, необратимо связывается с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, показатели диссоциации (период полувыведения) с человеческими АТ<sub>1</sub>-рецепторами у кандесартана очень высоки и намного превосходят таковые значения у ряда других БРА и их активных метаболитов [3]. Эта особенность обеспечивает кандесартану сильный и пролонгированный антигипертензивный эффект, что выделяет его среди БРА. Данный факт крайне важен в лечении АГ, поскольку, согласно современным рекомендациям, главной задачей в лечении АГ является достижение целевого АД [2, 4].

**Антигипертензивная эффективность: данные исследований**

Антигипертензивная эффективность (АГЭ) кандесартана оценена в 14 плацебо-контролируемых исследованиях, продолжительность которых составила от 4 до 12 нед [5, 6]. 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, в общей сложности в исследованиях приняли участие 2350 больных АГ, рандомизированных в группу приема одной из указанных доз кандесартана, и 1027 – 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 нед от начала лечения, а в полном объеме его реализация наступила через 4 нед. Антигипертензивный эффект был аналогичен у мужчин и женщин, а также у больных старше и моложе 65 лет. Кандесартан был эффективен в снижении АД независимо от расы и этнической принадлежности [5, 6]. Имеется исследование, где оценивали эффективность высоких доз (32 мг/сут) кандесартана у 253 больных с АГ 2-й степени в монотерапии и в комбинации с диуретиком. На фоне монотерапии кандесартаном в дозе 32 мг нормализация АД отмечена у 53,2% больных [7]. При этом установлена хорошая переносимость такой дозы препарата. В долгосрочных исследованиях в течение до одного года АГЭ кандесартана была стабильной и феномен отмены не наблюдался [5, 6].

Имеются исследования, где АГЭ кандесартана сравнивали с таковой у препаратов других групп. Так, в сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании проводили оценку эффективности и переносимости терапии кандесартаном в дозах 8–16 мг и амлодипином в дозах 5–10 мг у 540 пациентов с АГ 1–2-й степени, период наблюдения составил 12 нед [8]. Препараты показали сопоставимую эффективность, однако в группе амлодипина отмечалось статистически значимое большее количество побочных эффектов и достоверно больше пациентов должны были отменить терапию из-за развития побочных эффектов (6%) по сравнению с пациентами на терапии Атакандом (1%) [8]. В другом исследовании сравнивали гипотензивный эффект кандесартана в дозе 8–16 мг/сут, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла в дозе 10–20 мг/сут и диуретика гидрохлоротиазида в дозе 12,5–25 мг/сут у 429 больных с АГ 1–2-й степени, период наблюдения также составил 12 нед [9]. Кандесартан превзошел препараты сравнения в плане снижения как систолического АД (САД), так и ДАД.

Имеется большое количество данных, которые свидетельствуют о большей АГЭ кандесартана по сравнению с другими БРА. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CANDLE [10] сравнили эффективность и переносимость кандесартана и лозартана. В это исследование включены 334 больных АГ с ДАД 95–114 мм рт. ст. В течение 8 нед больные получали кандесартан 8–16 мг/сут, лозартан 50 мг/сут или плацебо. При сравнении препаратов в среднетерапевтических дозах (16 мг/сут для кандесартана и 50 мг/сут для лозартана) кандесартан по АГЭ достоверно превосходил лозартан (различия 3,7 мм рт. ст.,  $p < 0,013$ ). Доля больных, у которых ДАД нормализовалось или снизилось, по крайней мере, на 10 мм рт. ст., в группе кандесартана была выше (64%), чем в группе лозартана (54%). В среднем 1,9% пациентов в группе кандесартана и 6,5% пациентов в группе лозартана прекратили терапию из-за развития побочных эффектов или отсутствия терапевтического эффекта. Следовательно, кандесартан показал преимущества перед лозартаном не только в эффективном и длительном контроле АД, но и лучшей ответной реакции и переносимости у пациентов с АГ [10].

В 2011 г. опубликованы результаты метаанализа, в котором сравнивали АГЭ кандесартана и лозартана по данным ряда исследований [11]. В этот метаанализ были включены 12 рандомизированных клинических исследований с участием 3644 пациентов. При сравнении эффективности кандесартана и лозартана в снижении САД и ДАД в конце периода наблюдения кандесартан превосходил лозартан в среднем на 2,97 (95% доверительный интервал – ДИ 1,18–4,77;  $p < 0,001$ ) и 1,76 мм рт. ст. (95% ДИ 0,96–2,57;  $p < 0,001$ ) соответственно. Частота положительного ответа на лечение и достижения эффективного контроля при лечении кандесартаном была больше в сравнении с лозартаном: коэффициент относительного риска – 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 частота по-

бочных эффектов для обоих препаратов не различалась. Однако частота серьезных нежелательных явлений при лечении кандесартаном была ниже, чем при терапии лозартаном: коэффициент относительного риска – 0,48 (95% ДИ 0,25–0,92;  $p = 0,03$ ). Авторы сделали вывод о том, что кандесартан превосходит лозартан в снижении АД, кроме того, кандесартан вызывает меньше серьезных побочных эффектов, чем лозартан.

В двух исследованиях CLAIM I и II [12, 13] сравнивали эффективность кандесартана и лозартана в лечении АГ. В них в общей сложности приняли участие 1263 больных, которые получали либо кандесартан в дозе 32 мг/сут, либо лозартан в дозе 100 мг/сут. На фоне лечения кандесартаном выявлено более выраженное снижение САД и ДАД (2–3 мм рт. ст.), эти различия были статистически достоверными. Большая АГЭ кандесартана, по мнению авторов, может быть обусловлена его фармакокинетическими особенностями.

Еще в одном многоцентровом исследовании сравнивали эффективность различных препаратов из группы БРА [14]. В начале исследования больные получали лечение среднетерапевтическими дозами лозартана, валсартана, телмисартана и олмесартана, а затем проводилась замена на кандесартан в дозе 8 мг/сут. После смены терапии отмечено дополнительное снижение офисного АД на 13,1 и 6,2 мм рт. ст. соответственно для САД и ДАД, нормализация офисного АД достигнута у 62% больных [14].

Таким образом, по результатам многих исследований и метаанализа (2011 г.) кандесартан превосходит лозартан по АГЭ. Как уже было отмечено выше, различные представители класса БРА имеют разное сродство к  $AT_1$ -рецепторам, что может приводить к отличиям в их конечных клинических эффектах.

Важным преимуществом кандесартана в лечении АГ является сверхдлительность действия – более 24 ч, что обусловлено его фармакокинетическими особенностями (см. выше). В клинической практике данное преимущество проявляется в большей эффективности кандесартана в снижении АД в ранние утренние часы.

Установлено, что сердечно-сосудистые осложнения АГ наиболее часто возникают в утренние часы [15]. Избыточный утренний подъем АД является независимым фактором, который влияет на развитие поражения органов-мишеней, а также на возникновение осложнений АГ [15, 16]. Так, например, частота мозговых сосудистых катастроф выше у пациентов с утренним подъемом АД [17]. Установлено, что утреннее повышение САД на 10 мм рт. ст. увеличивает риск возникновения инсульта на 25% [17].

Японские ученые наблюдали за 519 больными АГ (в среднем 41 мес) после проведения 24-часового амбулаторного мониторинга АД (1992–1998 гг.) [18]. Средний возраст обследованных составил 72 года. Утренний подъем АД рассчитывался как среднее САД в первые 2 ч после пробуждения минус среднее САД за час, в который регистрировался минимальный уровень АД. В группу лиц с избыточным утренним подъемом АД вошли 53 больных с максимальными значениями показателя – более 55 мм рт. ст. Распространенность множественных «немых» инфарктов головного мозга, по данным исходного МРТ-исследования головного мозга, составила 57% в группе больных с избыточным утренним подъемом АД и 33% в группе без избыточного утреннего подъема АД ( $p < 0,001$ ). Частота инсульта за период наблюдения составила соответственно 19% и 7,2% ( $p = 0,004$ ). Различия оставались статистически значимыми после поправки на возраст и уровень САД за 24 ч.

Известно, что контроль АД в утренние часы может дать дополнительные преимущества в лечении больных АГ: снизить дополнительный риск развития коронарных и сердечно-сосудистых осложнений [19]. Важно подчеркнуть, что чем больше продолжительность действия антигипертензивного препарата, тем лучше будет контролироваться уровень АД в утренние часы.

Влияние кандесартана на утренние подъемы АД изучали в открытом исследовании, в котором препарат назначали больным, имеющим нормальное значение АД в течение дня, но повышенное (более 135/85 мм рт. ст.) – в утреннее время [20]. Если пациенты не получали ранее антигипертензивной терапии, им назначали кандесартан или амлодипин. При лечении БРА терапию меняли на кандесартан. По результатам исследования выявлено, что кандесартан лучше, чем амлодипин и другие БРА, предотвращает утренние подъемы АД [20].

В описанном выше исследовании [14] пациентов переводили на кандесартан с терапии другими БРА (лозартан, валсартан, телмисартан, олмесартан) и это привело к дополнительному снижению АД в ранние утренние часы на 10,1 мм рт. ст. для САД и на 4,4 мм рт. ст. для ДАД. При этом у 42% больных на фоне терапии кандесартаном была достигнута нормализация утреннего АД [14].

Сверхдлительность антигипертензивного действия кандесартана важна также и в случае вольного или невольного пропуска приема очередной дозы препарата. В такой клинической ситуации терапия кандесартаном позволит сохранить нормальный уровень АД. Так, в исследовании, в котором приняло участие 312 больных АГ, изучена длительность антигипертензивного действия кандесартана в дозе 8 и 16 мг/сут в монотерапии и в комбинации с диуретиком гидрохлоротиазидом (в дозе 12,5 мг) [21]. Исследование остаточного действия проводилось на фоне 48-часового пропуска приема медикамента. Такой длительный перерыв в приеме лекарства, по данным суточного мониторирования АД, не сопровождался значимым повышением АД.

Все имеющиеся преимущества кандесартана в коррекции АД на протяжении суток и более обеспечивают данному препарату потенциальную эффективность в снижении риска развития осложнений, прежде всего инсультов, что было наглядно продемонстрировано в исследовании SCOPE [22], проспективном рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании эффективности применения кандесартана у пациентов старшей возрастной группы (70–89 лет) с АГ (исходное АД 160–179/90–99 мм рт. ст.). В данном исследовании приняли участие 4937 больных в 12 странах мира, срок наблюдения составлял 3–5 лет. Разница в уровне достигнутого АД между группами составляла 3,2/1,6 мм рт. ст. ( $p < 0,001$  для обоих значений). При терапии кандесартаном по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное (на 28%) снижение частоты нефатальных инсультов ( $p = 0,041$ ). Кроме того, отмечена тенденция к снижению частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 11% ( $p = 0,19$ ) и новых случаев СД на 20%. К сожалению, авторы исследования исходно спланировали его таким образом, что подавляющее большинство больных в контрольной группе (84%) принимали другие антигипертензивные препараты. Таким образом, эффективность кандесартана следует сравнивать не с плацебо, а преимущественно с другой терапией. В исследовании SCOPE кандесартан показал сходную эффективность по влиянию на риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. При лечении кандесартаном достоверно реже возникала необходимость в отмене препарата в связи с появлением побочных эффектов или с плохой переносимостью. Анализ подгруппы больных, которые не принимали дополнительно других антигипертензивных препаратов (только кандесартан по сравнению с плацебо), показал уменьшение частоты возникновения основных сердечно-сосудистых осложнений на 32% ( $p = 0,01$ ).

## Заключение

Таким образом, БРА кандесартан имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики, которые, по всей видимости, определяют его отличную от других препаратов этой группы АГЭ. Кандесартан обладает хорошим дозозависимым и длительным антигипертензивным эффектом, который во многом обеспечивает способность кандесартана снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

## Литература

1. Клиническая фармакология. Под ред. акад. РАН, проф. В.Г. Кукуеса. Изд. 4-е. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–6.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, 4 редакция. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
3. Vanderheyden et al. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1057–65.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2013; 31 (7): 1281–357.
5. Кобалава ЖД, Склизкова ЛА, Тараната Н.П. Обоснование, опыт и перспективы применения кандесартана цилексетила. *Клиническая фармакология и терапия*. 2001; 1: 92–6.
6. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–87.
7. Lee HY, Hong BK, Chung WJ et al. Phase IV, 8-week, multicenter, randomized, active treatment-controlled, parallel group, efficacy, and tolerability study of high-dose candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. *Clin Ther* 2011; 33 (8): 1043–56.
8. Imbs JL, Nisse-Durgeat S. French Collaborative Candesartan Study Group. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil vs. amlodipine as assessed by home blood pressure in hypertensive patients. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 78–84.
9. Malmqvist K. *Am J Med* 2000; 13: 504–5.
10. Gradman AH, Lewin A, Bowling BT et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with systemic hypertension. Candesartan versus Losartan Efficacy Comparison (CANDLE) Study Group. *Heart Dis* 1999; 1: 52–7.
11. 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.
12. Bakris G, Gradman A, Reif M et al. and the CLAIM Study Investigators. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 16–21.
13. Vidi DG, White WB, Ridley E et al. and the CLAIM Study investigators. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 475–80.
14. 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.
15. Elliott HL. 24-hour control of cardiovascular disease. London: Science Press, 1995; p. 48.
16. Hansson L, Hedner T. *Hypertension Manual* 2000. – layout Boblin Production AB, 2000.
17. Kario K. Early morning risk management in hypertension. London: Science press, 2004; p. 3–11.
18. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107 (10): 1401–6.
19. Sakima A, Takishita S. Therapeutic strategy for morning blood pressure elevation in elderly hypertensives. *Nihon Rinsbo* 2005; 6: 1086–90.
20. 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.
21. 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.
22. 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 randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.

— \* —