Штонда М.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Shtonda M.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Артериальная гипертензия у пожилых: современные подходы в лечении^{*}

Arterial Hypertension in the Elderly:
Modern Approaches in Treatment

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из значимых проблем современной медицины. С возрастом наблюдается прогрессирующий рост распространенности АГ. Основой рациональной антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД. Достижение целевого АД ведет к значимому уменьшению риска смерти, а также инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности, поражения почек, деменции. Современным базовым принципом лечения взрослых пациентов с АГ является ориентация на биологический возраст, а не на хронологический (паспортный). Применение иАПФ или БРА в сочетании с небольшими дозами диуретиков или дигидропиридиновыми антагонистами кальция высокоэффективно у пациентов пожилого возраста. При этом лучшая переносимость БРА и меньшая вероятность развития гипотензии делают применение БРА несколько более предпочтительным в данной группе пациентов. Одним из представителей БРА является кандесартан. Эффективность и безопасность этого препарата у пациентов, в том числе пожилого возраста, с различной сердечно-сосудистой патологией изучены в многочисленных исследованиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые, антигипертензивная терапия, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), кандесартан.

Abstract

The aim of work is to study the possibilities of retrograde cardioplegia in correction of valve disease. Arterial hypertension (AH) is one of the significant problems of modern medicine. With age, there is a progressive increase in the prevalence of hypertension. The basis of rational antihypertensive therapy is the achievement of target blood pressure levels. Achieving the target blood pressure leads to a significant decrease in the risk of death, as well as myocardial infarction, cerebral stroke, heart failure, kidney damage, and dementia. The modern basic principle of treatment of adult patients with hypertension is to focus on biological age, rather than chronological one (passport age).

^{*} На правах рекламы.

The use of an ACE inhibitor or ARB in combination with small doses of diuretics or dihydropyridine calcium antagonists is highly effective in elderly patients. At the same time, better tolerability of ARBs and lower likelihood of development of hypotension make the use of ARBs more preferable in this group of patients. One of the representatives of the ARB is candesartan. The efficacy and safety of this drug in patients, including the elderly, with various cardiovascular pathologies have been studied in numerous researches.

Keywords: arterial hypertension, elderly, antihypertensive therapy, angiotensin II receptor blockers (ARBs), candesartan.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из значимых проблем современной медицины, что обусловлено как высокой распространенностью заболевания, так и негативным влиянием на продолжительность и качество жизни пациента. С возрастом наблюдается прогрессирующий рост распространенности АГ. Среди подростков и лиц моложе 30 лет АГ чаще встречается у мужчин, тогда как по мере старения увеличивается распространенность заболевания среди женщин. Распространенность АГ у пожилых как минимум в два раза выше, чем у лиц в возрасте от 40 до 59 лет, и выявляется у двух третей популяции старше 60 лет и у трех четвертей популяции старше 75 лет [1, 2].

АГ в старших возрастных группах может встречаться в виде двух форм – систоло-диастолической АГ (СДАГ), характеризующейся повышением как САД (140 мм рт. ст. и выше), так и ДАД (90 мм рт. ст. и выше), и изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ), когда повышается САД и, наоборот, снижается ДАД и увеличивается пульсовое артериальное давление. Одной из причин выделения этого варианта заболевания в качестве самостоятельной формы АГ явился высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3].

У пожилых лиц, так же как и в общей популяции пациентов с АГ, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) играет роль независимого фактора риска, что также отчасти связано с высоким пульсовым АД и его негативным воздействием на миокард. У пожилых пациентов с АГ, как правило, отмечается поражение органов-мишеней в виде нарушений функции почек, немых инфарктов миокарда, транзиторных ишемических атак, болезней периферических артерий, ретинопатии. Так, по данным Фрамингемского исследования, как минимум 60% пожилых мужчин и 50% женщин имеет по крайней мере одно из вышеперечисленных состояний. Кроме этого, АГ сама по себе может приводить к энцефалопатии и сердечной недостаточности. Ее влияние на ускорение развития атеросклероза носит комплексный характер, включая нарушение липидного обмена, инсулинорезистентность, тромбогенез, дисфункцию эндотелия и другие факторы.

В настоящее время доказано, что антигипертензивная терапия способна предотвратить ССО и смертность от них не только у молодых пациентов, но и у пациентов в возрасте 60 лет и старше.

Основой рациональной антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД, что приводит к значимому уменьшению риска смерти, а также инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности, поражения почек, деменции.

Современные подходы к лечению АГ у пожилых пациентов изложены в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC/ESH, 2018), Международного общества по АГ (ISH, 2020), клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО, 2020) [4–6].

В терапии АГ могут использоваться 5 основных классов антигипертензивных препаратов: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)), антагонисты кальция (АК), диуретики (тиазидные, тиазидоподобные), бета-адреноблокаторы (БАБ).

Базовым принципом лечения взрослых пациентов с АГ является ориентация на биологический возраст, а не на хронологический (паспортный). Пороговыми уровнями АД для начала антигипертензивной терапии у лиц пожилого возраста установлены: у пациентов 65–79 лет – САД ≥ 140 мм рт. ст., у пациентов старше 80 лет – САД ≥ 160 мм рт. ст.

Основой терапии пациентов с АГ 1-й ст. (140–159/90–99 мм рт. ст.) является коррекция образа жизни: отказ от курения, снижение избыточной массы тела, уменьшение потребления поваренной соли, ограничение потребления алкоголя, увеличение физической активности, снижение потребления животных жиров и трансжиров, увеличение потребления овощей и фруктов. Фармакотерапия проводится у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и наличием постоянно высокого АД через 3–6 месяцев после периода изменения образа жизни. При АГ 2-й ст. ($\geq 160/100$ мм рт. ст.) фармакотерапию следует начать немедленно, параллельно с мероприятиями по коррекции образа жизни.

Пациентам 65 лет и старше без старческой астении рекомендуется снижать САД до целевых значений 130–139 мм рт. ст., ДАД – до 70–79 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости.

Однако следует отметить, что в исследованиях последних лет продемонстрировано, что у пациентов с АГ интенсивное лечение с целевым значением САД менее 120 мм рт. ст. (SPRINT), в том числе пожилых пациентов с целевым САД от 110 до менее 130 мм рт. ст. (STEP), может иметь преимущества и приводить к снижению риска развития ССО по сравнению со стандартной антигипертензивной терапией (АГТ) [7, 8].

Пациентам пожилого и старческого возраста до назначения и в процессе приема АГТ необходимо проводить тщательный мониторинг функции почек для выявления ее возможного ухудшения вследствие АД-обусловленного снижения почечной перфузии. Для лечения АГ пациентам в возрасте 65 лет и старше рекомендуется назначение терапии с использованием любого из основных классов антигипертензивных препаратов. Лечение пациентов с ИСАГ проводят в соответствии с общим алгоритмом АГТ, при этом необходимо ориентироваться на уровень САД, а нормальное значение ДАД не должно препятствовать назначению оптимального лечения для достижения целевого САД.

В последних клинических рекомендациях ISH, 2020 определены следующие шаги в лечении АГ:

- шаг 1 – двойная комбинация низких доз препаратов иАПФ или БРА + дигидропиридиновый АК;
- шаг 2 – увеличение двойной комбинации до полных доз;

- шаг 3 (тройная комбинация) – добавление тиазидного/тиазидоподобного диуретика;
- шаг 4 (резистентная гипертензия) – тройная комбинация плюс спиронолактон или амилорид, доксазозин, эплеренон, клонидин или БАБ.

Пациенты старше 65 лет должны получать антигипертензивную терапию в соответствии с общим алгоритмом. Т. е. всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД менее 150/90 мм рт. ст., пациентов в возрасте 80 лет и старше, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, предпочтительно фиксированная, для увеличения приверженности терапии.

При отсутствии дополнительных показаний в лечении пациентов старше 65 лет следует избегать назначения петлевых диуретиков и альфа-адреноблокаторов, так как они увеличивают риск падений. Не рекомендуется отмена медикаментозной АГТ на основании возраста, даже при достижении 80 лет, при условии, что лечение хорошо переносится.

При назначении лекарственных средств пожилым пациентам с АГ следует соблюдать следующие правила:

- лечение должно начинаться с малых доз, которые постепенно при необходимости можно повышать («Начни с малого, иди медленно» – Start low, go slow);
- предпочтителен выбор препаратов с суточной продолжительностью действия;
- снижать АД в начале лечения нужно только постепенно, не более чем на 30% от исходного уровня, чтобы не вызвать или не усугубить мозговую и почечную недостаточность;
- необходим простой режим приема препаратов, индивидуальный подбор с учетом полиморбидности;
- обязательно контролировать АД в положении стоя и после еды;
- регулярно контролировать функцию почек, электролитный и углеводный обмен.

Необходимость комбинированной терапии у большинства пожилых пациентов с АГ прописана во всех современных рекомендациях, что делает вопрос о препаратах выбора (или первой линии) не столь важным. Применение иАПФ или БРА в сочетании с небольшими дозами диуретиков или дигидропиридиновыми АК высокоэффективно у пациентов пожилого и старческого возраста. При этом лучшая переносимость БРА и меньшая вероятность развития гипотензии делают применение БРА несколько более предпочтительным в данной группе пациентов, чем назначение иАПФ.

В условиях пандемии COVID-19 следует коснуться и вопросов лечения пациентов с АГ препаратами группы блокаторов РААС. Механизм заражения заключается в связывании SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) и интернализации комплекса клеткой-хозяином. Известно, что препараты иАПФ и БРА повышают экспрессию АПФ2 в организме и рекомендованы для лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе и АГ. Согласно имеющимся клиническим данным, 15–30% пациентов с COVID-19 страдают АГ. Результаты современных клинических исследований и рекомендации

международных медицинских обществ дают основание считать, что лечение блокаторами РААС пациентов с COVID-19 необходимо продолжить, поскольку данные препараты снижают уровень повреждения легочной ткани, а также риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений [9, 10].

Большинству пожилых пациентов для успешного контроля уровня АД требуется два препарата и более. Идеальным лечением для пожилого пациента является простое, хорошо переносимое лечение с отсутствием отрицательных метаболических эффектов.

БРА – современный класс антигипертензивных препаратов. Первые представители класса БРА были синтезированы в начале 90-х гг. XX века и к настоящему времени заняли прочные позиции в рекомендациях по лечению АГ. Углубление знаний об участии основного звена формирования АГ – РААС в исследованиях, выполненных с участием БРА, показало их многогранность и возможность дополнительного положительного действия при различных патологических состояниях. Класс-эффектом для всех представителей БРА может являться не только выраженный антигипертензивный эффект, но и влияние на замедление прогрессирования поражения органов-мишеней. Кроме того, БРА лидируют среди других классов антигипертензивных препаратов по способности уменьшать риск развития новых случаев СД, превосходя даже иАПФ. БРА способны предупреждать развитие и замедлять прогрессирование диабетической нефропатии, уменьшать степень микроальбуминурии и протеинурии [11].

По мнению ряда авторов, церебропротективные эффекты БРА определяются не только их влиянием на АД, но и прямым воздействием на рецепторы AT1 нейронов и эндотелия артерий мозга, вследствие чего препараты могут быть рекомендованы пациентам с высоким риском развития церебральных сосудистых осложнений, а также при нейродегенеративных заболеваниях и травматических расстройствах головного мозга [12, 13].

Анализ результатов клинических исследований БРА показал, что не все положительные терапевтические эффекты препаратов связаны с интенсивностью снижения АД. Это наблюдение способствовало поиску дополнительных свойств БРА и оценке их вклада в общий терапевтический эффект препаратов этой группы [14]. Во многих клинических исследованиях доказана польза БРА в качестве препаратов для лечения АГ на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, в разных клинических ситуациях. Согласно последним международным рекомендациям, БРА предпочтительны у пациентов с АГ и микроальбуминурией, почечной дисфункцией и хроническим заболеванием почек (ХБП), метаболическим синдромом и СД, атеросклерозом, стабильной стенокардией и перенесенным инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью [15].

Если суммировать потенциальные преимущества БРА у пожилых, то к ним можно отнести: идеальный профиль переносимости, однократный прием, снижение вариабельности АД и риска ортостатических реакций, снижение риска эффекта пропуска дозы, органопротективный эффект, особенно снижение риска развития инсульта и когнитивных

нарушений, а также оптимальное сочетание с тиазидными/тиазидоподобными диуретиками и АК при комбинированной терапии.

Одним из представителей группы БРА является кандесартан. Эффективность и безопасность этого препарата у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией изучены в многочисленных исследованиях, как рандомизированных контролируемых, так и наблюдательных.

Высокая антигипертензивная эффективность кандесартана, по всей вероятности, связана с особенностями связывания с рецепторами ангиотензина II. Кандесартан имеет самое высокое сродство к AT1-рецепторам среди доступных БРА. Избыток ангиотензина II не может вытеснить кандесартан из связи с AT1-рецепторами. Это дает основание предполагать, что кандесартан вызывает необратимую (непреодолимую) блокаду AT1-рецепторов. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами способствует его накоплению в среде и повторному связыванию с AT1-рецепторами. Исследования в условиях *in vitro* показали, что сродство кандесартана к рецептору в 80 раз выше, чем у лозартана, и в 10 раз выше, чем у активного метаболита лозартана EXP 3174. Плотное и длительное связывание кандесартана с AT1-рецептором обеспечивает высокоэффективную защиту от неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов ангиотензина II, даже при его высоких концентрациях в крови или в том случае, когда пациент пропустил прием лекарственного средства [16, 17].

Помимо мощности снижения АД в исследованиях кандесартана было отмечено еще несколько важных особенностей его гипотензивного действия. Длительность периода полувыведения кандесартана позволяет ему эффективно снижать ночное АД, которое более точно отражает степень сердечно-сосудистого риска, чем дневное. В открытом неконтролируемом исследовании J-TOP, включавшем 254 пациентов с АГ, было выявлено, что степень ночного снижения АД (и коррелировавшего с ним снижения уровня мозгового натрий-уретического пептида) не зависит от времени приема кандесартана. На фоне терапии кандесартаном, в том числе при переходе на его прием после недостаточно эффективного лечения другими БРА, отмечается значительное снижение утреннего подъема АД, также считающегося важным маркером сердечно-сосудистого риска. В лечении пациентов с АГ важно не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишеней, что является самостоятельной целью терапии. Кандесартан при длительном применении вызывает обратное развитие гипертрофии миокарда ЛЖ, что сопровождается улучшением диастолической функции [18, 19].

В многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CATCH у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками гипертрофии ЛЖ нормализация массы миокарда ЛЖ была отмечена у большего количества пациентов в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (36,3 и 28,6% соответственно). В проспективном многоцентровом исследовании CASE-J при сравнении эффективности кандесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у пациентов с АГ установлено, что у пациентов с исходной гипертрофией ЛЖ кандесартан приводил к достоверно более

выраженному по сравнению с амлодипином уменьшению массы миокарда ЛЖ [20].

Данные исследований MOSES и OSCAR продемонстрировали возможность улучшения когнитивной функции у пациентов с АГ на фоне лечения БРА, в том числе у лиц пожилого возраста. Вопрос о переносимости снижения АД у пациентов с когнитивными расстройствами остается открытым. Бесспорно, что если снижение АД сопровождается существенным ухудшением когнитивной функции, то оно должно быть уменьшено или даже прервано. В дальнейшем возможна повторная попытка достижения целевых значений АД. В исследовании SCOPE, проведенном в 527 центрах в 15 странах, оценивалась эффективность терапии кандесартаном и обычного терапевтического подхода при мягкой и умеренной АГ у пожилых пациентов [21]. Результаты этого исследования показали, что применение кандесартана у пожилых пациентов с АГ не сопровождается ортостатической гипотензией и сочетается с меньшим риском развития фатального и нефатального инсульта по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Кандесартан снижал риск нефатального инсульта на 27,8% и общее количество инсультов на 23,6%. Число новых случаев развития деменции было очень низким для изучаемой возрастной группы, также кандесартан обеспечивал более медленные темпы снижения когнитивной функции.

Преимущества фармакокинетики кандесартана позволяют поддерживать оптимальный уровень АД даже при неидеальной приверженности лечению у пациентов [22]. В многоцентровом исследовании, включавшем 312 пациентов с умеренной АГ, отмена препарата после 6 и 8 недель его регулярного приема не приводила к статистически значимому повышению АД даже через 48 ч. Этот эффект наблюдался во всех 4 подгруппах исследования (8 или 16 мг кандесартана в виде монотерапии или с добавлением 12,5 мг гидрохлортиазида). Сходные результаты получены и в исследовании CLAIM [23].

В Республике Беларусь зарегистрирован и широко используется в клинической практике отечественный кандесартан под торговым названием Касарк. Препарат имеет доказанную биоэквивалентность оригинальному кандесартану, поэтому эффекты при его приеме ожидаемы и предсказуемы. Выпускается в таблетках по 8, 16 и 32 мг. Касарк с успехом применяется сегодня в комплексной терапии пациентов не только с АГ, но и ИБС, хронической сердечной недостаточностью. Препарат входит в Республиканский формуляр лекарственных средств.

В заключение следует отметить, что лечение пациентов с АГ пожилого и старческого возраста имеет свои особенности. Своевременно начатое и постоянно проводимое лечение, индивидуальный подход к выбору гипотензивных препаратов, стабильное поддержание АД на целевом уровне будут способствовать профилактике когнитивных нарушений, защите органов-мишеней, снижению смертности лиц пожилого и старческого возраста.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Konradi A. (2014) Pozhiloy chelovek s arterial'noy gipertenziej: osobennosti lecheniya [Elderly person with arterial hypertension: features of treatment]. *Arterial'naya gipertenziya. Flebologiya*, vol. 20, no 5, pp. 406–414.
2. Chen-Yi Wu, Hsiao-Yun Hu, Yiing-Jenq Chou, Nicole Huang, Yi-Chang Chou, Chung-Pin Li (2015) High Blood Pressure and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortalities in Community-Dwelling Older Adults. *Medicine (Baltimore)*, 94: e2160.
3. Pristrom M., Shtonda M., Semenkov I. (2018) Izolirovannaya sistolicheskaya arterial'naya gipertenziya: vzglyad na lechenie v ambulatornoy praktike [Isolated systolic arterial hypertension: view of treatment in outpatient practice]. *Lechebnoe delo*, 5 (63), pp. 5–19.
4. (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39 (33), pp. 3021–3104.
5. (2020) Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendacii 2020 [Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations 2020]. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*, 25 (3): 3786.
6. (2020) 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75, pp. 1334–1357.
7. Wright T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K. (2015) SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*, 373 (22), pp. 2103–2116.
8. Zhang W. (2021) Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *NEJM.org*
9. Drapkina O., Vasilieva L. (2020) Spornye voprosy primeneniya ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta i antagonistov receptorov angiotenzina u pacientov s COVID-19 [Controversial issues of use of the angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, vol. 19, no 3, pp. 319–326.
10. Dworakowska D., Grossman A.B. (2020) Renin-angiotensin system inhibitors in management of hypertension during the COVID-19 pandemic. *Journal of physiology and pharmacology*, 71 (2), pp. 173–178.
11. Podzolkov V., Dragomireckaya N. (2017) Vybory blokatora angiotenzinovykh receptorov na raznykh etapakh serdechno-sosudistogo kontinuum [Selection of angiotensin receptor blocker at different stages of cardiovascular continuum]. *Kardiologiya*, vol. 57, no 10, pp. 45–55.
12. O'Rourke M.F., Safar M.E., Dzau V. (2010) The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med*, 15 (6), pp. 461–468.
13. Kim S.A., Park J.B., O'Rourke M.F. (2015) Vasculopathy of aging and the revised cardiovascular continuum. *Pulse (Basel)*, 3 (2), pp. 141–147.
14. Kareva E. (2016) Evolyuciya sartanov ili vse li sartany odinakovy? [Evolution of sartans or are all sartans the same?]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, vol. 25, no 3, pp. 11–21.
15. Chulkov V., Lenec E. (2019) Sartany: ot korektsii arterial'noy gipertenzii k upravleniyu serdechno-sosudistym riskom [Sartans: from correction of arterial hypertension to management of cardiovascular risk]. *Terapiya*, 7 (33), pp. 112–119.
16. Vanderheyden P.M.L., Fierens F.L.P., Vauquelin G. (2000) Angiotensin II type 1 receptor antagonists. Why do some of them produce insurmountable inhibition? *Biochem. Pharmacol.*, 60: 1557.
17. Khawaja Z., Wilcox Ch.S. (2011) An overview of candesartan in clinical practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 9 (8), pp. 975–982.
18. Karpov YU., Melekhov A. (2019) Kandesartan: vyhod za predely serdechno-sosudistogo kontinuum [Candesartan: going beyond the cardiovascular continuum]. *Atmosfera. Novosti kardiologii*, no 2, pp. 31–40.
19. Kirichenko A. (2018) Sartany i problema komorbidnosti [Sartans and the problem of comorbidity]. *RMZH*, 1 (II), pp. 110–114.
20. Tsuguya Fukui, Mahbubur Rahman, Koichi Hayashi (2003) Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients: rationale, design, and methods. *Hypertens Res*, 26 (12), pp. 979–90.
21. Lithell Hans, Hansson Lennart, Skoog Ingmar (2003) The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 21 (5), pp. 875–86.
22. Weisser B. (2005) Investigations of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence of therapy-free intervals. *Arzneimittelforschung*, 55 (9), pp. 505–13.
23. Bakris G. (2001) Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 3 (1), pp. 16–21.

Подана/Submitted: 25.09.2021

Принята/Accepted: 19.10.2021

Контакты/Contacts: recipe@recipe.by