

Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии

Профессор Ю.В. Котовская

ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр —
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Польза снижения артериального давления (АД) с достижением и поддержанием его целевого уровня для снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности хорошо доказана. Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в регуляции АД и является мишенью для некоторых групп антигипертензивных препаратов, в т. ч. для блокаторов АТ1-рецепторов к ангиотензину II, к числу которых относится кандесартан. Кандесартан 8–32 мг 1 р./сут рекомендуется для лечения взрослых пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Кандесартан во многих рандомизированных клинических исследованиях доказал свою эффективность для снижения риска сердечно-сосудистой смертности, инсульта, сердечной недостаточности, ригидности артериальной стенки, почечной недостаточности, ретинопатии и мигрени в разных популяциях взрослых пациентов, включая пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом или нарушением функции почек. Имеющиеся данные указывают на то, что кандесартан является высокоэффективным препаратом для лечения АГ.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов ангиотензина II, кандесартан, артериальная гипертензия, Гипосарт.

Для цитирования: Котовская Ю.В. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии. PMЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(1):34–39.

ABSTRACT

Angiotensin II receptor blockers for hypertension

Yu.V. Kotovskaya

Russian Clinical and Research Center of Gerontology, the branch of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Benefits of lowering blood pressure (BP) and achieving and maintaining its target levels to reduce cardiovascular morbidity and mortality risks have been clearly demonstrated. Renin-angiotensin system plays an important role in BP regulation and is a target for some blood pressure medications, e.g., angiotensin II type 1 receptor blockers including candesartan. Candesartan 8–32 mg once daily is recommended for hypertension in adults. Many randomized clinical trials have shown the efficacy of candesartan to reduce the risks of cardiovascular mortality, stroke, heart failure, arterial stiffness, renal failure, retinopathy, and migraine in adults including those with type 2 diabetes, metabolic syndrome, or kidney diseases. Available data demonstrate that candesartan is highly effective for hypertension.

Keywords: angiotensin II receptor blockers, candesartan, hypertension, Hyposart.

For citation: Kotovskaya Yu.V. Angiotensin II receptor blockers for hypertension. RMJ. Medical Review. 2019;10(1):34–39.

САРТАНЫ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу основных факторов риска заболеваемости и смертности взрослого населения Российской Федерации. Заболеваемость и смертность в результате АГ могут быть значительно снижены при соответствующем лечении и контроле артериального давления (АД) [1]. Важную роль в регуляции АД играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Главным пептидом РААС является ангиотензин (АТ) II, который, воздействуя на рецепторы АТ1 (один из двух его основных рецепторов), вызывает большое количество биологически неблагоприятных последствий. Кандесартан — представитель класса блокаторов рецепторов АТ II (БРА), являющийся пролекарством, препятствует связыванию АТ II благодаря селективному и конкурентному связыванию с рецептором АТ1 [2]. Препарат первый раз применялся в экспери-

менте в 1992 г., а спустя 2 года началась программа его клинических исследований [3, 4]. Клинические данные свидетельствуют о высокой эффективности кандесартана в снижении АД, терапии сердечной недостаточности, диабетической нефропатии, а также в уменьшении риска развития и снижения темпов прогрессирования диабетической ретинопатии [5, 6].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ КАНДЕСАРТАНА

БРА не влияют на циркулирующий АТ II и снижают его связывание с рецептором. Рецепторы АТ1 находятся в гладкомышечном слое стенки сосудов и в надпочечниках. БРА ингибируют многие биологические эффекты АТ II: сокращение гладкой мускулатуры сосудистой стенки, прессорные реакции, жажду, секрецию альдостерона, высвобождение вазопрессина, высвобождение

катехоламинов надпочечниками, усиление норадренергической нейротрансмиссии, повышение симпатического тонуса, изменение функции почек, клеточную гиперплазию и гипертрофию. БРА не обладают прямым влиянием на ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), а соответственно, и на брадикинин; но они могут повышать уровень высвобождения оксида азота (NO) и снижать его распад.

БРА различаются своими характеристиками связывания с АТ1-рецепторами. Связывание подразделяют на конкурентное или неконкурентное в зависимости от смещения кривых ответа концентрации АТ II вправо. В случае конкурентного антагонизма максимальный ответ на АТ II не изменяется, в случае неконкурентного антагонизма ответ снижается. Таким образом, неконкурентное связывание невозможно преодолеть повышением концентрации ангиотензина I [7]. Неконкурентное действие кандесартана обусловлено наличием карбоксильной группы в его имидазольной части. БРА телмисартан и валсартан являются неконкурентными блокаторами АТ1-рецептора, несмотря на отсутствие карбоксильной группы [8]. Ключевым клиническим значением неконкурентного механизма связывания кандесартана с рецептором является его большая продолжительность действия и сохранение эффекта после пропуска очередного приема препарата.

Механический стресс может активировать АТ1-рецепторы по АТ II-независимому пути, а без участия АТ II он не только способствует активации внеклеточных сигнально-регулируемых киназ и повышению продукции фосфоинозитидов *in vitro*, но и индуцирует гипертрофию миокарда *in vivo*. Кандесартан ингибирует механическое растяжение, индуцирующее ассоциацию рецептора АТ1-рецептора с Янус-киназой 2 и транслокацию G-белков в цитозоль. Кандесартан, олмесартан и валсартан способны стабилизировать АТ1-рецепторы в неактивном состоянии (так называемый обратный агонизм), при отсутствии АТ II, таким образом уменьшая развитие гипертрофии миокарда независимо от снижения уровня АД [8].

В результате механического стресса стимулируется секреция АТ II из секреторных гранул через естественное сообщение в кардиомиоцитах [8]. Кандесартан является частичным агонистом гамма-рецептора активатора пролиферации пероксисом и ускоряет метаболизм липидов и углеводов [8].

АТ2-рецепторы до сих пор остаются малоизученными. Предполагается, что они опосредуют механизмы воспаления, процессы клеточной пролиферации, модуляции внеклеточного матрикса, регенерации нейронов, апоптоза, клеточной дифференцировки и, возможно, вазодилатации и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Применение БРА показало, что они более чем в 10 000 раз избирательнее по отношению к АТ1-, чем к АТ2-рецепторам. Одним из препаратов с самой высокой избирательностью является кандесартан [8]. Его эффективность была продемонстрирована в ряде клинических исследований с участием пациентов с АГ, дисфункцией ЛЖ, острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью (СН), высокой артериальной жесткостью, ретинопатией, нефропатией, инсультом, фибрилляцией предсердий и мигренью. Также показана экономическая эффективность применения этого препарата. В данном обзоре внимание сфокусировано на роли кандесартана в терапии АГ.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АГ

ИССЛЕДОВАНИЕ TROPHY

Исследование TROPHY (Trial of preventing hypertension) проводилось с целью изучения возможности предотвращения развития АГ путем блокады РААС, определения степени эффективности кандесартана в сочетании с проведением профилактики АГ (в частности, с изменением образа жизни) [6, 9]. В исследовании участвовали 809 пациентов с систолическим АД (САД) — 130–139 мм рт. ст. и диастолическим АД (ДАД) 89 мм рт. ст. или ниже, или САД 139 мм рт. ст. или ниже и ДАД 85–89 мм рт. ст. Участников исследования рандомизировали для получения кандесартана (n=409) или плацебо (n=400) в течение 2 лет, а затем обе группы получали плацебо в течение 2 лет. Был проведен анализ данных 772 участников (из них 391 в группе кандесартана и 381 в группе плацебо; средний возраст — 48,5 года; 59,6% мужчин). В течение первых 2 лет развитие АГ было выявлено почти у 2/3 пациентов (n=154) в группе плацебо и у 53 — в группе кандесартана (относительное снижение риска 66,3%, p=0,001). Через 4 года развитие АГ отмечалось у 240 пациентов в группе плацебо и у 208 — в группе кандесартана (относительное снижение риска 15,6%, p=0,007). Уникальность исследования TROPHY заключается в том, что была клинически подтверждена возможность отдаления развития АГ путем блокады РААС.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАНДЕСАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С/БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В 5 рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях кандесартана участие принимали пациенты с АГ и наличием сахарного диабета (СД) или без СД [6, 10]. Схема проведения исследований была следующей:

- 1) в течение 4 нед. — прием плацебо;
- 2) 4–6 нед. — прием кандесартана 8 мг 1 р./сут, затем, если АД не нормализовывалось, дозировка удваивалась (АД < 140/90 мм рт. ст. или АД < 130/80 мм рт. ст. при СД);
- 3) далее 4–6 нед. — прием кандесартана 8 или 16 мг 1 р./сут.

В исследованиях в общей сложности участвовало 702 пациента (из них 397 мужчин (56,6%), средний возраст — 60±11 лет), в т. ч. 153 больных СД (21,8%) и 549 — без СД (78,2%). Среднее значение АД на начальном этапе составляло 160/94/65 мм рт. ст. для САД, ДАД и пульсового давления (ПД) соответственно. У всех пациентов отмечалось значительное снижение уровня САД, ДАД и ПД после 2-го и 3-го периодов исследования по сравнению с исходным уровнем, при этом у больных СД наблюдался более выраженный эффект.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАНДЕСАРТАНА И ДРУГИХ БРА

Сравнительной эффективности кандесартана и лозартана был посвящен специальный метаанализ, включавший 14 исследований (8 по АГ и 6 по СН) [11]. Его вторичной целью было изучение сравнительной экономической эффективности обоих препаратов. Во всех исследованиях с участием больных АГ проводилось прямое сравнение кандесартана и лозартана. Разница между показателями АД составила -1,96 мм рт. ст. (95% ДИ от -2,40 до -1,51) для ДАД и -3,00 мм рт. ст. (95% ДИ от -3,79 до -2,22) для САД в пользу кандесартана. Эти разли-

чия определяли с помощью Марковской модели, оценивающей стоимость 1 года качественной жизни, в результате анализа продемонстрирована экономическая целесообразность применения кандесартана.

Влияние кандесартана на ригидность артерий

В исследовании [6, 12], оценивавшем влияние кандесартана на эластичность артерий, а также воспалительные и метаболические показатели больные АГ с множественными факторами сердечно-сосудистого риска были разделены на 3 группы: 1-я группа получала 32 мг кандесартана, 2-я группа — 16 мг кандесартана, 3-я группа — антигипертензивную терапию без БРА или ингибиторов АПФ. Эластичность артерий оценивали с помощью контурного анализа пульсовой волны (HDI CR 2000, США). У пациентов, принимавших 32 мг кандесартана, индекс эластичности крупных артерий (ИЭКА) вырос с $8,6 \pm 2,8$ до $16,6 \pm 5,1$ мл/мм рт. ст. $\times 100$ через 6 мес. лечения ($p=0,0001$); индекс эластичности мелких артерий (ИЭМА) — с $2,7 \pm 1,3$ до $5,9 \pm 2,8$ мл/мм рт. ст. $\times 100$ ($p=0,0001$); системное сосудистое сопротивление (ССС) снизилось с $1881,5 \pm 527,5$ до $1520,9 \pm 271,8$ ($p=0,0006$). У пациентов, получавших 16 мг кандесартана, ИЭКА вырос с $11,0 \pm 3,5$ до $14,4 \pm 3,2$ мл/мм рт. ст. $\times 100$ ($p=0,0001$), ИЭМА — с $3,7 \pm 1,4$ до $5,4 \pm 2,1$ мл/мм рт. ст. $\times 100$ ($p=0,0001$), СССР снизилось с $1699,8 \pm 327,6$ до $1400,7 \pm 241$ ($p=0,0001$). В контрольной группе, несмотря на сопоставимое снижение АД, за период лечения ни ИЭКА, ни ИЭМА не улучшились. Таким образом, улучшение эластичности артерий разного калибра отмечалось только на фоне приема БРА.

Влияние кандесартана на функцию почек при разной степени ее нарушения и у пациентов после трансплантации почки

ИССЛЕДОВАНИЕ SECRET

Исследование SECRET (Study on Evaluation of Candesartan Cilexetil after Renal Transplantation) — международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование кандесартана в сравнении с плацебо у пациентов после трансплантации почки. Первоначально планировалось участие в исследовании в течение 3 лет 700 пациентов [6, 13]. С целью достижения ДАД менее 85 мм рт. ст. дозу кандесартана увеличивали с 4 до 16 мг/сут, в случае необходимости добавляли дополнительные препараты. Первичными конечными точками исследования были совокупность смертности от всех причин, заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и недостаточность трансплантата. Исследование было завершено досрочно, т.к. частота достижения первичных конечных точек была намного ниже, чем ожидалось (по 13 в каждой группе). На момент остановки исследования его участниками были 502 пациента: 255 получали кандесартан и 247 — плацебо. Контроль как САД, так и ДАД был эффективнее в группе получавших кандесартан. Экскреция белка с мочой и соотношение белок/креатинин уменьшились в группе, где применялся кандесартан, но увеличились в группе получавших плацебо. Уровень креатинина и калия в сыворотке незначительно увеличился у применявших кандесартан. В небольшом исследовании у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 4–5 стадии [6, 14] 7 паци-

ентам назначался кандесартан; группу контроля составили 6 человек, использовавших препараты, отличные от БРА, с уровнем креатинина в сыворотке крови $2,52\text{--}5,95$ мг/дл и АД ниже 140/90 мм рт. ст. В течение 48 нед. было выполнено 26 плановых измерений, в течение 3 лет проводился анализ почечной выживаемости, конечными точками были удвоение уровня креатинина, потребность в гемодиализе, смерть. В 2 группах пациентов не наблюдалось достоверного изменения АД. Уровень протеинурии достоверно снизился с $0,95 \pm 0,51$ до $0,39 \pm 0,12$ г/сут (парный Т-тест, $p=0,033$) в группе кандесартана, но не изменился в контрольной группе. Клиренс креатинина в контрольной группе достоверно понизился с $16,2 \pm 5,7$ до $10,4 \pm 4,8$ мл/мин на $1,73$ м² (парный Т-тест, $p=0,011$), в группе сравнения остался прежним. Уменьшение скорости снижения функции почек при приеме кандесартана по сравнению с контрольной группой проиллюстрировано с помощью кривой реципрокных изменений уровня креатинина ($-0,002 \pm 0,015$ против $-0,025 \pm 0,015$ дл/мг в месяц; непарный Т-тест, $p=0,019$). При приеме БРА, согласно результатам анализа Каплана — Мейера, были достигнуты более благоприятные результаты, чем при приеме плацебо, в отношении почечной выживаемости через 3 года (log-rank, $p=0,025$). Серьезные побочные эффекты у пациентов, участвовавших в исследовании, не наблюдались. Таким образом, была продемонстрирована способность кандесартана снижать уровень протеинурии, поддерживать функции почек даже в случае прогрессирующей почечной недостаточности.

Еще в одном исследовании — двойном слепом рандомизированном перекрестном, состоявшем из 4 периодов лечения по 2 мес. каждый, приняли участие 23 пациента с АГ, СД 2 типа и нефропатией [6, 15]. Они были рандомизированы на группы, получавшие кандесартан в дозах 8, 16 или 32 мг/сут и плацебо. Прием антигипертензивных препаратов был прекращен, пациенты получали только фуросемид длительного действия на протяжении всего периода исследования в средней дозе 40 (30–160) мг/сут. Конечные точки исследования — альбуминурия, суточное АД и СКФ. На фоне приема плацебо показатели были следующими: альбуминурия 700, 95% ДИ 486–1007 мг/сут; АД — 24 ч $147 \pm 4/78 \pm 2$ мм рт. ст. и СКФ 84 ± 6 мл/мин/1,73 м². При приеме всех 3 доз кандесартана уровень альбуминурии и суточное АД достоверно снижались по сравнению с таковыми при приеме плацебо. Среднее снижение уровня альбуминурии составило 33% (95% ДИ 21–43), 59% (95% ДИ 52–65) и 52% (95% ДИ 44–59) и было дозозависимым. Уровень альбуминурии снижался более выражено при приеме большой дозы кандесартана, чем на фоне приема низкой дозы ($p=0,01$). Снижение суточного САД по мере увеличения дозы кандесартана составило 9 (95% ДИ 2–16), 9 (95% ДИ 2–16) и 13 (95% ДИ 6–20) мм рт. ст., суточного ДАД — 5 (95% ДИ 2–8), 4 (95% ДИ 1–7) и 6 (95% ДИ 3–9) мм рт. ст. Снижение СКФ при приеме всех 3 доз кандесартана достигло 6 мл/мин/1,73 м² ($p<0,05$ против плацебо).

Кандесартан и нарушения мозгового кровообращения

ИССЛЕДОВАНИЕ SCOPE

В исследовании SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) изучалось, уменьшает ли применение кандесартана у пожилых пациентов с умеренно повы-

шенным АД частоту летального и нефатального инсульта, сердечно-сосудистых событий, когнитивного снижения и деменции [6, 16]. В этом исследовании, проводившемся 527 центрами в 15 странах, участвовали 4964 пациента в возрасте 70–89 лет с САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст. Участники исследования были рандомизированы на группы, получавшие кандесартан или плацебо, а в случае необходимости — активную антигипертензивную терапию. Такая терапия широко применялась в контрольной группе (84% больных). Средний срок наблюдения составил 3,7 года. В группе кандесартана АД понизилось на 21,7/10,8 мм рт. ст., в контрольной группе — на 18,5/9,2 мм рт. ст. Достижение первичных конечных точек зарегистрировано у 242 пациентов, применявших кандесартан, и у 268 пациентов в группе контроля; снижение риска при применении кандесартана составило 10,9% (95% ДИ от -6,0 до 25,1, $p=0,19$). Терапия с применением кандесартана уменьшила вероятность нефатального инсульта на 27,8% (95% ДИ 1,3–47,2, $p=0,04$), всех его видов — на 23,6% (95% ДИ от -0,7 до 42,1, $p=0,056$). Достоверных различий в частоте инфаркта миокарда и смертности от ССЗ не выявлено. Средний балл MMSE снизился с 28,5 до 28,0 у пациентов, принимающих кандесартан, и с 28,5 до 27,9 — в контрольной группе ($p=0,20$). Доля пациентов со значительным снижением когнитивных функций или развитием деменции не различалась в обеих группах лечения.

ИССЛЕДОВАНИЕ ACCESS

В исследовании ACCESS (Acute Candesartan Cilxetil therapy in Stroke Survivors) оценивалась безопасность умеренного снижения АД на фоне приема кандесартана в раннем периоде у пациентов, перенесших инсульт [6, 17]. Предполагалось участие 500 пациентов. Исследование было остановлено досрочно после рандомизации 342 пациентов ввиду несбалансированности конечных точек. Демографические данные, факторы сердечно-сосудистого риска и показатели АД в начале исследования и в течение всего его периода практически не различались между двумя группами. Но показатели общей смертности и количество сосудистых событий достоверно отличались в пользу группы кандесартана в сравнении с плацебо (отношение рисков (ОР): 0,475, 95% ДИ 0,252–0,895).

РЕТИНОПАТИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 и 2 типов

ИССЛЕДОВАНИЯ DIRECT-PREVENT 1 и DIRECT-PROTECT 1

Исследование DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials) проводилось с целью изучения эффективности кандесартана для профилактики (DIRECT-prevent 1) и замедления прогрессирования (DIRECT-protect 1) диабетической ретинопатии (ДР) при СД 1 типа [6, 18]. Пациентов в возрасте 18–55 лет с СД 1 типа, нормотонзией и нормоальбуминурией, без ДР включили в DIRECT-prevent 1 (710 — в группу кандесартана, 710 — в группу плацебо), пациентов с ДР — в DIRECT-protect 1 (1905 — в группу кандесартана, 954 — в группу плацебо) и проспективно рандомизировали для лечения кандесартаном 16 мг 1 р./сут или плацебо. Через 1 мес. дозу кандесартана увеличивали до 32 мг. Первичные конечные точки — частота и прогрессирование ДР: повышение по меньшей мере на 2 пункта или повышение

на 3 пункта соответственно по шкале ДР. Возникновение ДР наблюдалось у 178 (25%) участников в группе кандесартана против 217 (31%) в группе плацебо, ОР 0,82 (95% ДИ 0,67–1,00, $p=0,0508$). Прогрессирование ДР произошло у 127 (13%) участников в группе кандесартана против 124 (13%) в группе плацебо, ОР 1,02 (95% ДИ 0,80–1,31, $p=0,85$) для группы DIRECT-protect 1. При проведении Post-hoc анализа для увеличения балла по шкале оценки ДР минимум на 3 пункта ОР составил 0,65 (95% ДИ 0,48–0,87, $p=0,0034$), это снижение риска оставалось достоверным после коррекции по исходным характеристикам — ОР 0,71, 95% ДИ 0,53–0,95, $p=0,046$. В конце исследования шанс иметь более низкий балл по шкале оценки ДР был выше у принимавших кандесартан как в DIRECT-prevent 1 (ОР 1,16, 95% ДИ 1,05–1,30, $p=0,0048$), так и в DIRECT-protect 1 (ОР 1,12, 95% ДИ 1,01–1,25, $p=0,0264$).

ИССЛЕДОВАНИЕ DIRECT-PROTECT 2

В исследовании DIRECT-protect 2 изучалось влияние кандесартана на прогрессирование и регрессию ДР при СД 2 типа [6, 19]. 1905 пациентов в возрасте 37–75 лет с нормоальбуминурией, нормотонзией или АГ с СД 2 типа, с легкой и умеренно тяжелой ДР рандомизировали в 2 группы — для приема кандесартана в дозе 16 мг 1 р./сут ($n=951$) или плацебо ($n=954$). Через 1 мес. дозу увеличивали до 32 мг 1 р./сут. Прогрессирование ДР было первичной конечной точкой, регрессия ДР — вторичной. У 161 пациента (17%), принимавшего кандесартан, и у 182 пациентов (19%) в группе плацебо выявили прогрессирование ДР на 3 пункта по шкале оценки ДР. Риск прогрессирования ДР был незначительно ниже (на 13%) у получавших кандесартан по сравнению с получавшими плацебо (ОР 0,87, 95% ДИ 0,70–1,08, $p=0,20$). Регресс на фоне активного лечения отмечался достоверно чаще — на 34% (ОР 1,34, 95% ДИ 1,08–1,68, $p=0,009$). Снижение риска оставалось прежним после коррекции по величине снижения АД во время исследования. Снижение выраженности ДР к концу исследования наблюдалось в группе кандесартана (ОР 1,17, 95% ДИ 1,05–1,30, $p=0,003$). Частота побочных эффектов в группах лечения не различалась.

ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

ИССЛЕДОВАНИЕ CASE-J

В проспективном рандомизированном открытом исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) сравнивалось долгосрочное влияние кандесартана и амлодипина на частоту сердечно-сосудистых событий (внезапная смерть и цереброваскулярные, сердечные, почечные и сосудистые события) среди японских больных с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [6, 20, 21] в течение 3,2 года. В него было включено 4728 пациентов, средний возраст составлял 63,8 года, средний индекс массы тела (ИМТ) — 24,6 кг/м². При обоих режимах лечения через 3 года наблюдения был достигнут хороший контроль уровня АД: 136,1/77,3 мм рт. ст. при приеме кандесартана, 134,4/76,7 мм рт. ст. — при приеме амлодипина. Режимы лечения не различались в отношении риска исходов (ОР 1,01, 95% ДИ 0,79–1,28, $p=0,969$), но смертность от всех причин была значительно выше при применении амлодипина, чем при применении кандесартана, среди пациентов с ИМТ >27,5 кг/м² (скорректированный ОР 0,32, 95% ДИ 0,13–0,75, $p=0,009$). Впервые

возникший СД реже наблюдался на фоне приема кандесартана (8,7/1000 человеко-лет), чем амлодипина (13,6/1000 человеко-лет), что соответствовало снижению относительного риска на 36% (ОР 0,64, 95% ДИ 0,43–0,97, $p=0,033$). Кроме того, у пациентов, принимавших амлодипин, увеличение числа новых случаев СД зависело от ИМТ, тогда как для кандесартана такой зависимости не выявлено. Таким образом, лечение кандесартаном может снизить смертность от всех причин и частоту развития СД у пациентов с ожирением и АГ высокого риска.

МИГРЕНЬ

В проспективном рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании оценивали эффективность кандесартана у 60 пациентов с мигренью [6, 22]. Выявлено, что прием кандесартана в дозе 16 мг/сут снижает среднее количество дней с головной болью и мигренью по сравнению с таковым при приеме плацебо (13,6 против 18,5 дня соответственно с головной болью, $p=0,001$; 9,0 против 12,6 дня соответственно с мигренью, $p=0,001$). Применение кандесартана значительно уменьшало выраженность головной боли, а также количество больничных дней по этой причине. Частота ответа на кандесартан, определенная как снижение количества дней с мигренью на 50% и более, достигла 40,4%, на плацебо — 3,5% ($p=0,001$). Частота побочных эффектов при приеме кандесартана была сопоставима с таковой при приеме плацебо.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КАНДЕСАРТАНА

Кандесартан, как и другие БРА, как правило, хорошо переносится, частота синдрома отмены сопоставима с таковой при приеме плацебо. Безопасность кандесартана не изменяется при одновременном назначении α -блокаторов, β -блокаторов, диуретиков и антагонистов кальция. Известно, что блокаторы РААС могут приводить к порокам развития плода и осложнениям неонатального периода при приеме в период беременности, что ограничивает их использование у женщин детородного возраста. Терапевтический потенциал блокаторов РААС во II и III триместрах беременности хорошо изучен. Важен вопрос: опасно ли, если беременность наступает на фоне приема БРА, а затем этот препарат отменяется? Безопасность кандесартана была оценена у женщин, у которых беременность наступила после рандомизации в исследования DIRECT-prevent 1, DIRECT-protect 1 и DIRECT-protect 2: кандесартан 32 мг/сут или плацебо принимали 615 (43,3%), 813 (42,7%) и 957 (50,2%) женщин соответственно. Среди женщин, которые приняли по крайней мере 1 дозу кандесартана, 178 пациенток (73 из группы Prevent 1 и 105 из группы Protect 1) забеременели (86 из группы кандесартана и 92 из группы плацебо). Исходы беременности были одинаковыми для обеих групп: доношенные роды состоялись у 51 женщины, принимавшей кандесартан, и у 50 женщин, принимавших плацебо, преждевременные роды — у 21 и 27, самопроизвольный выкидыш — у 12 и 15, раннее прерывание беременности — у 15 и 14. Большинство младенцев были здоровы, как доношенные, так и недоношенные. Было 2 мертворожденных в группе кандесартана и 1 — в группе плацебо, 2 «больных ребенка» в группе кандесартана и 8 — в груп-

пе плацебо. Единственным врожденным пороком развития был дефект межжелудочковой перегородки в группе плацебо. Таким образом, выявлено, что действие относительно высокой дозы — 32 мг/сут кандесартана на сроке до 8 нед. в I триместре беременности не приводит к более высокой частоте пороков развития, чем плацебо, у нормотензивных женщин с нормоальбуминурией и СД 1 типа [6, 18, 19, 23].

Кандесартан показал хорошую переносимость в клинических исследованиях с участием детей и подростков с АГ. Его фармакокинетический профиль не зависел от возраста, пола и веса и был аналогичен таковому у взрослых [23, 24]. Влияние кандесартана и других БРА на заболеваемость раком оценивали в 15 больших долгосрочных многоцентровых двойных слепых клинических исследованиях с участием 138 769 пациентов. 6,8% пациентов имели онкологические заболевания при включении в исследования. В период исследований не отмечалось существенных различий в заболеваемости раком между группами БРА и контрольным лечением. Данный мета-анализ указывает на отсутствие значительного повышения заболеваемости раком при назначении БРА по сравнению с контрольной группой и в случае приема любого конкретного препарата из группы БРА. Кроме того, на протяжении всего предыдущего опыта плацебо-контролируемых исследований кандесартана не зафиксировано никаких существенных различий в возникновении фатальных и нефатальных новообразований при лечении данным препаратом [9, 15, 25].

В настоящее время благодаря появлению дженерических препаратов доступность сартанов для пациентов значительно повысилась. В России широко используется препарат кандесартана Гипосарт [26], который производится фармацевтическим заводом «ПОЛЬФАРМА» [27]. Биоэквивалентность Гипосарта оригинальному кандесартану подтверждена в клиническом исследовании [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кандесартан — эффективный антигипертензивный препарат, имеющий профиль переносимости, аналогичный профилю плацебо. Сравнительные данные показывают, что кандесартан обладает таким же (а в некоторых случаях — даже более выраженным) антигипертензивным эффектом, как другие БРА, отличается длительным сроком действия. Препарат эффективен и безопасен в широких популяциях пациентов с АГ, включая пациентов с СД и ХБП.

Литература

1. 2018 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). *European Heart Journal*. 2018;00:1–98.
2. Heran B.S., Wong M.M., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD003822.
3. Mizuno K., Niimura S., Tani M. et al. Hypotensive activity of TCV-116, a newly developed angiotensin II receptor antagonist, in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 1992;51:PL183–187.
4. Ogihara T., Nagano M., Mikami H. et al. Effects of the angiotensin II receptor antagonist, TCV-116, on blood pressure and the renin angiotensin system in healthy subjects. *Clin Ther*. 1994;16:74–86.
5. Smith D.H. Comparison of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of essential hypertension. *Drugs*. 2008;68:1207–1225.

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***

6. Cernes R., Mashavi M., Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:749–759. DOI: 10.2147/VHRM.S22591.
7. Inada Y., Ojima M., Kanagawa R. et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil — possible mechanisms of long-acting antihypertensive action. *J Hum Hypertens.* 1999;13(Suppl 1):S75–S80.
8. Miura S., Karnik S.S., Saku K. Review: angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12:1–7.
9. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354:1685–1697.
10. Féghali R.E., Nisse-Durgeat S., Asmar R. Effect of candesartan cilexetil on diabetic and non-diabetic hypertensive patients: meta-analysis of five randomized double-blind clinical trials. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:165–171.
11. Grosso A.M., Bodalia P.N., Macallister R.J. et al. Comparative clinical and cost-effectiveness of candesartan and losartan in the management of hypertension and heart failure: a systematic review, meta- and cost-utility analysis. *Int J Clin Pract.* 2011;65:253–263.
12. Shargorodsky M., Hass E., Boaz M. et al. High dose treatment with angiotensin II receptor blocker in patients with hypertension: differential effect of tissue protection versus blood pressure lowering. *Atherosclerosis.* 2008;197:303–310.
13. Philipp T., Martinez F., Geiger H. et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:967–976.
14. Tamura Y., Kosuga M., Yamashita M. et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blocker, candesartan cilexetil, in patients with stage 4–5 chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2008; 12:256–263.
15. Rossing K., Christensen P.K., Hansen B.V. et al. Optimal dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetic patients with nephropathy: a double-blind randomized cross-over study. *Diabetes Care.* 2003;26:150–155.
16. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21:875–886.
17. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke.* 2003;34:1699–1703.
18. Chaturvedi N., Porta M., Klein R. et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2008;372:1394–1402.
19. Sjolte A.K., Klein R., Porta M. et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1385–1393.
20. Ogihara T., Nakao K., Fukui T. et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension.* 2008;51:393–398.
21. Nakao K., Hirata M., Oba K. et al. Role of diabetes and obesity in outcomes of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res.* 2010;33:600–606.
22. Tronvik E., Stovner L.J., Helde G. et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:65–69.
23. Schaefer F., van de Walle J., Zurawska A. et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children from 1 to less than 6 years of age. *J Hypertens.* 2010;28:1083–1090.
24. Trachtman H., Hainer J.W., Sugg J. et al. Candesartan in Children with Hypertension (CINCH) Investigators. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10:743–750.
25. Connolly S., Yusuf S., Swedberg K. et al. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens.* 2011;29:623–635.
26. Леонова М.В. Сартаны в лечении артериальной гипертонии: преимущества кандесартана. *Consilium Medicum.* 2019;21(1):25–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190280. [Leonova M.V. Sartans in the treatment of arterial hypertension: the benefits of candesartan. *Consilium Medicum.* 2019;21(1):25–30 (in Russ.)].
27. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гипосарт. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9209e33-378a-4677-a883-0a3e20e1b09b&t=. Дата обращения: 10.09.2019. [Instructions for the medical use of the drug Hyposart. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9209e33-378a-4677-a883-0a3e20e1b09b&t=. Access date: 10.09.2019 (in Russ.)].
28. Отчет о результатах исследования CNDN-01 «Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Гипосарт, таблетки 32 мг, Фармацевтический завод «Польфарма» АО (Польша), и Атаканд, таблетки 32 мг, «АстраЗенека АБ» (Швеция), с участием здоровых добровольцев». (Электронный ресурс). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=80191571-a068-4ad8-950b-fff6a3dee602&CIPermGUID=5FD897D4-F14F-447B-9EFF-8812B3F5498D>. Дата обращения: 10.09.2019. [Report on the results of the CNDN-01 study “An open, randomized, cross-sectional study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Hyposart drugs, 32 mg tablets, Pharmaceutical plant Polfarm AO (Poland), and Atakand, 32 mg tablets, AstraZeneca AB (Sweden), with healthy volunteers”. (Electronic resource). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=80191571-a068-4ad8-950b-fff6a3dee602&CIPermGUID=5FD897D4-F14F-447B-9EFF-8812B3F5498D>. Access date: 10.09.2019 (in Russ.)].



- **Доказанная органопротекция¹**
- **Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²**
- **Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²**

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее // Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension // AJC. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03