

Профилактика развития сахарного диабета за счет применения базовой терапии сердечно-сосудистых заболеваний: особая роль кандесартана

Д.м.н. С.Р. Гиляревский¹, Д.м.н. Н.Г. Бенделиани², к.м.н. М.В. Голшмид¹, к.м.н. Г.Ю. Захарова¹, к.м.н. И.М. Кузьмина³, Д.м.н. И.И. Синицина¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются подходы к выбору антигипертензивных препаратов, которые могут быть эффективны в профилактике развития сахарного диабета (СД) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Приводятся современные эпидемиологические данные о распространенности СД среди больных ССЗ, а также о влиянии СД на прогноз у таких больных. Рассматриваются результаты сетевого метаанализа, посвященного оценке влияния антигипертензивных препаратов разных классов на риск развития СД. Приводятся данные об эффективности и безопасности антигипертензивного препарата кандесартана, полученные во множестве рандомизированных клинических исследований, а также данные о влиянии кандесартана на риск развития СД. Рассматриваются особенности фармакологических характеристик кандесартана, которые обуславливают его клиническую эффективность. Приводятся результаты экспериментальных исследований, в которых изучалось действие кандесартана на животных моделях, дополняющие представления о свойствах и эффектах кандесартана, в т. ч. имеющих значение для профилактики развития СД.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сахарный диабет, блокаторы рецепторов ангиотензина II, сердечная недостаточность, кандесартан, Гипосарт.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В. и др. Профилактика развития сахарного диабета за счет применения базовой терапии сердечно-сосудистых заболеваний: особая роль кандесартана. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(II):100–104.

ABSTRACT

Diabetes mellitus prevention by means of cardiovascular disease basic therapy: candesartan special role

S.R. Giliarevsky¹, N.G. Bendeliani², M.V. Golshmid¹, G.Yu. Zakharova¹, I.M. Kuzmina³, I.I. Sinitina¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow

³Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow

The article deals with approaches to the antihypertensive drugs selection that can be effective for diabetes mellitus (DM) prevention in patients with cardiovascular diseases. Current epidemiological data on the DM prevalence in patients with cardiovascular diseases, as well as the DM impact on the patients' prognosis with such diseases are presented. The network meta-analysis results devoted to the antihypertensive drugs (belonging to different classes) impact evaluation on the DM risk are considered. The article also provides data on the effectiveness and safety of candesartan (antihypertensive drug) administration, which benefits have been proven in the course of many randomized clinical trials, as well as data on the candesartan impact on the DM risk. Candesartan pharmacological characteristic properties, which can, at least partly, explain its clinical efficacy, including the drug impact on DM risk, are described. There are also the research studies data on the candesartan effect on animal models, complementing the ideas about its possible action mechanism, including for DM prevention.

Keywords: hypertension, diabetes mellitus, angiotensin II receptor blockers, heart failure, candesartan, Giposart.

For citation: Giliarevsky S.R., Bendeliani N.G., Golshmid M.V. et al. Diabetes mellitus prevention by means of cardiovascular disease basic therapy: candesartan special role. RMJ. Medical Review. 2019;1(II):100–104.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ЧАСТОТЕ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Распространенность сахарного диабета (СД) и артериальной гипертонии (АГ) продолжает увеличиваться во всем мире в связи с особенностями современного образа жизни, характеризующегося низкими затратами энергии и потреблением большого числа калорий, особенно

в странах с низким доходом на душу населения и развивающихся странах [1]. Предполагается, что в мире число больных СД 2 типа увеличится с 415 млн человек в настоящее время до 642 млн к 2040 г. [2]. Число больных АГ может увеличиться еще в большей степени и уже сейчас в мире достигает 1,39 млрд человек [3].

Известно, что СД и АГ нередко сочетаются, а риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при этом существенно возрастает [4, 5]. В ходе выполнения иссле-

дования San Antonio Heart Study [6] у 85% больных СД 2 типа старше 40 лет выявлена АГ и у 50% больных АГ выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Причем такое сочетание нельзя считать случайным, т. к. у этих заболеваний есть много общих патофизиологических звеньев, связанных с ожирением и резистентностью к инсулину [1]. СД и АГ имеют много сходных факторов риска, включая дисфункцию эндотелия, воспаление в сосудах, ремоделирование артерий, атеросклероз, дислипидемию и ожирение. Кроме того, у пациентов с СД и АГ во многом сходны и осложнения ССЗ, причем как микрососудистые, так и макрососудистые. У осложнений СД и АГ имеются такие общие механизмы, как повышенная регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышенный уровень свободнорадикального окисления и воспаления, а также активация иммунной системы [1].

Очевидно, что при лечении АГ имеет значение выбор антигипертензивной терапии, которая, влияя на указанные общие для СД и АГ патофизиологические звенья, будет оказывать дополнительное положительное влияние на СД.

Влияние антигипертензивной терапии на риск развития СД

Выполнено несколько исследований по изучению влияния на риск развития СД антигипертензивных препаратов, относящихся к классу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистов кальция (АК), диуретиков и β -блокаторов [5, 7, 8]. Результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют о том, что применение иАПФ и БРА может уменьшить частоту развития СД [9]. В отличие от применения диуретиков и β -блокаторов, лечение иАПФ и БРА приводило к статистически значимому снижению риска развития СД, а возможно, и риска развития АГ и осложнений ССЗ [10]. В то же время БРА относят к антигипертензивным средствам, которые позволяют снижать риск развития СД за счет увеличения чувствительности к инсулину [11]. Следует отметить, что результаты большинства метаанализов указывают на эффективность некоторых антигипертензивных препаратов в профилактике СД, но в то же время эти результаты не лишены неопределенности и противоречий [9–21]. Однако эти метаанализы имели ограничение — небольшое число исследований с включением двух сравниваемых антигипертензивных препаратов. В таких случаях для сравнительной оценки препаратов может быть полезно проведение сетевого метаанализа. Сетевой метаанализ представляет собой относительно новый статистический метод, который позволяет выполнять как прямые, так и непрямые сравнения даже в тех случаях, когда прямое сравнение эффективности двух тактик лечения не проводилось. Такой анализ позволяет суммировать результаты РКИ разных тактик лечения, а также включить данные точечной оценки (с указанием 95% ДИ) связи применения таких тактик с определенными клиническими исходами / критериями оценки и оценивать степень корреляции полученных данных (т. е. измерять, в какой степени в целом сетевой метаанализ позволяет совмещать результаты разных исследований; при этом менее высокие значения этого показателя свидетельствуют о более высокой внутренней согласованности модели) [22]. Сетевой метаанализ можно выполнить в тех случаях, когда у обоих препаратов был общий препарат сравнения.

Поиск работ для выполнения сетевого метаанализа осуществляли в базах данных PubMed и Embase, которые были опубликованы в период с января 1985 г. по июнь 2016 г. Найдено 23 РКИ, включавших 224 832 больных, которых наблюдали в среднем в течение $3,9 \pm 1$ год. В ходе выполнения сетевого анализа получены данные о том, что БРА более эффективны для снижения риска развития СД в отличие от плацебо, АК и β -блокаторов. иАПФ, как и БРА, в отличие от плацебо, приводили к статистически значимому снижению риска развития СД (отношение шансов (ОШ) 0,24 при 95% ДИ 0,64–0,99; ОШ 0,81 при 95% ДИ 0,66–0,96 соответственно). Диуретики, в отличие от плацебо, увеличивали риск развития СД на 44% (ОШ 1,44 при 95% ДИ 1,06–1,94). Диуретики и β -блокаторы также увеличивали риск развития СД по сравнению с иАПФ (ОШ 1,38 при 95% ДИ 1,00–1,93 и ОШ 1,75 при 95% ДИ 1,31–2,41 соответственно). В то же время прием β -блокаторов, АК и диуретиков, в отличие от БРА, приводил к статистически значимому увеличению риска развития СД (ОШ 1,40 при 95% ДИ 1,04–1,88; ОШ 1,33 при 95% ДИ 1,00–1,75; ОШ 1,78 при 95% ДИ 1,30–2,46 соответственно).

Более того, результаты сетевого метаанализа позволили предположить, что определенные антигипертензивные препараты имеют более выраженные преимущества по влиянию на риск развития СД. В частности, прием БРА кандесартана и иАПФ эналаприла сопровождался более выраженным снижением риска развития СД.

В ходе выполнения исследования NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) выявлено, что у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе и ССЗ или факторами риска развития этих заболеваний прием валсартана в течение 5 лет в сочетании с изменением образа жизни приводил к статистически значимому снижению относительного риска развития СД на 14%, но не влиял на частоту развития осложнений ССЗ [23].

Эффективность профилактики сердечной недостаточности и СД у пациентов с АГ

Выбор оптимальной тактики антигипертензивной терапии для снижения риска развития сердечной недостаточности (СН) представляется особенно важным.

Имеется сложная двунаправленная связь между СД и СН. Известно, что у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД увеличивается риск развития СН [24–26], причем наличие СД по сравнению с его отсутствием у пациентов с СН сопровождается менее благоприятным прогнозом [27–29]. Такие данные об ухудшении прогноза пациентов с СН и СД заслуживают особого внимания, учитывая высокую распространенность СД у пациентов с СН, которая, по данным разных исследований, достигает 25–50% [30]. Более того, относительно недавно получены данные, свидетельствующие о достаточно высокой распространенности недиагностированного СД и дисгликемии, соответствующей критериям предиабета, у пациентов с СН и сниженной фракцией выброса (СНснФВ). В этих двух случаях отмечалась связь с менее благоприятным прогнозом, чем у больных с нормальным уровнем глюкозы в крови, несмотря на то, что риск был меньше, чем у больных с диагностированным СД [30].

На основании данных программы CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), в которую были включены как пациенты с СНснФВ, так и па-

циенты с СН и сохраненной фракцией выброса (СНсохрФВ) [29, 31], был выполнен анализ распространенности и прогностического значения недиагностированного СД и дисгликемии, соответствующей предиабету, у пациентов с СНсохрФВ, что позволило сравнить распространенность и прогностическое значение указанных нарушений углеводного обмена у пациентов с СНсохрФВ и пациентов с СНснФВ.

Среди пациентов с СНснФВ и СНсохрФВ, включенных в исследование в США и Канаде, данные об уровне HbA_{1c} были доступны у 35% пациентов с СНсохрФВ и 34% — с СНснФВ. Распространенность предиабета у пациентов с СНсохрФВ и СНснФВ достигала 20 и 22% соответственно. Распространенность ранее не диагностированного СД у пациентов с СНсохрФВ и пациентов с СНснФВ достигала 22 и 26% соответственно, а распространенность ранее диагностированного СД — 40 и 35% соответственно. Причем нормальный уровень глюкозы в крови у пациентов с СНсохрФВ и пациентов с СНснФВ отмечался лишь в 18 и 16% случаев соответственно. Риск развития неблагоприятных исходов был выше при наличии СД, нежели при его отсутствии, независимо от типа СН, и в целом такой риск был выше у пациентов с СНснФВ.

В связи с этим представляются важными данные о том, что в ходе выполнения программы SHARM кандесартан, в отличие от плацебо, приводил к статистически значимому снижению риска развития СД [32]. В группах кандесартана и группах плацебо СД развился у 6 и 7,4% пациентов соответственно (отношение риска (ОР) 0,78 при 95% ДИ 0,64–0,96; $p=0,020$). Кроме того, в группах кандесартана по сравнению с группами плацебо отмечалось статистически значимое снижение комбинированного показателя общей смертности и частоты развития СД (такой показатель достигал 25,2 и 28,6% соответственно; ОР 0,86 при 95% ДИ 0,78–0,95; $p=0,004$).

В исследовании SPRINT [33] одним из главных эффектов интенсивного режима антигипертензивной терапии, в отличие от стандартного режима, было статистически значимое снижение относительного риска госпитализаций по поводу СН на 38%. В связи с этим при выборе антигипертензивной терапии у лиц пожилого и старческого возраста может быть обоснованным использование препарата, эффективность которого была подтверждена у широкого круга пациентов с СН. Результаты программы SHARM подтвердили гипотезу об эффективности применения кандесартана у широкого круга пациентов с хронической СН (ХСН). В 618 медицинских центрах 26 стран в программу SHARM был включен 7601 пациент с низкими значениями фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ; <40%) и непереносимостью иАПФ (SHARM-Alternative; 2028 пациентов, из них 50% с АГ; 32% женщин); с низкой ФВЛЖ, получающие иАПФ (SHARM-Added; 2548 пациентов, из них 48% с АГ; 21% женщин); с сохраненной ФВЛЖ, не получающие иАПФ (SHARM-Preserved; 3025 пациентов, из них 64% с АГ; 40% женщин).

Эффективность кандесартана по сравнению с плацебо в программе SHARM в целом оценивали по основному показателю общей смертности, а в каждом из трех независимых исследований — по комбинированному показателю смертности от ССЗ и частоте госпитализаций по поводу утяжеления клинических проявлений ХСН.

Результаты анализа обобщенных данных, полученных в ходе всех трех исследований, свидетельствовали о тенденции к снижению общей смертности в группе канде-

сартана по сравнению с группой плацебо (общая смертность достигла 23 и 25% соответственно (ОР 0,91 при 95% ДИ 0,83–1,00; $p=0,055$; стандартизованное ОР 0,90 при 95% ДИ 0,82–0,99; $p=0,032$). В исследовании SHARM-Alternative в группе кандесартана, в отличие от группы плацебо, отмечено статистически значимое снижение относительного риска смерти от ССЗ или госпитализации по поводу усиления симптомов ХСН на 23% ($p=0,0004$).

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы: кандесартан хорошо переносится больными и статистически значимо снижает смертность от ССЗ, а также частоту госпитализаций по поводу усиления симптомов ХСН. Результаты исследования SHARM-Preserved свидетельствовали о том, что у больных с клиническими проявлениями ХСН и ФВЛЖ >40% применение кандесартана в умеренной степени снижает частоту госпитализаций по поводу усиления симптомов ХСН.

Данные, полученные в ходе выполнения исследования SHARM-Alternative, подтвердили достаточно высокую безопасность применения БРА (среди 39 больных, которые не могли принимать иАПФ из-за развития ангионевротического отека, зафиксирован только один случай возникновения этого осложнения на фоне терапии кандесартаном). Таким образом, результаты программы SHARM существенно повлияли на тактику лечения пациентов с ХСН и способствовали уточнению роли БРА в лечении широкого круга таких пациентов.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СД У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДГИПЕРТОНИЕЙ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАНДЕСАРТАНА У ТАКИХ ПАЦИЕНТОВ

Эффекты применения кандесартана у пациентов с АГ или предгипертонией изучали в ходе двух крупных РКИ: TROPHY (TRial Of Preventing HYpertension) [34] и SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [35]. В первом из них эффекты кандесартана изучали у относительно молодых пациентов с предгипертонией, а во втором — у больных с АГ пожилого возраста и высоким риском развития осложнений ССЗ. Таким образом, эффективность кандесартана изучена при терапии пациентов, имеющих разный объем сердечно-сосудистого континуума.

Цель многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TROPHY состояла в проверке гипотезы о том, что у пациентов с предгипертонией прием кандесартана по 16 мг/сут в течение 2 лет приведет к уменьшению частоты развития АГ на протяжении 2 лет после отмены препарата. Дополнительная задача заключалась в оценке частоты развития АГ в течение 2 лет на фоне приема кандесартана или плацебо. Исследование состояло из двух этапов, на первом из которых (проводившемся с применением двойного слепого метода) больные в течение 2 лет принимали либо активный препарат, либо плацебо, а затем на втором этапе все больные в течение 2 лет принимали плацебо; таким образом, наблюдение продолжалось 4 года.

В исследовании были включены 809 участников в возрасте 30–65 лет, которые ранее не принимали антигипертензивные препараты. Следует отметить, что реальная частота развития АГ в течение первых 2 лет наблюдения оказалась выше предполагаемой. Частота развития АГ в группе кандесартана статистически более значимо, чем

в группе плацебо, снижалась через 2 и 4 года после рандомизации (в обоих случаях $p < 0,001$). Частота развития АГ в группах кандесартана и плацебо через 2 года составляла 13,6 и 40,4% соответственно (ОР 0,34 при 95% ДИ 0,25–0,44; $p < 0,001$), а через 4 года достигла 53,2 и 63,0% соответственно (ОР 0,84 при 95% ДИ 0,75–0,95; $p < 0,007$). В целом в течение всего периода исследования частота развития АГ в группе кандесартана была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,58 при 95% ДИ 0,49–0,70; $p < 0,001$). Медиана продолжительности периода до развития АГ составила 2,2 года (при 95% ДИ 2,0–2,5 года) в группе плацебо и 3,3 года (при 95% ДИ 3,0–3,8 года) в группе кандесартана. Применение кандесартана при предгипертонии хорошо переносилось и приводило к снижению риска развития АГ.

Результаты исследования TROPHY теперь приобрели новое значение, т. к. исходный уровень АД у участников исследования соответствовал уровню, при котором, по мнению американских экспертов, следует диагностировать АГ, а также уровню, при котором европейские эксперты допускают назначение антигипертензивной терапии у больных с АГ и высоким риском осложнений ССЗ, в первую очередь у больных с коронарной болезнью сердца [36, 37].

В исследовании TROPHY (Trial of Prevention of Hypertension) развитие новых случаев СД отмечалось лишь у 22 (2,7%) участников, но распространенность факторов риска, которые связаны с увеличением СД, была высокой [38]. Так, у 96% участников исследования TROPHY отмечался хотя бы 1 дополнительный фактор риска развития осложнений ССЗ, у 81% — 2 фактора риска или более и у 13% участников число факторов риска достигало 5 или более. Причем была высокой распространенность факторов, которые могли указывать на наличие метаболического синдрома. Так, концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности 1 и 1,3 ммоль/л (у мужчин и женщин соответственно) отмечалась у 36,5% участников, повышение уровня триглицеридов до 1,7 ммоль/л или более выявлялось у 38,3%, а избыточная масса тела или ожирение — у 84,3%, уровень глюкозы 6,1 ммоль/л и более — у 8,2%, а повышение концентрации инсулина в крови до 20 мкЕд/мл — у 11,1%. Таким образом, применение препарата, который активно положительно влияет на резистентность к инсулину, представляется обоснованным.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КАНДЕСАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АГ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА И СД

Исследование SCOPE [35] было первым РКИ, в ходе которого оценивали эффективность применения антигипертензивной терапии у больных пожилого возраста со слабо-выраженной и умеренной АГ. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что применение кандесартана как антигипертензивного средства у пожилых пациентов со слабо или умеренно выраженной АГ приведет к снижению частоты развития осложнений ССЗ, а также повлияет на изменение когнитивных функций и частоту развития деменции.

В группе кандесартана и группе плацебо систолическое АД снизилось на 21,7 и 18,5 мм рт. ст. соответственно, а диастолическое АД на 10,8 и 9,2 мм рт. ст. соответственно. Кандесартан, в отличие от плацебо, снижал частоту развития несмертельного инсульта на 27,8% ($p = 0,04$), кроме того, влияние кандесартана сопровождалось тенденци-

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



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

ей к снижению частоты развития любых инсультов на 23,6% ($p=0,056$). Между группами не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития инфаркта миокарда и смерти от ССЗ.

Таким образом, авторы исследования сделали вывод, что в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо несколько более выраженное снижение АД сопровождалось небольшим и статистически незначимым снижением основного показателя частоты развития тяжелых осложнений ССЗ, но статистически значимым снижением частоты развития несмертельного инсульта. Следует отметить, что в ходе выполнения исследования SCOPE в группе принимавших кандесартан, в отличие от группы принимавших плацебо (в сочетании с другими антигипертензивными препаратами), была отмечена отчетливая тенденция к снижению риска развития СД (ОР 0,80 при 95% ДИ 0,62–1,03).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАНДЕСАРТАНА, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ ЕГО ВЫСОКУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БРА не изменяют в целом количество циркулирующего ангиотензина II, но подавляют связывание ангиотензина II с рецепторами ангиотензина II 1-го типа [39]. Препараты, относящиеся к классу БРА, различаются по характеристикам связывания с рецептором. Связывание с рецептором может быть обратимым и необратимым в зависимости от смещения кривой концентрации ангиотензина II. При обратимом антагонизме БРА не изменяется максимальная ответная реакция на введение ангиотензина II, при необратимом антагонизме ответная реакция снижается. Следовательно, необратимое связывание нельзя нивелировать за счет увеличения концентрации ангиотензина II [40]. Необратимый антагонизм кандесартана связывают с наличием в его составе карбоксильной группы в положении 7 бензимидазольного кольца. Показатель селективности к рецепторам ангиотензина 1-го типа у кандесартана составляет более 10 000:1, что существенно превышает таковую у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (более 1000:1).

Указанные различия в свойствах БРА проявлялись в ходе выполнения серии экспериментальных исследований с изолированными препаратами сосудов [41]. В одной из таких серий, например, участки аорты кроликов в виде полосок предварительно помещали в раствор, содержащий кандесартан, ирбесартан, лозартан и EXP3174 в различных концентрациях, а затем оценивали ответную реакцию на введение возрастающих концентраций ангиотензина II. Воздействие кандесартана вызывало прогрессирующее снижение ответной реакции на ангиотензин II, причем при предварительном помещении препарата в раствор кандесартана с концентрацией 1 нмоль/л наблюдалось полное подавление ответной реакции на ангиотензин II. Воздействие ирбесартана и EXP3174 приводило к существенно менее выраженной ответной реакции после добавления ангиотензина II в максимальной концентрации, в то время как после воздействия лозартана ответная реакция на введение ангиотензина II в концентрации до 100 нмоль/л отсутствовала.

Более того, недавно в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных было отмечено положительное влияние кандесартана, по сравнению с контролем, на нарушение когнитивных функций, которые были обусловлены воздействием электромагнитного излучения [42],

а также на выраженность снижения когнитивных функций, обусловленных возрастом [43].

Результаты экспериментального исследования на животных показали, что активация рецепторов PPAR γ за счет применения кандесартана может свидетельствовать о новых терапевтических возможностях кандесартана в лечении больных с метаболическим синдромом [44]. Так, у животных, у которых применялся кандесартан, отмечалось уменьшение толерантности к глюкозе после нагрузки глюкозой. Кроме того, применение кандесартана приводило к статистически значимому повышению экспрессии белков, образующих PPAR γ в жировой ткани и печени.

Таким образом, можно предположить, что механизмы, определяющие преимущества кандесартана, отмеченные в экспериментах на животных, могли бы, по крайней мере отчасти, влиять на клиническую эффективность применения кандесартана в клинических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Задача снижения АД до более низких целевых уровней у достаточно широкого круга пациентов с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ требует применения наиболее безопасных антигипертензивных препаратов с доказанной эффективностью, а также способных активно снижать резистентность к инсулину и предупреждать развитие СД. Приведенные в статье данные позволяют считать, что кандесартан занимает особое место как среди препаратов, относящихся к блокаторам ренин-ангиотензиновой системы, так и в целом среди антигипертензивных средств. Клинически значимыми преимуществами кандесартана, подтвержденными в ходе выполнения РКИ, можно считать значительную продолжительность антигипертензивного действия, защитное влияние на сердце и сосуды, положительное влияние на резистентность к инсулину, а также высокую безопасность и хорошую переносимость.

В России одним из популярных препаратов кандесартана стал Гипосарт (производитель — фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА»), который характеризуется, прежде всего, оптимальным соотношением эффективности и безопасности. Следует напомнить, что в ходе выполнения исследований подтверждена биоэквивалентность Гипосарта оригинальному кандесартану.

Литература

1. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34:575–584. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
2. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40–50.
3. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016;134:441–450.
4. Chowdhury E.K., Ademi Z., Moss J.R. et al. Cost-utility of angiotensin-converting enzyme inhibitor-based treatment compared with thiazide diuretic-based treatment for hypertension in elderly Australians considering diabetes as comorbidity. *Medicine.* 2015;94:e590.
5. Liou Y.S., Chen H.Y., Tien L. et al. Antihypertensive drug use and new-onset diabetes in female patients with coronary artery disease: a population-based longitudinal cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1495.
6. Mitchell B.D., Stern M.P., Haffner S.M. et al. Risk factors for cardiovascular mortality in Mexican Americans and non-Hispanic whites. *San Antonio Heart Study. Am J Epidemiol.* 1990;131:423–433.
7. Vardeny O., Uno H., Braunwald E. et al. Opposing effects of beta blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors on development of new-onset diabetes mellitus in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:1705–1709.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>