

Особенности применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных артериальной гипертензией (фокус на кандесартан)

А.Г.Евдокимова[✉], Е.В.Коваленко, В.В.Евдокимов, К.И.Темлюев, Е.Г.Лобанова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

В статье представлен обзор литературных данных по эффективности, безопасности, влиянию кандесартана на прогноз у больных артериальной гипертензией, сахарным диабетом, хронической болезнью почек. Подчеркиваются преимущества кандесартана в сравнении с другими представителями этой группы препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кандесартан, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В. и др. Особенности применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных артериальной гипертензией (фокус на кандесартан). Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 8–14. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.8-14

Review

Aspects of angiotensin receptor blockers use in hypertensive patients (focused on candesartan)

A.G.Evdokimova[✉], E.V.Kovalenko, V.V.Evdokimov, K.I.Tebloev, E.G.Lobanova

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

Abstract

The article presents a literature review on effectiveness, safety and impact on prognosis of candesartan use in patients with hypertension, diabetes mellitus, and chronic kidney disease. The emphasis is made on benefits of candesartan use compared with other drugs of this group.

Key words: hypertension, candesartan, chronic kidney disease.

For citation: Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Evdokimov V.V. et al. Aspects of angiotensin receptor blockers use in hypertensive patients (focused on candesartan). Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 8–14. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.8-14

Ведение пациентов с артериальной гипертензией (АГ) было и остается актуальной проблемой в медицине. Несмотря на существенные достижения последних десятилетий, направленные на первичную профилактику и разработку оптимального алгоритма ведения больных АГ, внедрение большого количества новых представителей различных классов антигипертензивных препаратов (АГП), эффективное лечение получают только 53,5% женщин и 41,4% мужчин, а с возрастом эти показатели достоверно уменьшаются [1]. К сожалению, большая часть больных АГ (80%) в нашей стране, согласно результатам исследования ПИФАГОР IV, принимают АГП по потребности [2]. В клинической практике врач сталкивается с проблемой выбора оптимального препарата, способного не только эффективно снижать артериальное давление (АД), но и обладать органопротективными свойствами. Немаловажное значение имеют кратность приема препарата и его переносимость, что оказывает влияние на приверженность пациента лечению. По данным того же фармакоэпидемиологического исследования, основной группой препаратов, назначаемых больным для лечения АГ, являются ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – 38,5%; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 27,8% и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – 10,7%. При этом по сравнению с 2008 г. доля БРА увеличилась почти в 3 раза [2]. БРА снижают активность РААС посредством воздействия на уровень рецепторов ангиотензина II (АТ-рецепторов). Препараты из этой группы, блокируя АТ₁-рецепторы, приводят к вазодилатации, уменьшению выработки альдостерона и

катехоламинов, синтеза эндотелина-1, задержки натрия и воды, пролиферации клеток. БРА прочно связываются с АТ₁-рецепторами с последующей медленной диссоциацией, обеспечивая плавный продолжительный эффект. Они реже вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции – частота гипотонии составляет менее 1%. У БРА менее выражен эффект первой дозы (головокружение, слабость, постуральная гипотония, обмороки) и не фиксируется синдром отмены. Дополнительные свойства БРА связаны со стимуляцией АТ₂-рецепторов. Активация АТ₂-рецепторов приводит к вазодилатации, антипролиферации клеток, увеличению выработки оксида азота и натрийурезу. В отличие от ИАПФ прием БРА не сопровождается появлением кашля за счет отсутствия влияния на метаболизм кининов. Согласно результатам разных плацебо-контролируемых клинических исследований, частота развития кашля на фоне приема БРА составляет от 1 до 4,6%. Другие побочные эффекты, такие как ангионевротический отек, кожные проявления, не превышают 1%. Клинически значимая задержка калия на фоне приема БРА развивается редко [3, 4]. Еще одним преимуществом БРА является отсутствие необходимости коррекции дозы при снижении скорости клубочковой фильтрации. Противопоказаниями для назначения данных препаратов являются беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий. Благодаря механизму действия и высокой клинической эффективности данная группа препаратов вошла в стандарты лечения больных не только АГ, но и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической болезнью почек (ХБП).

Таблица 1. Выбор АГП в зависимости от клинической ситуации	
<i>Поражение органов-мишеней</i>	
Гипертрофия ЛЖ	БРА, ИАПФ, АК
Бессимптомный атеросклероз	БРА, ИАПФ, АК
Поражение почек (ХБП 3-й степени); альбуминурия до 300 мг/л или альбумин/креатинин до 300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль	БРА, ИАПФ
<i>Наличие ССЗ, ЦВБ, ХБП</i>	
Перенесенный ИМ	β-АБ, АК, БРА, ИАПФ
Перенесенный МИ	Любые АГП
ИБС: стабильная стенокардия	β-АБ, АК, БРА, ИАПФ
ХСН	БРА, ИАПФ, β-АБ, диуретики
ХБП 4–5-й степени; протеинурия более 300 мг/л	БРА, ИАПФ
Заболевания периферических артерий	АК, БРА, ИАПФ
<i>Особые клинические ситуации</i>	
Пожилые	БРА, ИАПФ, АК, диуретики
Изолированная систолическая АГ	АК, БРА, ИАПФ, диуретики
Метаболический синдром	БРА, ИАПФ, АК, диуретики (в комбинации)
СД	БРА, ИАПФ, АК
Примечание. ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ИМ – инфаркт миокарда.	

Таблица 2. Фармакокинетические характеристики кандесартана							
Характеристики	Активный метаболит	Биодоступность, %	Влияние приема пищи	Связывание с белками, %	T _{1/2} , ч	Путь выведения, печень/почки	Суточная доза, мг
Кандесартан	CV-11974	40	Нет	99,8	9,3	30/70	8–16/32
Примечание. T _{1/2} – период полувыведения.							

Согласно рекомендациям по лечению больных АГ, БРА относятся к одной из 5 групп препаратов, которые можно использовать в качестве стартовой и поддерживающей терапии. Высокая антигипертензивная эффективность, органопротекция, способность снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) подтверждены результатами многочисленных исследований. При выборе препарата для коррекции АД необходимо учитывать наличие у пациента факторов риска, поражения органов-мишеней, сопутствующей патологии и социально-экономические факторы. В табл. 1 представлены рекомендации по выбору АГП в разных клинических ситуациях [5].

Как видно из табл. 1, БРА относятся к препаратам выбора у больных АГ с различной сопутствующей патологией. Данный класс включает 8 лекарственных средств. Все препараты имеют общий механизм действия, но уникальные фармакологические свойства, различия во взаимодействии с рецепторами определяют разную клиническую эффективность отдельных представителей.

Одним из БРА с обширной доказательной базой при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), в том числе при АГ, является кандесартану цилексетил. Кандесартан по химической структуре относится к бифениловым производным тетразола и представляет собой высокоселективный блокатор АТ₁-рецепторов длительного действия. При всасывании из желудочно-кишечного тракта гидролизует до активного вещества кандесартана. Максимальная концентрация в сыворотке крови после приема внутрь достигается через 3–4 ч. При увеличении дозы концентрация в плазме крови возрастает линейно. Характеризуется высокой связью с белками плазмы крови. Фармакокинетические параметры препарата не зависят от возраста, пола пациента и приема пищи. Препарат в основном выводится из организма почками. Незначительно метаболизируется в печени (20–30%) при участии изофермента CYP2C9 с образованием неактивного производного. При тяжелом нарушении функции почек со снижением

скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая доза составляет 4 мг. Увеличение дозы препарата до 12 мг/сут у данной категории больных приводит к существенному его накоплению в крови и возможному развитию побочных эффектов. При нарушении функции печени кандесартан в дозе до 12 мг/сут считается безопасным [6–8]. Основные фармакологические свойства кандесартана представлены в табл. 2 [9].

Особенностью кандесартана являются высокая селективность к АТ₁-рецепторам, которая составляет более 10 000:1, что больше, чем у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (более 1000:1), и низкая степень диссоциации с ними. Сила связывания АТ₁-блокаторов убывает в следующей последовательности: кандесартан – EXP-3174 – ирбесартан – лозартан. Медленная диссоциация препарата позволяет кандесартану накапливаться в среде и повторно связываться с АТ₁-рецепторами (рис. 1) [10].

Высокая селективность и низкая степень диссоциации с АТ₁-рецепторами объясняют более выраженное и длительное антигипертензивное действие кандесартана по сравнению с рядом других БРА. Кандесартан – один из немногих АГП, который не только эффективно снижает АД, но и имеет доказательства профилактического влияния на развитие гипертензии. В исследовании TROPHY с участием 772 пациентов с предгипертензией (по классификации уровней АД, систолическое АД – САД 130–139 мм рт. ст. и/или диастолическое АД – ДАД 85–89 мм рт. ст.) оценивалось влияние препарата на риск развития АГ. Продолжительность терапии составила 2 года, затем в течение еще 2 лет продолжалось наблюдение за пациентами без приема препарата. К завершению периода активного лечения риск развития АГ был на 66,3% ниже на фоне приема кандесартана. К 4-му году наблюдения сохранялись достоверные различия в риске развития АГ между группами кандесартана и плацебо. АГ появилась у 208 больных из группы кандесартана и у 240 – из группы плацебо. Риск развития АГ был ниже на 15,6% (p=0,007) в группе кандесартана. Та-

ким образом, кандесартан показал эффективность в профилактике развития АГ у больных предгипертензией [11].

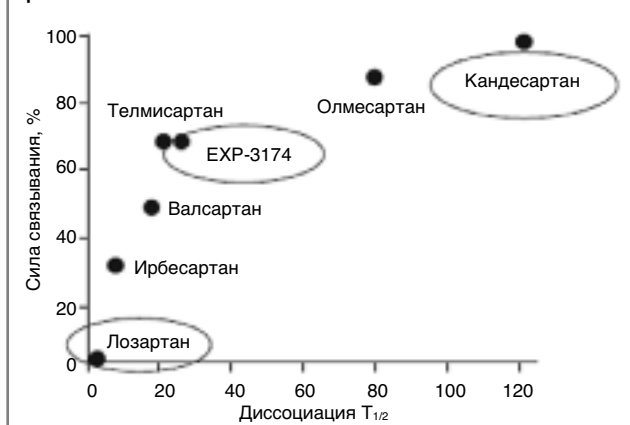
Применение кандесартана у больных АГ в дозе от 4 до 32 мг/сут в виде монотерапии достоверно снижает САД на 6–17 мм рт. ст., ДАД – 4–10 мм рт. ст. Фармакологические свойства кандесартана обеспечивают равномерный регресс АД на протяжении 1 сут. Действие препарата сохраняется даже при пропуске приема очередной дозы. У 312 больных АГ кандесартан назначался в дозе 8 и 16 мг/сут в монотерапии и сочетании с 12,5 мг гидрохлоротиазида (ГХТ). После 48-часового перерыва в приеме препарата по данным суточного мониторирования АД (СМАД) не отмечалось значимого повышения АД [12, 13]. Клинические исследования показали, что эффекты препарата не зависят от пола, возраста, наличия сахарного диабета (СД) и/или ожирения. Кандесартан характеризуется хорошей переносимостью. Частота развития побочных эффектов при его применении сопоставима с группой плацебо. В исследовании ACTION с участием 6455 пациентов с изолированной систолической АГ препарат назначался к уже проводимому лечению. На фоне монотерапии кандесартаном САД и ДАД снижались на 17,0/4,4 мм рт. ст. соответственно. Добавление кандесартана к уже проводимой терапии способствовало дополнительному снижению АД, и результат не зависел от исходно назначенного препарата. Отмечалась следующая степень снижения АД при добавлении кандесартана: к диуретику – на 17,7/5,1 мм рт. ст.; к β -адреноблокатору (β -АБ) – на 14,0/4,8 мм рт. ст.; к ИАПФ – на 13,4/4,3 мм рт. ст., к α -адреноблокатору – на 11,6/4,5 мм рт. ст. В исследовании не было выявлено зависимости эффекта кандесартана от возраста, пола и расы [14].

В одном из открытых исследований кандесартан показал лучший контроль над утренними подъемами АД у больных с повышенным АД (>135/85 мм рт. ст.), чем амлодипин и ряд других БРА. Кроме этого, прием кандесартана приводил к уменьшению частоты сердечных сокращений [15].

В исследовании J-TOP изучалась взаимосвязь между поражением органов-мишеней при АГ и суточным ритмом АД. Участники исследования (450 больных) были распределены в 3 группы в зависимости от суточного ритма повышения АД – утренней, вечерней и смешанной АГ. Также оценивалась эффективность кандесартана в зависимости от режима приема препарата – в утренние или вечерние часы. Период наблюдения составил 6 мес. К завершению исследования более существенное уменьшение протеинурии отмечалось при вечернем приеме кандесартана по сравнению с утренним режимом на 45,7 и 34,5% соответственно. Анализ результатов в группах с различным суточным ритмом АД показал, что действие кандесартана более выражено при приеме препарата в вечернее время у больных утренней АГ. Межгрупповые различия носили достоверный характер ($p=0,02$) [16].

Кандесартан не уступает по антигипертензивной эффективности и представителям других классов препаратов. Так, в исследовании CASE-J кандесартан показал сопоставимые антигипертензивную эффективность, влияние на общую смертность, риск сердечно-сосудистых событий с амлодипином у больных АГ высокого риска ССО. В отличие от амлодипина кандесартан способствовал достоверному снижению риска СД на 36% [17]. Отличий в контроле АД на фоне длительного применения препаратов в течение 3 лет выявлено не было. Однако кандесартан продолжал достоверно снижать риск развития СД на 29% [18]. Кардиопротективное действие препаратов, выразившееся в уменьшении массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), было сопоставимым. Но только терапия кандесартаном приводила к снижению дисперсии интервала QT [19]. С учетом имеющихся в литературе данных о том, что уве-

Рис. 1. Селективность и степень диссоциации с АТ₁-рецепторами различных БРА.



личение дисперсии интервала QT у пациентов с АГ без ишемической болезни сердца (ИБС) связано с начальными признаками сердечной недостаточности по показателям трансмитрального и внелегочного кровотока и увеличением вероятности развития нарушений ритма, применение кандесартана у больных АГ может приводить к снижению риска ХСН и внезапной смерти [20, 21].

Результаты исследования CASE-J имеют большое значение при выборе АГП у лиц с АГ с метаболическими нарушениями. Установлено, что сочетание АГ с метаболическими нарушениями неуклонно растет. По данным исследования Health Search Database, 40% больных АГ имеют три дополнительных фактора риска в сравнении с 29% больных АГ, обследованных 3 годами ранее. При СД типа 2 без АГ риск развития ИБС и мозгового инсульта (МИ) повышается в 2–3 раза, ХПН – в 15–20 раз, полной потери зрения – в 10–20 раз, а с присоединением АГ риск этих осложнений дополнительно возрастает в 2–3 раза [22, 23]. Поэтому назначение кандесартана с доказанным влиянием на уменьшение риска развития СД является приоритетным у пациентов с АГ с метаболическими нарушениями.

В исследовании SCOPE кандесартан назначался 4964 лицам с АГ в возрасте старше 70 лет в дозе 8–16 мг/сут. Прием препарата приводил к достоверному снижению риска нефатальных инсультов с более выраженной динамикой показателя у больных изолированной систолической АГ на 42% ($p=0,041$), риска развития новых случаев СД – на 20% ($p=0,083$) и риска развития сосудистой деменции – на 11%. Длительный прием препарата благоприятно воздействовал на когнитивные функции: наблюдалось улучшение внимания, кратковременной памяти, отмечалась тенденция к увеличению скорости запоминания. Эффективность кандесартана была выше в группе больных без исходной гипотензивной терапии: отмечалось достоверное снижение риска всех ССО, сердечно-сосудистой и общей смертности [24, 25].

В другом многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании SATCHN подтверждены кардиопротективные свойства кандесартана у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками гипертрофии ЛЖ. Эффективность кандесартана в дозе 6–16 мг/сут сравнялась с эналаприлом в дозе 10–20 мг/сут, при необходимости добавлялся ГХТ. К завершению исследования отмечалось достоверное уменьшение массы миокарда ЛЖ по данным эхокардиографии в обеих группах наблюдения. При этом нормализация массы миокарда ЛЖ наблюдалась у большего числа пациентов, принимавших кандесартан, чем эналаприл (36,3 и 28,6% соответственно). Несмотря на сопоставимое действие ИАПФ и БРА на гипертрофию ЛЖ, кандесартан лучше переносился, не вызывая развития кашля [26].

В исследовании ALPINE больные впервые выявленной АГ были рандомизированы в 2 группы: 1-я – получала ГХТ, при необходимости к терапии добавляли атенолол;

2-я – кандесартан, по показаниям в сочетании с фелодипином. Антигипертензивное действие и переносимость разных схем терапии оказались сопоставимыми. Однако прием кандесартана приводил к достоверному снижению риска развития СД ($p=0,03$) и в отличие от ГХТ не оказывал негативного влияния на показатели липидного спектра крови [27]. В многоцентровом контролируемом исследовании HJ-CREATE у больных с ИБС и АГ комбинация кандесартана и амлодипина способствовала снижению риска ССО на 38% и была более эффективной, чем сочетание кандесартана с другими антагонистами кальция (АК) [28]. В исследовании SARA с участием 276 больных АГ, из которых 141 пациент имел проявления метаболического синдрома, оценивалась динамика гипертрофии ЛЖ по электрокардиографическим критериям (корнельскому произведению и индексу Соколова–Лайона) на фоне применения кандесартана. Максимальное уменьшение выраженности признаков гипертрофии миокарда отмечалось именно у больных АГ с метаболическими нарушениями [29].

Комбинация кандесартана с ГХТ позволяет усилить антигипертензивное действие и сохранить хорошую переносимость лечения. В рандомизированном исследовании было показано, что монотерапия кандесартаном с увеличением дозы препарата до 32 мг/сут приводит к снижению АД на 6,1/5,6 мм рт. ст., комбинация кандесартана 32 мг и ГХТ 12,5 мг/сут – на 13,0/8,8 мм рт. ст. и комбинация кандесартана 32 мг и ГХТ 25 мг/сут – на 15,5/10,0 мм рт. ст. [30].

В исследовании CHIL Triple T у больных неконтролируемой АГ с дополнительными факторами риска оценивали эффективность монотерапии кандесартана в максимальной дозе и его комбинации с диуретиком. Комбинированная терапия кандесартаном в дозе 16 мг/сут и ГХТ 12,5 мг/сут и монотерапия кандесартаном в дозе 32 мг/сут эффективно снижали АД на $-28,5 \pm 13,8$ / $-14,2 \pm 9,4$ и $-29,73 \pm 15,3$ / $-14,1 \pm 9,6$ мм рт. ст. соответственно. Частота развития побочных эффектов в группах не отличалась и составила 0,8% на фоне комбинированной терапии и 1,2% – на фоне высоких доз кандесартана [31]. Эффективность и переносимость максимальной рекомендованной дозы препарата оценивались и в другом открытом исследовании с участием больных АГ II стадии. Монотерапия позволила нормализовать АД у 53,2% больных, комбинированная терапия с добавлением ГХТ – у 70,6%. Переносимость максимальной дозы кандесартана была хорошей [32].

Органопротективное действие кандесартана не ограничивается влиянием на процессы ремоделирования ЛЖ. Наряду с системным антигипертензивным действием БРА оказывают нефропротективным эффектом как за счет торможения продукции медиаторов почечного повреждения на уровне клубочков, канальцев и интерстиция, так и за счет снижения внутриклубочковой гипертензии. ИАПФ или БРА относятся к препаратам выбора у пациентов с АГ и ХБП. Согласно результатам контролируемых исследований, у больных диабетической и недиабетическими нефропатиями препараты из данных групп достоверно снижают риск развития терминальной почечной недостаточности. Антипротеинурическое и нефропротективное действие ИАПФ и БРА проявляется на разных стадиях ХБП. Оптимальная доза препаратов определяется пу-

тем титрации с учетом уровня альбуминурии/протеинурии и может достигать максимальной [33, 34]. Нефропротективное действие кандесартана у больных АГ и СД типа 2 и без него изучалось в ряде исследований. Кандесартан показал сопоставимое с лизиноприлом, трандолаприлом и периндоприлом антигипертензивное и антипротеинурическое действие [35].

Итоги исследования SMART показали наличие у кандесартана дозозависимого антипротеинурического эффекта. При этом прием дозы препарата, превышающей рекомендуемую максимальную, оказался относительно безопасным [36].

Кандесартан в дозе 16 мг 1 раз в день в исследовании CALM у больных АГ и СД типа 2 показал сопоставимую антигипертензивную и антипротеинурическую эффективность с лизиноприлом в дозе 20 мг 1 раз в день. Комбиниро-





Гипосарт

кандесартан

Продлевает трудоспособность пациента с артериальной гипертензией*

- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата³

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша

*Исследования: 1 – Голдман М. В. (Goldman M. V. et al.) «Effect of candesartan on left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with hypertension». 2 – Веллс К. (Wells K. et al.) «Effect of candesartan on left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with hypertension». 3 – Маньяс С. (Manias S. et al.) «Candesartan in hypertension: effects on blood pressure, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction». © 2018 АО «Польфарма».

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

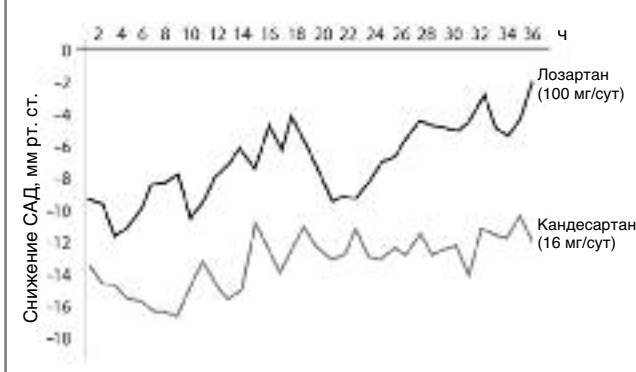
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002965

Иллюстрация: акрихин.ру



акрихин

Люди заботятся о Людах

Рис. 2. Динамика САД после однократного приема кандесартана и лозартана.

ванное лечение обоими препаратами хорошо переносилось и было достоверно более эффективным и в снижении АД, и в уменьшении соотношения альбумин/креатинин [37].

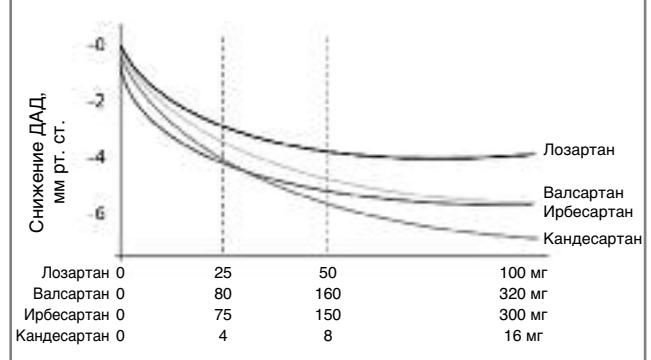
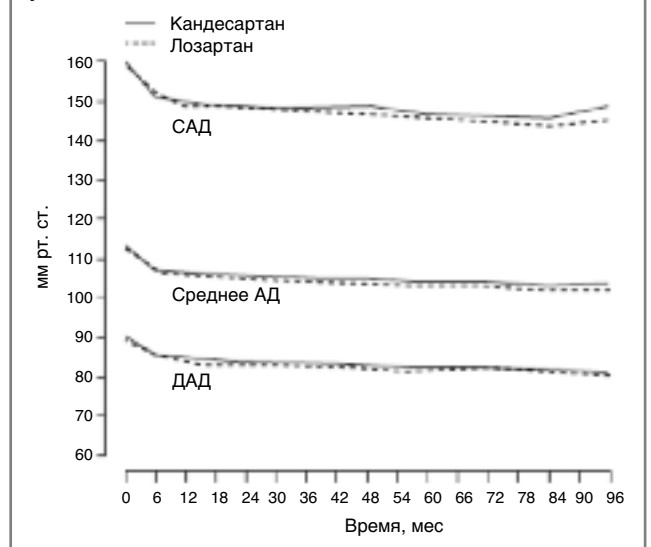
В 2011 г. опубликованы результаты исследования с участием 36 пациентов с ИБС, подтверждающие антиатеросклеротическое действие кандесартана. Больные были рандомизированы в 2 группы: 1-я – получала комбинацию аторвастатина и кандесартана, 2-я – монотерапию аторвастатином. По показателям липидного обмена, уровню С-реактивного белка группы исходно были сопоставимы. Оценивалась общая площадь поражения сосудистой стенки коронарных артерий и нисходящего отдела грудной аорты с помощью результатов компьютерной томографии. Через 2 года терапии общая площадь поражения ствола левой коронарной артерии, проксимальной части правой коронарной артерии и нисходящего отдела грудной аорты достоверно увеличилась в группе аторвастатина в отличие от группы, принимавшей комбинацию с кандесартаном: $1,3 \pm 2,4 / 0,9 \pm 3,5$ мм ($p=0,095$); $0,6 \pm 2,5 / 1,6 \pm 1,6$ мм ($p=0,005$); $28,6 \pm 25,5 / 3,6 \pm 23,1$ мм ($p=0,004$) соответственно [38].

Как видно из краткого обзора, эффективность кандесартана у больных АГ неоспоримо доказана. Однако в клинической практике врач находится перед трудным выбором конкретного представителя данной группы препаратов. Поэтому так важны результаты сравнительных исследований различных БРА с участием кандесартана. При анализе данных плацебо-контролируемого исследования установлено, что кандесартан в дозе 16 мг более значимо снижает уровень САД через 36 ч после однократного приема по сравнению с лозартаном в дозе 100 мг. Различия в динамике показателя между группами оказались статистически достоверными (рис. 2) [39].

По сравнению с другими представителями БРА кандесартан также показал более выраженное дозозависимое антигипертензивное действие (рис. 3) [40].

Метаанализ 12 рандомизированных исследований с участием 3644 больных показал более высокую антигипертензивную эффективность кандесартана по сравнению с лозартаном, что отразилось в дополнительном снижении САД и ДАД на 2,97 и 1,79 мм рт. ст. соответственно. Доля больных, достигших целевого контроля АД, была больше в группе кандесартана. Кроме этого, в группе кандесартана регистрировалось меньше серьезных побочных эффектов [41]. Согласно данным многоцентрового исследования кандесартан в дозе 8 мг/сут, назначаемый после отмены лозартана, валсартана, телмисартана или олмесартана в средних терапевтических дозах, способствовал дополнительному снижению утреннего АД на $10,1 / 4,4$ мм рт. ст., офисного – на $13,1 / 6,2$ мм рт. ст. При этом на фоне приема кандесартана у 42% больных была достигнута нормализация утреннего АД, у 64,3% – офисного [42].

Интересными представляются итоги обработки данных Шведского национального регистра за период с 1999 по 2007 г. Проанализированы 14 100 пациентов с диагнозом

Рис. 3. Динамика ДАД на фоне приема различных дозировок БРА.**Рис. 4. Динамика АД на фоне приема кандесартана и лозартана у больных АГ.**

АГ, которые получали лозартан ($n=6771$) или кандесартан ($n=7329$). Антигипертензивная эффективность препаратов оказалась сопоставимой (рис. 4). Пациенты из группы лозартана не только значительно чаще (31,4% случаев) прекращали лечение по сравнению с пациентами группы кандесартана (27,5%; $p<0,0001$), но и достоверно чаще переводились на прием другого препарата, влияющего на РААС, по сравнению с группой кандесартана (13,9% против 10,8%; $p<0,0001$).

Кандесартан по сравнению с лозартаном способствовал достоверному снижению риска всех ССО, ХСН, нарушений ритма сердца и заболеваний периферических артерий (табл. 3) [43].

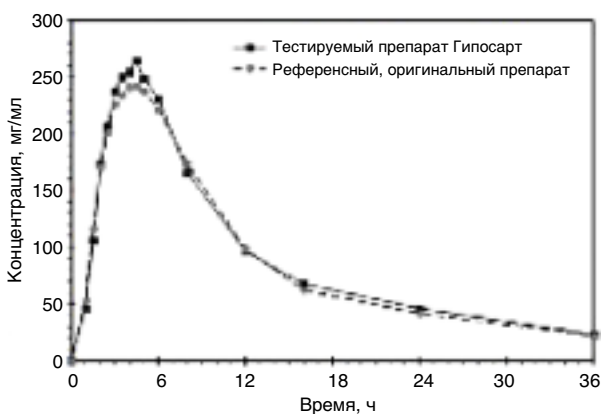
Лечение кандесартаном по сравнению с лозартаном достоверно уменьшало риск развития ССО и смерти от них на 14,4%, и это не зависело от степени снижения АД. Полученные результаты можно объяснить фармакологическими особенностями кандесартана [44].

Таким образом, кандесартан является эффективным антигипертензивным средством с доказанными органопротективными свойствами и положительным влиянием на прогноз у пациентов с АГ. Плавное продолжительное гипотензивное действие препарата, однократный прием, отсутствие синдрома отмены, хорошая переносимость без развития серьезных нежелательных явлений даже при приеме максимальных доз препарата обусловлены уникальными фармакологическими особенностями кандесартана и будут способствовать повышению приверженности пациентов лечению. Кандесартан может быть препаратом 1-й линии не только у больных АГ без сопутствующей патологии, но и у пациентов с предгипертензией, а также при сочетании АГ с метаболическими нарушениями, ХБП, ИБС, ХСН. Высо-

Таблица 3. Результаты исследования RealLife: влияние кандесартана и лозартана на риск ССО у больных АГ

Показатель	Лозартан (n=6771)		Кандесартан (n=7329)		p
	абс.	%	абс.	%	
Первичная комбинированная конечная точка	676	10,0	575	7,8	<0,0001
ХСН	164	2,4	101	1,4	<0,0001
Нарушения ритма сердца	210	3,1	163	2,2	0,003
Заболевания периферических артерий	68	1,0	40	0,5	0,003
ИБС	202	3,0	172	2,3	0,03
ИМ	138	2,0	123	1,7	0,2
МИ	157	2,3	146	2,0	0,3
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	26	0,4	21	0,3	0,4
Процедуры коронарной реваскуляризации	18	0,3	14	0,2	0,4
Сердечно-сосудистая смертность	75	1,1	66	0,9	0,3
Общая смертность	155	2,3	156	2,1	0,7
Новые случаи СД	318	4,7	309	4,2	0,3

Рис. 5. Динамика концентрации препарата Гипосарт в дозе 32 мг и оригинального препарата в дозе 32 мг после однократного приема.



Профиль «концентрация в плазме–время» кандесартана у 18 добровольцев на фоне однократного приема исследуемого препарата и препарата сравнения продемонстрирован в виде графиков для средних значений (линейная шкала).

кая степень селективности в отношении АТ₁-рецепторов, хорошая биодоступность, длительность действия кандесартана определяют как большую клиническую эффективность, так и более значимое влияние на прогноз по сравнению с другими представителями БРА. На сегодняшний день существенное значение при выборе препарата имеет экономический фактор. Поэтому представляется актуальным наличие на фармакологическом рынке доступных и эффективных лекарственных средств. Одним из таких препаратов в нашей стране является кандесартан под названием Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша), биоэквивалентность которого оригинальному препарату была доказана в исследовании с участием 18 добровольцев (рис. 5).

Литература/Reference

1. Чазова И.Е. По страницам национальных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: какая стратегия лечения артериальной гипертензии важнее. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2015; 1 (24): 32–5. / Chazova I.E. Po stranitsam natsional'nykh rekomendatsii po lecheniu arterial'noi gipertenzii: kakaya strategiya lecheniia arterial'noi gipertenzii vazhnee. Effektivnaia farmakoterapiia. Kardiologiya i angiologiya. 2015; 1 (24): 32–5. [in Russian]
2. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам ис-

следования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 12 (1): 19–25. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. et al. Pharmacoeconomics of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). Systemic Hypertension. 2015; 12 (1): 19–25. [in Russian]

3. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. Системные гипертензии. 2013; 10 (2): 13–8. / Morozova T.E. Sartans in the treatment of high-risk hypertension: the abilities of candesartan. Systemic Hypertension. 2013; 10 (2): 13–8. [in Russian]
4. Сидоренко Б.А., Посава П.К., Киктев В.Г. и др. Блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов как новая группа антигипертензивных препаратов. Клин. фармакол. 1999; 6: 64–9. / Sidorenko B.A., Posava P.K., Kiktev V.G. i dr. Blokatory AT₁-angiotenzinovykh retseptorov kak novaia gruppa antigipertenzivnykh preparatov. Klin. farmakol. 1999; 6: 64–9. [in Russian]
5. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, 2013. Кардиол. вестн. 2015; 1 (10). / Klinicheskie rekomendatsii "Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii" Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii, 2013. Kardiol. vestn. 2015; 1 (10). [in Russian]
6. Андрущишина Т.Б., Морозова Т.Е. Антагонисты рецепторов ангиотензина II при лечении кардиоваскулярных заболеваний. Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 96–101. / Andrushchishina T.B., Morozova T.E. Antagonisty retseptorov angiotenzina II pri lechenii kardiovaskuliarnykh zabolevanii. Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 96–101. [in Russian]
7. Гиляревский С.П., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее. Сердечная недостаточность. 2015; 16 (5): 303–10. / Giliarevskii S.P., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. Dokazatel'naiia istoriia kandesartana: proshloe, budushchee i nastoiashchee. Serdechnaia nedostatochnost'. 2015; 16 (5): 303–10. [in Russian]
8. Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. Артериальная гипертензия. 2011; 4 (18): 114–26. / Sirenko Ju.N., Donchenko N.V. Mesto kandesartana v sovremennoi terapii serdechno-sosudistykh zabolevanii: obzor dokazatel'stv. Arterial'naiia gipertenzia. 2011; 4 (18): 114–26. [in Russian]
9. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–9. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Key features of candesartan application in clinical practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–9. [in Russian]
10. Gleiter CH, Mörike KE. Clinical pharmacokinetics of candesartan. Clin Pharmacokin 2002; 41 (1): 7–17.
11. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med 2006; 354: 1685–97.
12. McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. Drugs 1998; 56 (5): 847–69.
13. 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.
14. Weir MR, Weber MA, Neutel JM et al. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: clinical experience trial. ACTION study investigators. Am J Hypertens 2001; 14 (6): 567–72.

15. 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 (1): 29–37.
16. Kario K, Hoshida S, Shimizu M et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. *J Hypertens* 2010; 28 (7): 1574–83.
17. 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 (2): 393–8.
18. Ogihara T, Ueshima K, Nakao K et al. Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular morbidity and mortality in Japanese high-risk hypertensive patients: the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Extension Study (CASE-JEx). *Hypertens Res* 2011; 34 (12): 1295–301.
19. Matsuno Y, Minatoguchi S, Fujiwara H et al. Effects of candesartan versus amlodipine on home-measured blood pressure, QT dispersion and left ventricular hypertrophy in high-risk hypertensive patients. *Blood Press* 2011; 20 (1): 12–9.
20. Clarson P, Naas A. QT dispersion in essential hypertension. *Quarterly J Med* 1995; 88 (5): 327–32.
21. Tomiyama H, Doba N, Fu Y et al. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in borderline and mild hypertension: their evolution and regression. *Am J Hypert* 1998; 11: 286–92.
22. Kannel WB, Cuppels LA, Ramaswami R et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44 (2): 183–90.
23. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. *Кардиол. вестн.* 2014; 20 (1): 57. / *Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh arterial'noi gipertoniei s metabolicheskimi narusheniami. Kardiol. vestn.* 2014; 20 (1): 57. [in Russian]
24. 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 (5): 875–86.
25. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008; 70 (19 Pt 2): 1858–66.
26. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
27. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21 (8): 1563–74.
28. Koyanagi R, Hagiwara N, Yamaguchi J et al. Efficacy of the combination of amlodipine and candesartan in hypertensive patients with coronary artery disease: a subanalysis of the HJ-CREATE study. *J Cardiol* 2013; 62 (4): 217–23.
29. Escobar C, Barrios V, Calderin A et al. Electrocardiographic leftventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptorblocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolicsyndrome: data from the SARA Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10 (3): 208–14.
30. Böner G. Multicentre Study Group. Antihypertensive efficacy and tolerability of candesartan-hydrochlorothiazide 32/12.5 mg and 32/25 mg in patients not optimally controlled with candesartan monotherapy. *Blood Press* 2008; 2: 22–30.
31. Böner G, Landers B, Bramlage P. Candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide combination treatment versus high-dose candesartan cilexetil monotherapy in patients with mild to moderatecardiovascular risk (CHILI Triple T). *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 85–95.
32. 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.
33. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Рабочая группа членов Правления Научного общества нефрологов России. Руководитель группы А.В.Смирнов. СПб.: Левша, 2012; с. 54. / *Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaja bolezn' pochek: osnovnye printsipy skринinga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniu. Raboчая группа членов Pravlениa Nauchnogo obshchestva nefrologov Rossii. Ruководитель группы A.V.Smirnov. SPb.: Levsha, 2012. [in Russian]*
34. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М.Шиловой, А.В.Смирнова, Н.Л.Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. / *Nefrologija. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. E.M.Shilova, A.V.Smirnova, N.L.Kozlovskoi. M.: GEOTAR-Media; 2016. [in Russian]*
35. Sakamoto M, Suzuki H, Hayashi T et al. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 118–23.
36. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 893–900.
37. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. For the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–4.
38. Suzuki T, Nozawa T, Fujii N et al. Combination therapy of candesartan with statin inhibits progression of atherosclerosis more than statin alone in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 352–35.
39. Lacourcière Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. *Candesartan/Losartan study investigators. Am J Hypertens* 1999; 12 (12): 1181–7.
40. Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT₁-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Press* 2002; 11: 293–301.
41. 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.
42. 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.
43. Kjeldsen SE, Stalhammar J, Hasvold P et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24 (4): 263–73.
44. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Амбатьелло Л.Г. Все ли сартаны одинаковы? Фокус на кандесартан. Системные гипертензии. 2010; 7 (2): 39–42. / *Chazova I.E., Ratova L.G., Ambatello L.G. Whether all sartan are identical? Focus on candesartan. Systemic Hypertension. 2010; 7 (2): 39–42. [in Russian]*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

Коваленко Елена Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Теплов Константин Иналович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Лобанова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»