

Особенности применения кандесартана в клинической практике

А.Г.Евдокимова[✉], М.В.Ложкина, Е.В.Коваленко

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В статье представлен литературный обзор по применению кандесартана цилексетила у пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, сахарным диабетом и другими состояниями. Особое внимание уделено особенностям фармакокинетики и фармакодинамики препарата, органопротективным свойствам, его метаболической нейтральности и безопасности применения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, кандесартан.

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–59.

Key features of candesartan application in clinical practice

A.G.Evdokimova[✉], M.V.Lozhkina, E.V.Kovalenko

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

The article deals with the literature review concerning the candesartan cilexetil application in patients with arterial hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease, diabetes mellitus and other conditions. Particular attention is paid to the special aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug, organoprotective properties, metabolic neutrality and safety application.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease, diabetes mellitus, candesartan.

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

For citation: Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Key features of candesartan application in clinical practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–59.

Одна из ключевых систем организма, влияющая на функционирование сердца и сосудов, – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Усиление активации РААС играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Такой ее компонент, как ангиотензин II (АТ II), является мощным вазоконстриктором, способствует задержке натрия и воды, повышению тонуса симпатической нервной системы, усилению клеточного роста. Установлено, что помимо циркулирующей РААС существуют тканевые – в сердце, сосудистой стенке, почках [1, 2]. В тканях образование АТ II происходит преимущественно альтернативным путем без участия ренина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Усиление активности тканевых РААС приводит к долгосрочному влиянию на сосудистый тонус, факторы роста, вызывает пролиферативные изменения в сосудистой стенке, способствует развитию гипертрофии миокарда, гломерулосклероза, стимулирует развитие атеросклероза. Доказано, что подавление активности РААС приводит к снижению частоты развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [3, 4].

На сегодняшний день создано несколько классов препаратов, действие которых направлено на снижение активности этой системы. Один из них – блокаторы рецепторов АТ II (БРА) [5]. В основе действия БРА лежат прямой и опосредованные механизмы [6]. Прямой механизм антигипертензивного действия связывают с ослаблением эффектов АТ II, опосредуемых рецепторами АТ I-го типа (АТ₁-рецепторами). Блокада АТ₁-рецепторов ведет к уменьшению вызываемой АТ II артериальной вазоконстрикции; снижается повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшается секреция таких вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норадреналин. При длительном применении БРА ослабляет пролиферативные эффекты АТ II, а также альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток. К числу опосредованных механизмов БРА относят фармакологические эффекты, связанные с реактивной ги-

перактивацией РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов. Такая блокада ведет, в частности, к повышенному образованию АТ II и АТ-(1-7). Эти эффекторные пептиды РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию АТ₂- и АТ_x-рецепторов. При АГ полезны по меньшей мере такие эффекты АТ II и АТ-(1-7), как артериальная вазодилатация, натрийурез, антипролиферативное действие, которые опосредуются АТ₂- и АТ_x-рецепторами. В почках благоприятными являются эффекты БРА, связанные как с блокадой АТ₁-рецепторов, так и стимуляцией АТ₂-рецепторов. Так, блокада АТ₁-рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению в них гидравлического давления, а стимуляция АТ₂-рецепторов в афферентных (приносящих) и эфферентных артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока.

БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических АТ₁-рецепторов симпатических нейронов, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель по механизму положительной обратной связи [6]. Полагают, что эта способность в значительной мере определяется липофильными свойствами БРА. Благодаря способности проникать в головной мозг липофильные БРА при системном введении могут ослаблять прессорное действие АТ II и косвенным образом усиливать стимуляцию АТ₂-рецепторов при помощи АТ II, который в избытке образуется в головном мозге в условиях блокады АТ₁-рецепторов. Ряд авторов полагают, что стимуляция АТ₂-рецепторов лежит в основе церебропротективного действия БРА, которое проявляется в эксперименте в условиях ишемии [6].

БРА на сегодняшний день – наиболее динамично развивающийся класс сердечно-сосудистых препаратов. Они появились на лекарственном рынке в начале 1990-х годов и достаточно долго считались резервными препаратами: основной нишей для их назначения являлась плохая переносимость ингибиторов АПФ (ИАПФ), в первую очередь из-за развития кашля. С накоплением доказательной базы БРА изменили свой статус резервного лекарственного средства для лечения артериальной гипертензии (АГ), ста-

ли одним из основных классов лекарственных средств в кардиологии, доказавших свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, сердечной недостаточностью (СН), фибрилляцией предсердий (ФП), после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), с хроническими заболеваниями почек [7]. Хотя все БРА имеют общий механизм действия, фармакологические особенности отдельных представителей этого класса препаратов обуславливают различия в их клинической эффективности. Одним из наиболее изученных БРА с широкой доказательной базой является кандесартана цилексетил.

Свойства кандесартана

Химическая структура

Кандесартана цилексетил является пролекарством. В организме при всасывании из желудочно-кишечного тракта гидролизруется до активного вещества кандесартана. По химической структуре кандесартана цилексетил так же, как и первый БРА лозартан, является бифениловым производным тетразола, однако он обладает более высокой липофильностью. Структурная формула кандесартана представлена на рис. 1.

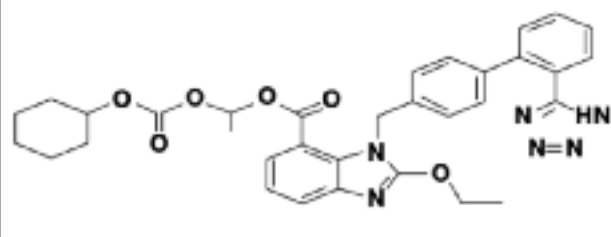
Фармакокинетика

Биодоступность кандесартана цилексетила при приеме внутрь составляет 42% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема и пропорционально возрастает при повышении дозы в диапазоне 2–32 мг. Степень связывания с белками плазмы крови составляет 99,8%. Период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата составляет 9 ч. Кандесартан метаболизируется в печени (20–30%) при участии цитохрома CYP2C8 с образованием неактивного метаболита. Медленно выводится с мочой (33%) и желчью (67%), в основном в неизмененном виде. Кандесартан является более высоколипофильным БРА, чем лозартан и ирбесартан, и легче проникает через гематоэнцефалический барьер [6]. После однократного приема на протяжении 72 ч экскретируется более 90% дозы [8]. Препарат не кумулируется в организме. У лиц пожилого возраста максимальная концентрация в крови повышается на 50%.

Фармакодинамика

Кандесартан дозозависимо подавляет прессорные эффекты инфузии АТ II. Через 1 нед приема 8 мг кандесартана 1 раз в сутки прессорный эффект подавляется примерно на 90% на пике концентрации препарата в крови и приблизительно на 50% через 24 ч после последнего приема. Плазменные концентрации АТ I, АТ II, а также активность ренина плазмы возросли в зависимости от дозы после однократного и повторного введения кандесартана как у здоровых добровольцев, так и больных АГ. Активность АПФ у здоровых добровольцев не менялась даже после повторного приема кандесартана. Назначение до 16 мг кандесартана 1 раз в день здоровым лицам не влияло на уровень альдостерона в плазме, однако у пациентов с АГ при приеме 32 мг препарата наблюдалось достоверное снижение содержания альдостерона в плазме. Несмотря на влияние кандесартана на секрецию альдостерона, препарат очень мало воздействовал на уровень калия в сыворотке крови. В многочисленных исследованиях кандесартана у больных АГ не было обнаружено достоверных клинически значимых изменений метаболических функций, в том числе содержания в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы или мочевой кислоты. В 12-недельном исследовании у 161 пациента с сахарным диабетом (СД) и АГ не было выявлено никаких изменений уровня гликозилированного гемоглобина [9].

Рис. 1. Структурная формула кандесартана.



Фармакологические особенности кандесартана

Кандесартан прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно высвобождается из образовавшейся связи с ними. Даже избыточное количество АТ II не может вытеснить кандесартан из связи с АТ₁-рецепторами [10, 11]. Такой тип связи с рецепторами получил название непреодолимой (необратимой) блокады АТ₁-рецепторов. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами способствует его накоплению и повторному связыванию с АТ₁-рецепторами. По способности вытеснять АТ II из связи с АТ₁-рецепторами кандесартан превосходит другие БРА. Сродство кандесартана к АТ₁-рецепторам оказалось примерно в 80 раз выше, чем лозартана, и в 10 раз выше, чем его активного метаболита (EXP-3174) [12, 13]. Установлено, что диссоциация полувыведения из АТ₁-рецепторов составляет 152 мин для кандесартана, 5 мин – для лозартана и 31 мин – для EXP-3174 [14]. Сила же вытеснения АТ II у разных БРА убывает в такой последовательности: кандесартан–EXP-3174–ирбесартан–лозартан [15]. Данные о прочности связи разных БРА с АТ₁-рецепторами представлены на рис. 2.

Высоким сродством к рецепторам, прочностью связывания кандесартана с АТ₁-рецепторами, его медленной диссоциацией из связи с ними и повторным связыванием объясняется более выраженное и более длительное действие кандесартана [11].

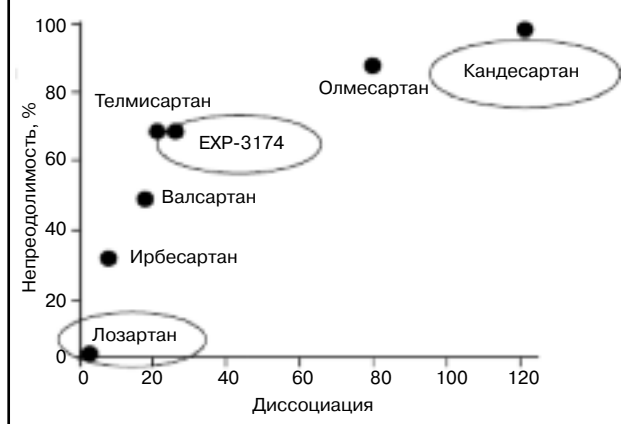
АГ является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Доказан факт линейной зависимости между повышением систолического и диастолического артериального давления (АД) и риском развития ИМ и инсульта. В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтверждены антигипертензивный эффект кандесартана, эквивалентный другим основным классам антигипертензивных препаратов, достаточная продолжительность действия, а также профиль безопасности, аналогичный плацебо, при применении у пациентов с мягкой и умеренной АГ [16]. В лечении больных АГ важны не только достижение целевых уровней АД, но и **защита органов-мишеней**, что само по себе является самостоятельной целью терапии. Во многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) изучали способность кандесартана (8–16 мг 1 раз в сутки) и ИАПФ эналаприла (10–20 мг 1 раз в сутки) уменьшать массу миокарда у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В обеих группах достигнуты целевые уровни систолического и диастолического АД, при этом нормализация массы миокарда ЛЖ отмечена у большего числа пациентов в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (36,3 и 28,6% соответственно) [17].

В проспективном многоцентровом рандомизированном открытом с параллельными группами исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) сравнивали эффективность кандесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у пациентов с АГ. Оба препарата обеспечивали одинаковое снижение частоты сердечно-сосудистых событий, однако у пациентов с исходной ГЛЖ кандесартан приводил к достоверно более

выраженному по сравнению с амлодипином уменьшению массы миокарда ЛЖ. Кроме того, количество новых случаев СД было достоверно меньшим среди пациентов, принимавших кандесартан [18]. В исследовании SARA прием кандесартана также способствовал уменьшению выраженности электрокардиографических признаков ГЛЖ у больных АГ, в том числе с сопутствующим метаболическим синдромом [19]. Способность БРА уменьшать ГЛЖ была также впервые показана с использованием кандесартана при не obstructивной гипертрофической кардиомиопатии – заболевании, медикаментозное лечение которого считается крайне малоэффективным. Действенность кандесартана оказалась максимальной у носителей отдельных генетических детерминант гипертрофической кардиомиопатии – мутаций генов *ss*-миозина и сердечного миозинсвязывающего протеина C [20]. Эффективность кандесартана у пациентов пожилого возраста с мягкой и умеренной АГ оценена в проспективном двойном слепом рандомизированном с параллельными группами исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), проведенном в 527 центрах в 15 странах. При применении кандесартана отмечено достоверное по сравнению с плацебо снижение частоты случаев нефатального инсульта на 27,8% и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений на 10,9% [21]. Важная информация о влиянии кандесартана на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений была получена в исследовании под эгидой японского института сердца HIJ-CREATE (In the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Heart Disease) [22]. Целью исследования была оценка влияния БРА кандесартана у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ по сравнению с другими режимами антигипертензивной терапии, в первую очередь с ИАПФ. В исследование были включены 2049 больных АГ с ангиографически доказанной ИБС и уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Они были рандомизированы в группы приема кандесартана ($n=1024$) или медикаментозного лечения не БРА, в том числе ИАПФ ($n=1025$). Срок наблюдения составлял 4,2 года. Никаких существенных отличий не было выявлено между группами в частоте возникновения сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или СН. У больных с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин) кандесартан был достоверно более эффективен в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений и смерти, чем другой лечебный режим.

Эффективность ИАПФ при **заболеваниях почек** как для предотвращения их прогрессирования, так и улучшения выживания в настоящий момент не вызывает сомнения, тогда как БРА длительное время считались только резервными препаратами. Такое положение и определило дизайн исследований эффективности БРА при поражении почек. Эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом и периндоприлом в одном исследовании у взрослых больных АГ с СД типа 2. При эквивалентной антигипертензивной эффективности степень снижения протеинурии в сравниваемых группах была одинакова. Частота отмены вследствие побочных эффектов была самой низкой в группе лизиноприла. Различия между группами кандесартана и периндоприла по количеству побочных эффектов и частоте отмены было недостоверным. Имеются данные двух исследований, в которых сравнивали эффективность кандесартана с ИАПФ при хроническом заболевании почек без СД. В первом из них эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом. При эквивалентном уменьшении АД снижение протеинурии также было аналогичным. При этом частота гиперкалиемии в группе кандесартана была достоверно меньше по сравнению с лизиноприлом. В другом исследовании сравнивали эффективность кандесартана, трандолаприла и периндоприла. Степень снижения протеинурии достоверно не различа-

Рис. 2. Непреодолимость блокады AT_1 -рецепторов разными БРА. По вертикали – необратимость блокады рецептора в процентах, по горизонтали – время диссоциации полувыведения препарата из соединения с рецептором (модифицировано по [1]).



лась, также не наблюдалось изменений клиренса креатинина [23].

При хроническом заболевании почек IV–V стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²) кандесартан обладал способностью уменьшать протеинурию и тормозить ухудшение фильтрационной функции почек. Результаты исследования SMART показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающего максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающейся сравнительно безопасной [24]. В исследовании CALM (The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria) у 199 больных АГ и СД типа 2 кандесартан в дозе 16 мг 1 раз в день был столь же эффективен, как и терапия лизиноприлом в дозе 20 мг 1 раз в день, в плане как снижения АД, так и уменьшения микроальбуминурии. Комбинированное лечение обоими препаратами хорошо переносилось и было достоверно более эффективным и в снижении АД, и в уменьшении соотношения альбумин/креатинин в моче [25].

Имеются данные исследований, в которых эффективность кандесартана сравнивали с эффективностью ИАПФ у больных с **диабетической нефропатией** [26]. В первом из них препаратом сравнения был лизиноприл. При эквивалентном уменьшении АД не выявлено существенной разницы в степени снижения соотношения альбумин/креатинин, а также частоте отмены вследствие побочных эффектов, в том числе кашля, головокружения, слабости. В другом исследовании кандесартан сравнивали с рамирилом. Эффективность лечения была одинаковой в обеих группах: не было достоверной разницы в динамике содержания креатинина, его клиренса, экскреции альбумина с мочой. Также не выявлено различий в частоте побочных эффектов и случаев отмены препарата из-за их появления.

Ключевая роль блокады РААС при лечении хронической СН (ХСН) хорошо известна. Существует достаточное количество доказательных данных, которые поддерживают пользу БРА при терапии СН. Наибольшая доказательная база для оценки эффективности кандесартана была получена в исследовании CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) [27]. Программа CHARM включала три отдельных исследования: CHARM-Added ($n=2548$), в котором пациенты с ХСН с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $<40\%$, принимавшие терапию ИАПФ, дополнительно к этому лечению были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Alternative ($n=2028$), в котором больные с ХСН с ФВ ЛЖ $<40\%$, не переносившие ИАПФ, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Pre-

served ($n=3025$), в котором пациенты с ХСН с ФВ ЛЖ $>40\%$, принимавшие ИАПФ или не принимавшие их, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо. Первичной точкой всей программы была общая смертность, а для всех составных исследований – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация вследствие обострения ХСН. Срок наблюдения в среднем составлял 37,7 мес. Доза кандесартана постепенно увеличивалась до 32 мг/сут; 63% больных получали целевую дозу препарата. На протяжении наблюдения 886 (23%) пациентов в группе кандесартана и 945 (25%) в группе плацебо умерли. В исследовании CHARM-Added в группе кандесартана первичная конечная точка – смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализация по поводу ХСН – была меньше на 15% ($p=0,010$) [28]. В CHARM-Alternative в группе кандесартана та же самая точка была меньше на 23% ($p<0,0001$). Применение кандесартана цилексетила приводило к улучшению функционального класса ХСН по классификации NYHA (New York Heart Association) [29]. В CHARM-Preserved в группе кандесартана наблюдалась недостоверная тенденция к снижению смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу ХСН – на 11% ($p=0,051$) за счет снижения частоты госпитализаций [30]. Не было ни одного важного расхождения относительно эффективности кандесартана в разных подгруппах пациентов. Авторы исследования считают, что применение БРА кандесартана в виде монотерапии высокоэффективно при ХСН со сниженной систолической дисфункцией ЛЖ. При добавлении кандесартана к терапии ИАПФ у больных такой же категории могут быть получены дополнительные положительные результаты. В то же время в группе пациентов с сохраненной функцией ЛЖ эффективность применения кандесартана остается менее доказанной. В этом же исследовании назначение кандесартана приводило к снижению относительного риска развития ФП во всех группах пациентов на 17,7% по сравнению с плацебо [31]. В подгруппе больных со сниженной ФВ также наблюдалось достоверное снижение риска возникновения ФП на 22%.

БРА не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови. В экспериментальных исследованиях показано, что они могут повышать **чувствительность периферических тканей к действию инсулина**. Это достигается за счет стимуляции ядерных пероксисомных пролифераторактивируемых рецепторов (PPAR – Peroxisome Proliferator Activated Receptors) клеток жировой, мышечной тканей и гепатоцитов, причем эффект сопоставим с действием пероральных гипогликемических препаратов. Со стимуляцией PPAR связаны также **гиполипидемические эффекты** БРА (снижение уровня ОХС, ТГ, ХС липопротеидов низкой плотности, повышение содержания антиатерогенных липопротеидов высокой плотности). В работе G.Grassi и соавт. продемонстрировано, что при приеме кандесартана повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, а также снижается симпатическая активность мышечных нервов у пациентов с АГ и сопутствующим ожирением [32]. В крупном японском исследовании CASE J, в котором сравнивали БРА кандесартана цилексетил с блокатором кальциевых каналов амлодипином, было показано снижение частоты впервые диагностированного СД (вторичный исход). Анализ данных показал значимое снижение частоты впервые диагностированного СД (на 36%) у лиц, принимавших кандесартан ($p=0,030$). Последующий анализ показал, что этот эффект был наиболее выражен у лиц с ожирением (снижение риска на 62%) [33]. Аналогичные результаты были получены в исследовании HJ-CREATE: частота развития СД на фоне терапии БРА и другой антигипертензивной терапии составила 1,1 и 2,9% соответственно ($p=0,027$) [34]. В исследовании CHARM развитие СД типа 2 рассматривали как вторичную конечную точку у лиц, у ко-

торых на момент включения не отмечали СД. Пациенты получали кандесартан (с целевой дозой в 32 мг 1 раз в сутки) или плацебо в течение 2–4 лет. У 163 (6%) больных группы кандесартана развился СД по сравнению с 202 (7,4%) пациентами группы плацебо, а это – снижение относительного риска на 28% ($p=0,020$).

Накопленные данные о локальной РААС глаза, которая активируется при СД, а также результаты исследования EUCLID, согласно которым ИАПФ лизиноприл эффективен при ретинопатии, создали рациональную основу для запуска программы клинических исследований DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials). Считается, что локальная РААС прямым или опосредованным образом ответственна за повышение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста – селективного ангиогенного фактора, влияющего также на проницаемость сосудов и принимающего участие в патогенезе диабетической ретинопатии.

Полагали, что ингибирование АПФ или АТ II может приводить к снижению концентрации эндотелиального сосудистого фактора роста и таким образом благоприятно влиять на развитие или прогрессирование ретинопатии.

Программа DIRECT была разработана для того, чтобы уточнить вопрос о том, может ли кандесартан снизить частоту и прогрессирование ретинопатии при СД типа 1 и прогрессирование ретинопатии при СД типа 2. Согласно результатам исследования, риск прогрессирования ретинопатии недостоверно снижался (на 13%) у пациентов с СД типа 2, принимавших кандесартан по сравнению с теми, кто получал плацебо. Регресс во время активного лечения повышался на 34% ($p=0,009$). В целом в группе кандесартана наблюдали изменения в сторону менее выраженной ретинопатии к концу исследования.

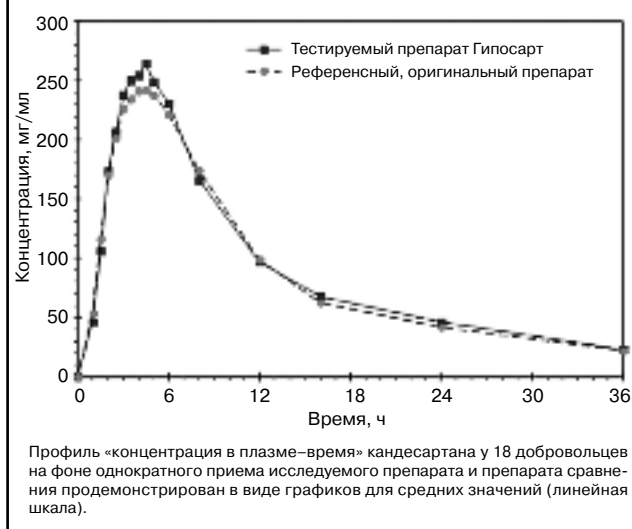
Таким образом, исследователи предположили, что терапия кандесартаном приводит к улучшению состояния у пациентов с СД типа 2 и мягкой и умеренной ретинопатией.

Программа исследований DIRECT предоставляет данные, которые убеждают в долгосрочной безопасности кандесартана в крупной популяции пациентов без отличий между группами лечения [35].

T.Suzuki и соавт. (2011 г.) изучали антиатеросклеротический потенциал кандесартана в клинике. Они использовали компьютерную томографию для оценки общей площади поражения сосудистой стенки коронарных артерий и нисходящего отдела грудной аорты у пациентов с ИБС до и после 2-летней терапии комбинацией аторвастатина и кандесартана или монотерапии аторвастатином. Спустя 2 года общая площадь поражения сосудов достоверно увеличилась в группе аторвастатина в отличие от группы, принимавшей комбинированную терапию. Авторы сделали вывод, что для предотвращения прогрессирования атеросклероза коронарных артерий и аорты у пациентов с ИБС комбинированная терапия кандесартаном со статином более эффективна, чем монотерапия статином [36].

В исследовании ACCESS оценивалась безопасность использования кандесартана в остром периоде инсульта с целью умеренного снижения АД. Результаты исследования показали, что назначение кандесартана в остром периоде ишемического инсульта продемонстрировало значительное снижение суммарного показателя общей смертности и количества сердечно-сосудистых событий (на 47,5%) по сравнению с группой пациентов, которым кандесартан был назначен спустя неделю после перенесенного инсульта. В группе плацебо смертность составила 7,2% против 2,9% в группе кандесартана [37]. Однако результаты исследования SCAST (Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial), основанные на наблюдении 2029 пациентов с острым инсультом, не выявили преимуществ активного лечения кандесартаном по сравнению с плацебо по первичной конечной точке (сосудистые события и результаты функцио-

Рис. 3. Препарат Гипосарт, таблетки 32 мг (фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша), биоэквивалентен оригинальному препарату, таблетки 32 мг.



нальных исследований) на этапе 6 мес наблюдения. Фактически исследование показало, что нет показаний для снижения АД в острой фазе инсульта [38].

Итак, результаты завершившихся в последние годы крупномасштабных клинических исследований показали, что БРА отвечают современным требованиям к антигипертензивным средствам и являются эффективными и безопасными для лечения больных АГ с разными факторами риска и субклиническим поражением органов-мишеней (гипертрофия миокарда ЛЖ, метаболический синдром, СД, нарушения функции почек), ХСН. Кандесартан зарекомендовал себя как достойный представитель БРА. Благодаря длительному действию препарата после прекращения терапии за счет необратимой блокады AT_1 -рецепторов не возникает синдрома отмены. Помимо возможности приема однократно в сутки удобство использования ирбесартана заключается в отсутствии зависимости от приема пищи. Эти преимущества, а также клиническая безопасность и метаболическая нейтральность позволяют повысить приверженность пациентов лечению данным представителем БРА.

На отечественном фармацевтическом рынке зарегистрирован кандесартан под названием Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша) с доказанным биоэквивалентным эффектом с оригинальным препаратом (рис. 3).

Литература/References

- Андрушишина 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. Antagonists of angiotensin II receptors in the treatment of cardiovascular diseases. Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 96–101. [in Russian]
- Jonston C.I. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. Am J Hypertens 1992; 10: S13–S26.
- Пиляревский С.П. Современные возможности блокады ренин-ангиотензиновой системы: остаются ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента препаратами первого ряда? Consilium Medicum. 2010; 12 (5): 18–23. / Giliarevskii S.P. Sovremennye vozmozhnosti blokady renin-angiotenzinovoi sistemy: ostaiutsia li ingibitory angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta preparatami pervogo riada? Consilium Medicum. 2010; 12 (5): 18–23. [in Russian]
- Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченков И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопroteкции у больных с артериальной гипертензией: значение для клинической практики. Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 29–37. / Ostroumova O.D., Khor'kov S.A., Kopchenov I.I. Vozmozhnosti antagonyzov retseptorov k angiotenzinu II v organoproteksii u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei: znachenie dlia klinicheskoi praktiki. Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 29–37. [in Russian]
- Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В. Клиническая эффективность ирбесартана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сердце. 2012; 11 (6): 364–8. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V., Evdokimov V.V. Klinicheskaya effektivnost' irbesartana u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. Serdtse. 2012; 11 (6): 364–8. [in Russian]
- Пиляревский 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'naia istoriia kandesartana: proshloe, budushchee i nastoiashchee. Serdechnaia nedostatochnost'. 2015; 16 (5): 303–10. [in Russian]
- Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. Артериальная гипертензия. 2011; 4 (18): 114–26. / Sirenko Y.N., Donchenko N.B. Mesto kandesartana v sovremennoi terapii serdechno-sosudistyh zabolevanii: obzor dokazatel'stv. Arterial'naya gipertenzia. 2011; 4 (18): 114–26. [in Russian]
- Hubner R, Hogemann AM, Sunzel M, Riddell JC. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers. J Hum Hypertens 1997; 11 (Suppl. 2): S19–S25.
- Trenkwalder P, Lehovirta M, Dahl K. Long-term treatment with candesartan cilexetil does not affect glucose homeostasis or serum lipid profile in mild hypertensives with type 2 diabetes. J Hum Hypertens 1999; 13 (Suppl. 1): S81–S83.
- Inada Y, Ojima M, Kanagawa R et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil – possible mechanisms of long-term antihypertensive action. J Hum Hypertens 1999; 13 (Suppl. 1): S75–S80.
- McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. Drugs 1998; 56: 847–69.
- Abrahamsson T, Karp L, Brabdl-Eliasson I et al. Candesartan causes long-last antagonism of angiotensin II receptor-mediated contractile effects in isolated vascular preparations: a comparison with irbesartan, losartan and its active metabolite (EXP-3174). Blood Pressure 2000; 9 (Abstr. Suppl.): 1–52.
- Linger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil. Blood Pressure 2000; 9 (Suppl. 1): 14–8.
- Vanderheyden PML, Fierens FLP, De Backer JP, Vauquelin G. Reversible and syntopic interaction between angiotensin receptor antagonists on Chinese hamster ovary cells expressing human angiotensin II type I receptors. Biochem Pharmacol 2000; 59: 927–35.
- Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan- AT_1 receptor interactions: In vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. Mol Cell Endocrinol 2009; 302: 237–43.
- Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. Drugs 2002; 62: 1253–87.
- 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.
- Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. Exp Rev Cardiovasc Ther 2008; p. 1195–201.
- Escobar C, Barrios V, Calderon A et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10: 208–14.
- Penicka M, Gregor P, Kerekes R et al. Candesartan use in Hypertrophic And Non-obstructive Cardiomyopathy Estate (CHANCE) Study. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study. J Mol Diagn 2009; 11: 35–41.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875–86.
- Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. HIJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blocker-based vs. nonangiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). Eur Heart J 2009; 30: 1203–12.
- De Rosa MJ. Angiotensin II receptor blockers and cardioprotection. Vasc Health Risk Manag 2010; 6: 1047–63.
- 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.

25. 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.
26. Norris S, Weinstein J, Peterson K, Thakurta S. Drug Class Review. Direct Renin Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin II Receptor Blockers. Drug Effectiveness Review Project. Oregon Health & Science University 2009.
27. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
28. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–71.
29. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.
30. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
31. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA et al. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86–92.
32. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R et al. For CROSS Study. Comparative effects of candesartan and hydrochlorthiazide on blood pressure, insulin sensitivity and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21: 1761–9.
33. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (9): 1195–201.
34. Katanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30 (10): 1203–12.
35. Sjolie AK, Porta M, Parving HH et al. The Diabetic REtinopathy Candersantan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *JRAAS* 2005; 6 (1): 25–32.
36. 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.
37. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–703.
38. Эффективность приема блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана в острой фазе инсульта: результаты рандомизированного исследования SCAST (Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial). *Доказательная кардиология*. 2011; 2: 17–25. / Effektivnost' priema blokatora retseptorov angiotenzina II kandesartana v ostroi faze insul'ta: rezul'taty randomizirovannogo issledovaniia SCAST (Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial). *Dokazatel'naia kardiologiya*. 2011; 2: 17–25. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евдокимова Анна Григорьевна — д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им А.И.Евдокимова. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

Ложкина Марина Витальевна — канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им А.И.Евдокимова

Коваленко Елена Викторовна — канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им А.И.Евдокимова