

Что мы знаем о кандесартане: возможности клинического применения

Н.В.Добрынина✉

ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 7

Сартаны – одна из самых молодых групп антигипертензивных лекарственных препаратов, однако их эффективность во многих клинических ситуациях убедительно доказана. Кандесартан – один из самых изученных сартанов. Он обладает выраженным дозозависимым длительным антигипертензивным эффектом, органопротективными свойствами: уменьшает гипертрофию левого желудочка, защищает от мозгового инсульта, дает нефропротективный эффект, замедляет прогрессирование хронической сердечной недостаточности и предупреждает развитие пароксизмов фибрилляции предсердий. Он не только метаболически нейтрален, но и способен повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и оказывать благоприятное действие на показатели липидного обмена. Таким образом, кандесартан соответствует всем требованиям к современным лекарственным препаратам.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, сартаны, кандесартан, Гипосарт.

✉lec.roccd@gmail.com

Для цитирования: Добрынина Н.В. Что мы знаем о кандесартане: возможности клинического применения. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 67–69.

What we know about candesartan: clinical applications

N.V.Dobrynina✉

I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Ryazan, ul. Vysokovol'naiia, d. 9

Sartans – one of the youngest groups of antihypertensive drugs, but their efficacy in many clinical situations convincingly proved. Candesartan – one of the most studied sartans. It has a pronounced dose-dependent long-term antihypertensive effect, reduces left ventricular hypertrophy, protects from stroke, renal protection gives effect, slows the progression of chronic heart failure and prevents the development of paroxysmal atrial fibrillation. It not only metabolically neutral but also capable of increasing the sensitivity of peripheral tissues to insulin and exert a beneficial effect on lipid metabolism. That is candesartan meets all requirements for modern medicines.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin II receptor blockers, sartans, candesartan, Gipsart.

✉lec.roccd@gmail.com

For citation: Dobrynina N.V. What we know about candesartan: clinical applications. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 67–69.

Влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на процесс формирования сердечно-сосудистых заболеваний, их факторов риска и осложнений в настоящее время не подвергается сомнению [1–3].

РААС является ферментным каскадом циркулирующей и тканевой нейроэндокринных систем [4]. Биологически активным конечным продуктом РААС является ангиотензин II (АТ II). В органах и тканях найдено несколько рецепторов к АТ II: АТ₁, АТ₂, АТ₃, АТ₄ [4, 5]. Основные сердечно-сосудистые эффекты АТ II, такие как увеличение сосудистого тонуса, задержка натрия и воды, пролиферативные изменения в сосудистой стенке, развитие гипертрофии левого желудочка, гломерулосклероза, увеличение активности симпатической нервной системы, проаритмогенный эффект, реализуются посредством АТ₁-рецепторов, тогда как все остальные виды рецепторов остаются относительно малоактивными [4–8]. Именно поэтому блокада АТ₁-рецепторов в настоящее время является самым привлекательным способом снижения активности РААС и, соответственно, влияния на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

В настоящее время существуют два способа блокады АТ₁-рецепторов. Первый – с помощью ингибирования ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который превращает малоактивный АТ I в АТ II. Данным механизмом действия обладают появившиеся в 1970-х ингибиторы АПФ (ИАПФ). В настоящее время это бесспорно многочисленная, хорошо изученная с точки зрения доказательной медицины и широко применяемая для лечения разных заболеваний группа лекарственных препаратов [9]. Однако в настоящее время доказано, что при инактивации АПФ в процесс образования АТ II включаются альтернативные пути (химазный, эндопептидазный, с помощью тканевого активатора плазминогена и др.), что приводит к так называемому «эффекту ускользания», который в клинической практике проявляется постепенным снижением эффективности принимаемого ранее и бывшего эффективным ИАПФ [9].

Второй способ блокады АТ₁-рецепторов – это непосредственная блокада данных рецепторов, при этом АПФ со-

храняет свою физиологическую активность. Вторым механизмом действия обладают препараты появившейся лишь в 1990-е годы группы, которую называют блокаторами рецепторов к АТ II (БРА), или сартанами. Кроме прямого сартаны обладают еще и опосредованным действием: инактивируя АТ₁-рецепторы, они вызывают образование различных эффекторных пептидов РААС, которые в свою очередь активируют АТ₂-, АТ₃-, АТ₄-рецепторы, приводя к дополнительной вазодилатации, повышению натрийуреза, антипролиферативному действию, увеличению почечного кровотока, снижению гидравлического давления в почечных клубочках и другим плейотропным эффектам [10].

Долгое время группа сартанов находилась как бы «в тени» ИАПФ и использовалась лишь при плохой переносимости последних, в первую очередь при развитии сухого кашля. Однако в последние несколько десятилетий накоплена огромная доказательная база, и БРА перестали быть только резервными препаратами. В настоящее время в России зарегистрированы практически все имеющиеся в мире сартаны: валсартан, лозартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан. Все они, имея общий механизм действия, очень неоднородны по своим фармакокинетическим, фармакодинамическим, а соответственно, и терапевтическим свойствам [9].

Во-первых, часть сартанов являются активными лекарствами. Это валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан. Другие препараты метаболизируются в стенке желудочно-кишечного тракта и в печени, превращаясь из пролекарств в активные метаболиты. Пролектарствами являются лозартан, кандесартан, олмесартан, азилсартан [9, 11]. Эффективность пролекарств зависит от состояния желудочно-кишечного тракта. Так, биодоступность лозартана очень высока (более 30%), но при этом только 14% препарата после прохождения через печень становится активным метаболитом EXP3174 [4].

Во-вторых, сартаны имеют разную степень связывания с АТ₁-рецепторами. По способности связываться с рецепторами БРА разделяются на конкурентные и неконкурентные (необратимые) [12]. Эпросартан, лозартан и валсартан

являются конкурентными антагонистами АТ₁-рецепторов. Это значит, что при повышении АТ II в организме, например при снижении объема циркулирующей крови, данные препараты «уступают» рецептору агонисту и перестают выполнять свою задачу. Кандесартан, олмесартан, телмисартан и активный метаболит лозартана EXP3174 являются необратимыми ингибиторами АТ₁-рецепторов, уменьшая силу связывания с рецептором в указанной последовательности. Т.е. самой прочной и длительной связью с АТ₁-рецептором обладает кандесартан. Это значит, что даже в условиях избыточного накопления АТ II не может вытеснить препарат из связи с рецептором, более того, накапливаясь в организме, кандесартан может повторно связываться с рецептором [4, 6, 9, 13]. Клинически этот феномен обеспечивает длительное действие препарата.

Кандесартан изучали в открытом исследовании, назначая больным, имеющим нормальные цифры артериального давления (АД), кандесартан или амлодипин, получив при этом в группе кандесартана большее предотвращение утреннего подъема АД [14]. Нужно отметить, что длительность действия важна для случаев невольного пропуска приема лекарственного препарата. Кандесартан изучался в дозе 8 и 16 мг, а также в комбинации с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг. Исследование остаточного действия проводилось на фоне 48-часового пропуска приема медикамента, что по данным суточного мониторинга АД не вызвало значимого повышения АД по сравнению со временем после планового приема препарата [7, 15].

Антигипертензивная эффективность кандесартана изучена в многочисленных исследованиях с участием более 2 тыс. пациентов продолжительностью от 4 до 12 нед [7, 16]. В этих исследованиях кандесартан назначался в дозах от 2 до 32 мг в основном в виде монотерапии и продемонстрировал хороший дозозависимый антигипертензивный эффект, начало которого отмечалось уже через 2 нед, а к 4-й неделе наступал максимум интенсивности действия препарата. Антигипертензивный эффект не зависел от пола и расовой принадлежности больного. Не было отмечено и гипотензии первой дозы, даже при назначении пожилым пациентам [7, 16]. При этом препарат хорошо переносился, в том числе и в высокой дозе 32 мг/сут [7, 17, 18]. Кроме того, проводились исследования по сравнительной эффективности антигипертензивных препаратов других групп (амлодипин, эналаприл) и кандесартана, в которых последний превосшел препараты сравнения по снижению систолического и диастолического АД [7, 17, 18]. Если говорить о сравнении антигипертензивного эффекта кандесартана и других БРА, то в ряде исследований [19–21] было показано небольшое (в среднем не более 3 мм рт. ст.), но достоверное преимущество кандесартана по сравнению с лозартаном, олмесартаном и другими препаратами этой же группы.

В лечении больных артериальной гипертензией важно не только достижение целевых уровней АД, но и **защита органов-мишеней**. Кандесартан и в этом аспекте изучен достаточно хорошо.

Так, в проспективных многоцентровых исследованиях SATCH и CASE-J показано, что при одинаково эффективном контроле АД в течение 24–48 нед кандесартан вызывал достоверно более выраженное снижение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), чем эналаприл или амлодипин [22, 23]. Подобный эффект, но уже у больных с метаболическим синдромом, был доказан в исследовании SARA [24]. Кроме того, кандесартан показал свою способность снижать степень гипертрофии ЛЖ у больных неструктивной гипертрофической кардиомиопатией [23]. Снижение частоты случаев нефатального инсульта у пожилых больных при приеме кандесартана было доказано в исследовании SCOPE [25].

При хронической болезни почек IV–V стадий кандесартан способен достоверно уменьшать протеинурию и креа-



тиниению [26, 27], но не более чем препараты других групп, в частности ИАПФ. Однако при его применении у больных АГ и хронической болезнью почек I–V стадий отмечались достоверное снижение сердечно-сосудистых осложнений и смерти, более низкая частота встречаемости гиперкалиемии по сравнению с другими БРА и ИАПФ. В исследовании SECRET показаны эффективность и безопасность кандесартана у больных с пересаженной почкой [7].

В исследовании и подисследованиях CHARM выявлено, что кандесартан высокоэффективен при хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной систолической функцией ЛЖ. А при ХСН с сохраненной функцией ЛЖ, равно как и ХСН со сниженной функцией ЛЖ, применение кандесартана приводило к снижению частоты возникновения фибрилляции предсердий на 17,7–22% [6, 28].

Сартаны, как и класс ИАПФ, являются метаболически нейтральными, т.е. не оказывают неблагоприятного влияния на липидный и углеводный состав крови, а также не вызывают гиперурикемию. Более того, в многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что за счет стимуляции ядерных рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR), БРА способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и оказывать благоприятное действие на показатели липидного обмена [25, 29]. Причем оба эффекта сопоставимы с эффектом пероральных гипогликемических и холестерин-снижающих лекарственных препаратов. Подобные данные были получены и в клинических исследованиях: при применении кандесартана достоверно ниже частота впервые выявленного сахарного диабета, особенно у лиц с ожирением [6, 25, 29].

Кроме того, нельзя не обозначить, что в настоящее время имеются данные о возможном антиатеросклеротическом потенциале кандесартана [30] и о пользе использования кандесартана в остром периоде инсульта для умеренного снижения АД [31].

Итак, кандесартан, являясь современным лекарственным средством, эффективен и безопасен для лечения больных АГ, ХСН и другой сердечно-сосудистой патологией. Однако долгое время этот препарат редко применялся в нашей стране из-за высокой стоимости. С появлением генериков использование кандесартана в широкой клинической практике стало более доступным. Одним из таких генериков является препарат Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша) с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату (см.

рисунк) [32]. Последний факт дает нам основание экстраполировать те эффекты, которые получены при изучении оригинального препарата, на Гипосарт. Таким образом, в настоящее время мы можем предложить нашим пациентам качественное лечение по доступной цене.

Литература/References

1. Пиляревский С.Р. Современные возможности блокады ренин-ангиотензиновой системы: остаются ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента препаратами первого ряда? *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 18–23. / Giliarevskii S.R. Sovremennye vozmozhnosti blokady renin-angiotenzinovoï sistemy: ostaiutsia li inhibitory angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta preparatami pervogo riada? *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 18–23. [in Russian]
2. Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченков И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопротекции у больных с артериальной гипертензией. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–37. / Ostroumova O.D., Khor'kov S.A., Korchikov I.I. Vozmozhnosti antagonistorov retseptorov k angiotenzinu II v organoproteksii u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–37. [in Russian]
3. Смирнова Е.А., Лиферов Р.А., Якушин С.С. Распространенность и оценка эффективности медикаментозной терапии артериальной гипертензии в Рязанской области. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П.Павлова*. 2008; 4: 73–9. / Smirnova E.A., Liferov R.A., Yakushin S.S. Rasprostranennost' i otsenka effektivnosti medikamentoznoi terapii arterial'noi gipertonii v Riazanskoï oblasti. *Ros. med.-biol. vestn. im. akad. I.P.Pavlova*. 2008; 4: 73–9. [in Russian]
4. Захарова Н.В., Кузьмина-Крутецкая С.Р. Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов. *Системные гипертензии*. 2011; 7 (3): 12–7. / Zakharova N.V., Kuz'mina-Kruteskaia S.R. Klinicheskaia farmakologiya sartanov: klass-effekt i farmakodinamicheskie osobennosti preparatov. *Systemic Hypertension*. 2011; 7 (3): 12–7. [in Russian]
5. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation* 2001; 103: 904–12.
6. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 68–73. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Osobennosti primeneniia kandesartana v klinicheskoi praktike. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 68–73. [in Russian]
7. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2014; 10 (2): 42–6. / Ostroumova O.D., Bondarets O.V., Guseva T.F. Preimushchestva kandesartana v lechenii arterial'noi gipertonii. *Systemic Hypertension*. 2014; 10 (2): 42–6. [in Russian]
8. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–6. / *Klinicheskaiia farmakologiya*. Pod red. V.G.Kukesa. Izd. 4-e. M.: GEO-TAR-Media, 2008; s. 392–6. [in Russian]
9. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. *Системные гипертензии*. 2013; 9 (2): 34–9. / Morozova T.E. Sartany v lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei vysokogo riska: vozmozhnosti kandesartana. *Systemic Hypertension*. 2013; 9 (2): 34–9. [in Russian]
10. Пиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее. *Сердечная недостаточность*. 2015; 16 (5): 303–10. / Giliarevskii S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. Dokazatel'naiia istoriia kandesartana: proshloe, budushchee i nastoiashchee. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2015; 16 (5): 303–10. [in Russian]
11. Israïli ZH. Clinical of angiotensin II (AT I) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (Suppl. 1): 73–86.
12. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2000; 13 (1 pt 2): 188–248.
13. Le MT, De Bakker JP, Hanyady L et al. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT I receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cell. *Eur J Pharmacol* 2005; 513 (1–2): 35–45.
14. Minatoquchi 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.
15. Weisser B, Gerwe M, Funken C. Investigation of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence therapy-free intervals. *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (9): 501–13.
16. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Тарапата Н.П. Обоснование, опыт и перспектива применения кандесартана цилексетила. *Клин. фармакология и терапия*. 2001; 1: 92–6. / Kobalava Zh.D., Sklizkova L.A., Tarapata N.P. Obosnovanie, opyt i perspektiva primeneniia kandesartana tsileksetila. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2001; 1: 92–6. [in Russian]
17. Lee HY, Hong BK, Chung WJ et al. Phase IV, 8-week, multicenter, randomized, active treatment-controlled, parallel group, efficacy and tolerability of candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. *Clin Ther* 2011; 33 (8): 1043–56.
18. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil in update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–87.
19. Bakris G, Gradman A, Reif M et al and the CLAIM Study Investigators. Antihypertensive efficacy of candesartanin comparison to losartan: the CLAIM Study. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 16–21.
20. Vidi DG, While WB, Ridley E et al and the CLAIM Study Investigators. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartanin cilexetil in comparison to losartan. CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 475–80.
21. Hasegawa H, Takano H, Kameda E et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan or losartan, to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. HIJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blockerbased vs. nonangiotensin II receptor blockerbased 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.
26. De Rosa MJ. Angiotensin II receptor blockers and cardioprotection. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 1047–63.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Отчет о результатах исследования CNDN-01 «Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Гипосарт, таблетки 32 мг, Фармацевтический завод «Польфарма» АО (Польша), и Атаканд®, таблетки 32 мг, «АстраЗенека АВ» (Швеция), с участием здоровых добровольцев». Москва, 2013. / Otchet o rezultatakh issledovaniia CNDN-01 «Otkrytoe, randomizirovannoe, perekrestnoe issledovanie sravnitel'noi farmakokinetyki i biokvivalentnosti preparatov Giposart, tabletki 32 mg, Farmatsevticheskii zavod «Pol'farma» AO (Pol'sha), i Atakand®, tabletki 32 mg, «AstraZeneka AB» (Shvetsiia), s uchastiem zdorovykh dobrovol'tsev». M., 2013. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Добрынина Наталья Валентиновна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ. E-mail: lec.rocod@gmail.com