

Алгоритм выбора антигипертензивной терапии: фокус на кандесартан

Г.Г.Шехян¹, А.А.Ялымов^{✉1}, А.М.Щикота¹, Н.Ю.Тимофеева¹, В.С.Задюнченко¹, С.А.Терпигорев², А.М.Никишенков², Т.Г.Кабанова²

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

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

✉ ayalymov@gmail.com

В статье представлен алгоритм выбора оптимальной антигипертензивной терапии с фокусом на препарат кандесартан. Описаны основные группы антигипертензивных препаратов с характеристикой механизма их действия и возможных побочных эффектов. Авторы статьи подробно охарактеризовали антигипертензивный препарат из группы блокаторов АТ₁-рецепторов ангиотензина II – кандесартан (Гипосарт, компания «Акрихин»). Представлены результаты многоцентровых рандомизированных исследований кандесартана у больных артериальной гипертензией, нефропатией на фоне сахарного диабета и сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: блокатор АТ₁-рецепторов ангиотензина II, кандесартан, Гипосарт, артериальная гипертензия, нефропатия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Щикота А.М. и др. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии, фокус на кандесартан. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 79–85. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.79-85

Review

Algorithm for antihypertensive therapy choice: focus on candesartan

G.G.Shekhyan¹, A.A.Yalymov^{✉1}, A.M.Shchikota¹, N.Yu.Timofeeva¹, V.S.Zadionchenko¹, S.A.Terpigorev², A.M.Nikishenkov², T.G.Kabanova²

¹A.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;

²M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

✉ ayalymov@gmail.com

Abstract

The article presents an algorithm of optimal antihypertensive therapy choice with focus on candesartan. The main groups of antihypertensive drugs are presented, their mechanisms of action and possible side effects characteristics are given. The authors give a detailed characteristic for an antihypertensive drug from the group of angiotensin II AT₁ receptor blockers – candesartan (Hyposart, "Akrikhin" pharmaceutical company). Results of multicenter randomized studies of candesartan use in patients with hypertension, diabetic nephropathy and heart failure are presented.

Key words: angiotensin II AT₁ receptor blockers, candesartan, Hyposart, arterial hypertension, nephropathy, chronic heart failure, myocardial infarction.

For citation: Shekhyan G.G., Yalymov A.A., Shchikota A.M. et al. Algorithm for antihypertensive therapy choice: focus on candesartan. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 79–85. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.79-85

Артериальная гипертензия (АГ) – заболевание, имеющее генетическую предрасположенность и характеризующееся стойким повышением систолического – САД (>140 мм рт. ст.) и диастолического – ДАД (>90 мм рт. ст.) артериального давления (АД). В настоящее время около 1 млрд людей на планете страдают АГ, и примерно 10 млн смертей были ассоциированы с АГ, тогда как с ишемической болезнью сердца (ИБС) – 4,9 млн, а с инсультом – 3,5 млн. Повышение АД более 140/90 мм рт. ст. связано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность и заболевание периферических артерий), а также терминальной стадии почечной недостаточности. Накоплены данные, доказывающие тесную связь АГ с повышенным риском фибрилляции предсердий, снижением когнитивных способностей и деменции [1].

В Российской Федерации отмечается рост лиц с повышенным уровнем АД. Так, по данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), закончившегося в 2014 г., распространенность АГ по сравнению с данными мониторинга, проводимого в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», выросла с 39,7% (в том числе среди женщин – 40,5%,

среди мужчин – 38,1%) до 43,4%, особенно интенсивный рост – до 45,4% – отмечен в мужской популяции [2].

В рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии, представленных 8 июня 2018 г. в Барселоне на пленарном заседании 28-го Европейского конгресса по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике, классификация уровня АД и определение АГ были сохранены [3]. Европейские эксперты по-прежнему рекомендуют классифицировать АД как оптимальное, нормальное, высокое нормальное и выделять 1, 2 и 3-ю степени АГ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Критерием АГ по данным клинического измерения АД остался уровень 140 мм рт. ст. и выше для САД и 90 мм рт. ст. и выше – для ДАД. Для домашнего измерения АД в качестве критерия АГ сохранено САД ≥ 135 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. По данным суточного мониторирования АД диагностические отрезные точки составили для среднесуточного АД соответственно 130 и 80, дневного – 135 и 85, ночного – 120 и 70 мм рт. ст.

Классификация АГ в новых европейских рекомендациях дополнена стадиями заболевания (гипертонической болезнью) с учетом уровня АД, наличия факторов риска, влияющих на прогноз, поражения органов-мишеней, ассоциированного с АГ, и коморбидных состояний, что привычно для российских врачей. Выделяется 3 стадии АГ

Таблица 1. Целевые диапазоны клинического АД в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний		
Рекомендация	Класс	Уровень
У большинства пациентов моложе 65 лет рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 120–130 мм рт. ст. независимо от уровня риска и установленного сердечно-сосудистого заболевания	I	A
У пациентов старше 65 лет рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 130–140 мм рт. ст. независимо от уровня риска и установленного сердечно-сосудистого заболевания	I	A
Рекомендовано достижение целевого уровня ДАД на антигипертензивной терапии в диапазоне 70–80 мм рт. ст. независимо от возраста, уровня риска и установленного сердечно-сосудистого заболевания	I	A
У пациентов моложе 65 лет с СД рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 120–130 мм рт. ст., старше 65 лет – в диапазоне 130–140 мм рт. ст.	I	A
У пациентов с ХБП рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 130–140 мм рт. ст. независимо от возраста	I	A
У пациентов моложе 65 лет с ИБС рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 120–130 мм рт. ст., старше 65 лет – в диапазоне 130–140 мм рт. ст.	I	A
У пациентов моложе 65 лет с инсультом и/или ТИА в анамнезе рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 120–130 мм рт. ст., старше 65 лет – в диапазоне 130–140 мм рт. ст.	I	A
Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака.		

(гипертонической болезни). Стадия АГ не зависит от уровня АД, определяется наличием и тяжестью поражения органов-мишеней. Первая стадия (неосложненная) – могут быть другие факторы риска, но поражение органов-мишеней отсутствует. На этой стадии к категории высокого риска отнесены пациенты с АГ 3-й степени, независимо от количества факторов риска, а также пациенты с АГ 2-й степени с 3 и более факторами риска. К категории умеренно-высокого риска относятся пациенты с АГ 2-й степени и 1–2 факторами риска, а также с АГ 1-й степени с 3 и более факторами риска. К категории умеренного риска – пациенты с АГ 1-й степени и 1–2 факторами риска, АГ 2-й степени без факторов риска. Низкому-умеренному риску соответствуют пациенты с высоким нормальным АД и 3 и более факторами риска. Остальные пациенты отнесены к категории низкого риска. Вторая стадия (бессимптомная) подразумевает наличие бессимптомного поражения органов-мишеней, связанного с АГ; хронической болезни почек (ХБП) III стадии; сахарного диабета (СД) без поражения органов-мишеней, – и предполагает отсутствие симптомов сердечно-сосудистых заболеваний. Состояние органов-мишеней, соответствующее II стадии, при высоком нормальном АД относит пациента к группе умеренно-высокого риска, при повышении АД 1–2-й степени – к категории высокого риска, 3-й степени – категории высоко-очень высокого риска. Третья стадия (осложненная) определяется наличием симптомных сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП IV стадии и выше, СД с поражением органов-мишеней. Эта стадия, независимо от уровня АД, относит пациента к категории очень высокого риска. Учитывая приведенные выше факты, выбор оптимальной антигипертензивной терапии, способной не только снижать АД, но и предотвращать осложнения, связанные с АГ, является актуальной задачей [3].

Одним из важнейших моментов, на котором был сделан акцент европейскими экспертами, является приверженность пациентов лечению. Плохую приверженность выделяют как ключевую причину недостаточного контроля АД. С целью улучшения приверженности и повышения контроля АД предложено проведение мероприятий на нескольких уровнях:

а) на уровне врача необходимы предоставление информации о всех рисках, связанных с АГ, и пользе терапии, назначение оптимальной терапии, включающей изменение образа жизни и комбинированную медикаментозную терапию в одной таблетке всегда, когда это возможно, более широкое использование возможностей пациента и получение обратной связи от него, взаимодействие с фармацевтами и медицинскими сестрами;

б) на уровне пациента необходимы самостоятельный и дистанционный мониторинг АД, использование напоминаний и мотивационных стратегий, участие в образовательных программах, самостоятельная коррекция терапии в соответствии с простыми алгоритмами для пациентов, социальная поддержка;

в) на уровне системы здравоохранения необходимы развитие систем мониторинга, финансовая поддержка взаимодействий с медицинскими сестрами и фармацевтами, возмещение пациентам затрат на фиксированные комбинации, развитие национальной информационной базы лекарственных назначений, доступной врачам и фармацевтам, увеличение доступности препаратов.

Оптимальное лечение АГ подразумевает плавное снижение АД и стабильное поддержание АД на целевом уровне, комплаентность пациентов, регресс поражения органов-мишеней, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Целевое АД – уровень АД, при котором регистрируется минимальный риск развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (табл. 1).

Для пациентов, у которых нет особых показаний, главными классами антигипертензивных средств будут ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Наличие сопутствующих болезней диктует применение конкретных антигипертензивных препаратов, поскольку эти препараты имеют позитивные эффекты, независимые от снижения АД.

В настоящее время для лечения АГ применяются: диуретики, антагонисты адренергических рецепторов [α -адрен-облокаторы (α -АБ), β -АБ, α - и β -АБ], агонисты адренергических рецепторов, антагонисты кальция (АК), ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона, вазодилаторы, адренергетики центрального действия, прямые ингибиторы ренина [4–6]. Выбор антигипертензивного препарата целесообразно проводить по определенному алгоритму, состоящему из 4 этапов. Использование подобного алгоритма должно помочь врачу добиться максимальной результативности и одновременно свести к минимуму риск побочных эффектов проводимой фармакотерапии.

Первый этап выбора антигипертензивного препарата – патогенетический, т.е. выбор лекарственного препарата (ЛП) будет зависеть от причины повышения АД. Врач должен попытаться в каждом конкретном случае определить, какой фактор гемодинамики способствует повышению АД (табл. 2).

Например, у пациентов с повышенным сердечным выбросом (при «гиперкинетическом» варианте АГ при гипертиреозе или на ранних стадиях АГ у людей молодого

Повышенный сердечный выброс	Повышенное периферическое сопротивление	Повышенный ОЦК
β-АБ Агонисты I ₁ -рецепторов Недигидропиридиновые АК	ИАПФ БРА Дигидропиридиновые АК Агонисты I ₁ -рецепторов Симпатолитики β-АБ с вазодилатирующим действием α-АБ	Диуретики

Кардиопротекторные ЛП	Церебропротекторные ЛП	Нефропротекторные ЛП
ИАПФ, БРА, β-АБ, АК, агонисты I ₁ -рецепторов	АК	ИАПФ, БРА, АК

возраста) целесообразно назначение препаратов, снижающих сердечный выброс (β-АБ, препараты центрального действия, недигидропиридиновые АК).

У пожилых пациентов с длительным стажем АГ наиболее частой причиной АГ является повышенное периферическое сопротивление. Сначала оно обусловлено преходящими повышениями периферического артериального сосудистого сопротивления в ответ на повышение АД (смысл этого явления – защита периферических органов и тканей от гиперперфузии). Со временем развиваются гипертрофия среднего мышечного слоя артериол и повышенное сосудистое сопротивление. Данной категории пациентов показано назначение препаратов, снижающих общее периферическое сосудистое сопротивление: ИАПФ, БРА, дигидропиридиновые АК, препараты центрального действия (агонисты I₁-рецепторов – моксонидин), симпатолитики (Допегит), β-АБ с вазодилатирующим действием (карведилол), α-АБ длительного действия (доксазозин). У пациентов с ожирением, отеками нижних конечностей работает патогенетический механизм, обусловленный повышенным объемом циркулирующей крови (ОЦК) с формированием объемзависимой АГ. Таким образом, данной категории пациентов предпочтительно назначение диуретиков. Также следует помнить, что возможны смешанные гемодинамические варианты, в таких случаях назначают комбинации антигипертензивных препаратов [4, 6].

На втором этапе выбора антигипертензивного средства необходимо оценить наличие поражения у пациента органов-мишеней: это могут быть головной мозг и его сосуды, сердце (гипертрофия или дилатация левого предсердия и желудочка, коронароангиосклероз с явной или скрытой ишемией миокарда), почки (микроальбуминурия, гиперазотемия). В соответствии с выявленным органом-мишенью необходимо назначить антигипертензивный препарат, обладающий соответствующим органопротективным свойством (кардио-, церебро- или нефропротективным). Доказанными кардиопротективными свойствами обладают ИАПФ, БРА, β-АБ, АК. Церебропротективными свойствами при АГ обладают АК. Нефропротективными свойствами при АГ, особенно при сочетании АГ и СД, доказаны для ИАПФ, БРА (табл. 3).

Сопоставив антигипертензивные препараты из табл. 2 и 3, необходимо оставить в окончательном списке только те препараты, которые присутствовали в обоих списках одновременно.

Третий этап выбора оптимального ЛП для лечения АГ посвящен оценке безопасности проводимого лечения. Для решения этой задачи необходимо оценить анамнез (указания на непереносимость или неудовлетворительную переносимость тех или других ЛП). Далее следует проанализировать наличие сопутствующих заболеваний у данного пациента – здесь также могут выявиться противопоказания к приему тех или иных препаратов. Например, при наличии в анамнезе бронхиальной астмы противопоказаны

препараты из группы β-АБ. β-АБ противопоказаны также при предсердно-желудочковой блокаде выше 1-й степени/брадикардии менее 50 в 1 минуту. α-АБ противопоказаны при сопутствующей стенокардии, поскольку способны вызывать учащение ангинозных приступов. Симпатолитики противопоказаны лицам с язвенной болезнью. АК противопоказаны пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, так как вызывают расслабление нижнего пищеводного сфинктера и тем самым могут обострять ее симптомы. Верапамил может усугублять запоры и поэтому противопоказан у этой категории больных. Диуретики способны повышать уровень мочевой кислоты в крови, поэтому гиперурикемия и подагра являются для них противопоказаниями. Ряд гипотензивных ЛП способен оказать негативное влияние на течение и исход беременности, поэтому при ней назначается ограниченный круг гипотензивных ЛП: метилдопа, лабеталол, нифедипин SR, гидралазин. Таким образом, после третьего этапа выбора в списке останутся ЛП, эффективные и безопасные для пациента с АГ.

Четвертый, заключительный этап выбора антигипертензивного препарата – подбор индивидуальной фармакотерапии. При решении вопроса, какая фармакотерапия показана данному пациенту (моно- или комбинированная), следует исходить из степени повышения АД и длительности АГ. В случаях мягкой АГ, не корригируемой немедикаментозными методами лечения (см. выше), и умеренной АГ в ряде случаев возможно проведение монотерапии. Вместе с тем при лечении АГ существует правило: комбинации гипотензивных ЛП с разным механизмом действия предпочтительнее монотерапии высокими дозами. Во-первых, в комбинации эффект достигается воздействием на разные звенья патогенеза АГ, а во-вторых, при правильно подобранной комбинации побочные эффекты ЛП взаимно нейтрализуются. Так, например, «ускользяние» гипотензивного действия за счет активации симпатoadrenalовой системы проявляется при приеме артериолярных вазодилататоров путем увеличения сердечного выброса; при приеме всех гипотензивных средств, кроме диуретиков, – за счет задержки натрия и воды в организме; при приеме диуретиков – за счет активации нейрогормональных систем организма, в частности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [4, 5].

Для поддерживающей антигипертензивной терапии показаны препараты длительного действия, с большим периодом полувыведения. Еще одним важным преимуществом препаратов с большой продолжительностью действия является возможность их приема 1–2 раза в сутки, что способствует повышению приверженности пациентов лечению. В этом отношении представляет интерес БРА кандесартан (Гипосарт, компания «Акрихин»), имеющий наибольший период полувыведения, что позволяет добиваться контроля АД на протяжении 24 ч. Кандесартан, прочно связываясь с рецепторами ангиотензина 1-го типа

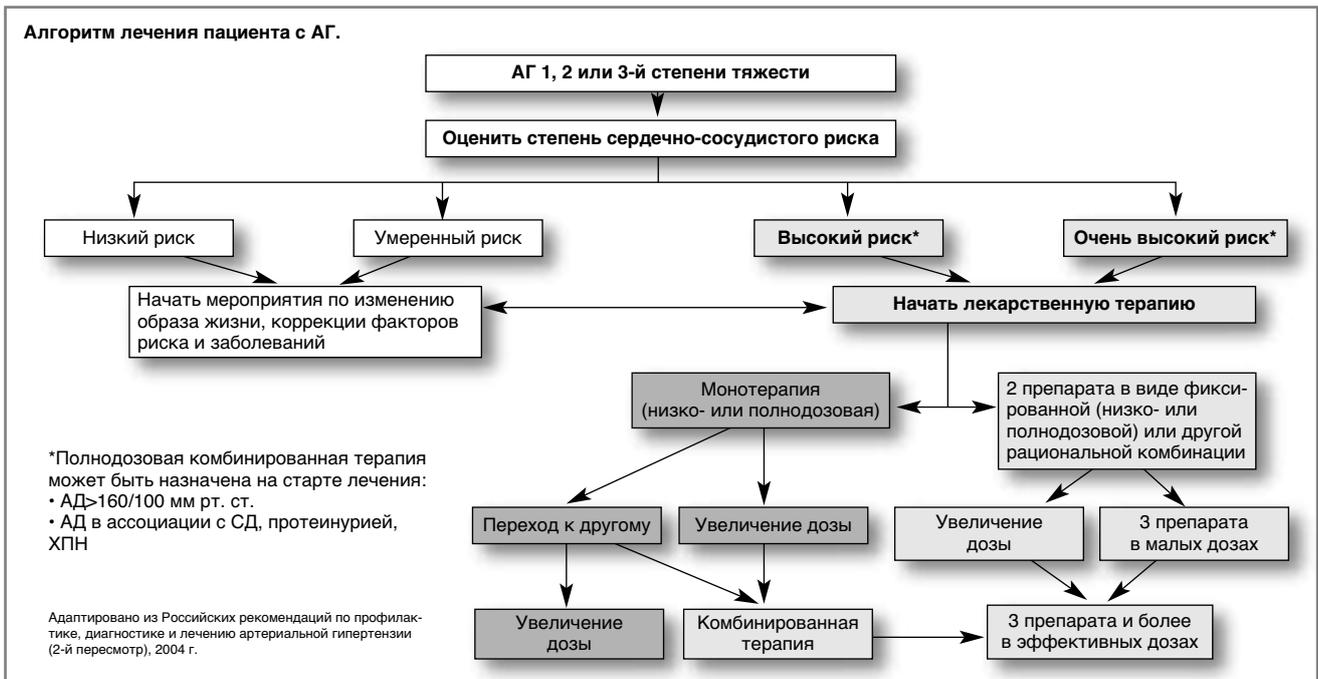


Таблица 4. Нежелательные явления гипотензивных средств и возможности их устранения

Препарат А	Нежелательные эффекты препарата А	Корректирующий препарат
Дигидропиридиновые АК	Активация симпатоадреналовой системы, сердцебиение	β-АБ
	Периферические отеки	ИАПФ БРА
Диуретик	Гипокалиемия, гипомagneмия, инсулинорезистентность, активация РААС	ИАПФ БРА
	Дислипидемия	α-АБ
β-АБ	Задержка натрия, снижение сердечного выброса и почечного кровотока	Диуретик
	Периферический вазоспазм	АК
α-АБ	Вазодилатация, гипотония первой дозы, постуральная гипотония	β-АБ

(АТ₁-рецепторами), вызывает их необратимую блокаду благодаря медленной диссоциации из связи с рецепторами и повторному связыванию с АТ₁-рецепторами. По способности вытеснять ангиотензин II из связи с АТ₁-рецепторами человека кандесартан превосходит другие БРА. Сродство кандесартана к АТ₁-рецепторам оказалось примерно в 80 раз выше, чем лозартана. Установлено, что диссоциация полувыведения из АТ₁-рецепторов составляет 152 мин для кандесартана и всего 5 мин – для лозартана. Кроме того, кандесартан имеет преимущества перед другими препаратами в случаях сочетания АГ с хронической сердечной недостаточностью, СД, нефропатией, гипертрофией миокарда левого желудочка сердца.

При анализе результатов 14 плацебо-контролируемых исследований с кандесартаном у 3377 пациентов с АГ, где суточные дозы препарата колебались от 2 до 32 мг, а продолжительность наблюдения составила от 4 до 12 нед, был выявлен значительный дозозависимый гипотензивный эффект кандесартана при отсутствии резкого снижения АД после приема первой дозы препарата. Антигипертензивное влияние кандесартана отчетливо нарастало в течение первых 2 нед терапии, максимальный эффект отмечался к концу первого месяца. Антигипертензивный эффект был аналогичен у мужчин и женщин разных возрастных групп. Кандесартан был эффективен в снижении АД независимо от расы и этнической принадлежности, хотя эффект был несколько меньше у темнокожих (контингент с низкой активностью ренина). В долгосрочных исследованиях в течение до 1 года антигипертензивная эффективность кандесартана была стабильной, и феномен отмены

не наблюдался. В контролируемых исследованиях не выявлено никаких изменений в частоте сердечных сокращений у пациентов, получавших кандесартан. При сочетании кандесартана с гидрохлоротиазидом наблюдался дополнительный антигипертензивный эффект. Следует особо отметить хорошую переносимость кандесартана даже в суточной дозе 32 мг [7–12].

В ряде исследований сравнивали эффективность кандесартана и ИАПФ эналаприла. Так, при эквивалентном снижении АД не выявлено существенных различий в качестве жизни между группами лечения кандесартаном и эналаприлом, при этом частота встречаемости побочного эффекта (кашель) в группе кандесартана была достоверно ниже [7].

В исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) изучалась способность кандесартана и ИАПФ эналаприла уменьшать массу миокарда у пациентов с АГ и признаками гипертрофии левого желудочка. В обеих группах был достигнут целевой уровень АД, однако в группе кандесартана у большего числа пациентов нормализовалась масса миокарда левого желудочка по сравнению с группой эналаприла (38% пациентов, принимавших кандесартан, и 28% больных, принимавших эналаприл) [7].

В исследовании SARA кандесартан способствовал уменьшению выраженности признаков гипертрофии левого желудочка (по данным электрокардиографии) у пациентов с АГ, в том числе при наличии у них метаболического синдрома [7].

Нефропротективную эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом и периндоприлом в исследо-

ваниях у взрослых больных АГ с СД 2-го типа. При эквивалентной антигипертензивной эффективности кандесартана и лизиноприла степень снижения протеинурии в сравниваемых группах была одинаковой. Частота отмены вследствие побочных эффектов была самой низкой в группе лизиноприла. Различие между группами кандесартана и периндоприла по числу побочных эффектов и частоте отмены было недостоверным. В двух других исследованиях сравнивали эффективность кандесартана с ИАПФ при ХБП без СД. В одном 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, грандолаприла и периндоприла. Степень снижения протеинурии достоверно не различалась, также не наблюдалось изменений клиренса креатинина [7, 8].

В исследовании под эгидой японского института сердца НИJ-CREATE оценивали влияние кандесартана у больных с ИБС и АГ по сравнению с другими режимами антигипертензивной терапии на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений [9]. В исследовании 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. Первичной конечной точкой было возникновение какого-либо первого эпизода сердечно-сосудистого осложнения. На протяжении наблюдения возникло 552 первичных события: 264 (25,8%) в группе кандесартана и 288 (28,1%) в группе сравнения [соотношение риска (СР) 0,89, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76–1,06]. Никаких существенных отличий не было выявлено между группами в частоте возникновения сердечно-сосудистой смерти (2,7% против 2,4%, СР 1,14, 95% ДИ 0,66–1,95), нефатального инфаркта миокарда (2,8% против 2,5%, СР 1,12, 95% ДИ 0,66–1,88) или сердечной недостаточности (3,9% против 4,3%, СР 0,91, 95% ДИ 0,59–1,40). Новые случаи СД в группе кандесартана наблюдались достоверно реже, чем в группе сравнения (СР 0,37, 95% ДИ 0,16–0,89). Прекращение приема препарата из-за развития побочных эффектов в группе кандесартана было реже, чем в группе сравнения (5,7% против 12,2%, $p < 0,001$). 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. Также в группе кандесартана не наблюдалось увеличения частоты коронарных событий.

В исследовании SCOPE (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives) была получена наибольшая доказательная база влияния кандесартана на жесткие конечные точки у больных АГ [10]. Это было проспективное рандомизированное двойное слепое параллельное исследование эффективности применения кандесартана у пациентов преклонного возраста (70–89 лет) с умеренной АГ (АД 160–179/90–99 мм рт. ст.). В исследование были включены 4937 больных в 12 странах мира. Срок наблюдения со-

ставлял 3–5 лет. При применении кандесартана по сравнению с плацебо наблюдалось достоверное (на 28%) снижение частоты нефатальных инсультов ($p=0,041$). Кроме этого, выявлена тенденция к снижению частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 11% ($p=0,19$) и новых случаев СД – на 20% ($p=0,083$). Разница в уровне достигнутого АД между группами составляла 3,2/1,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$ для обеих цифр). В исследовании не выявлена достоверная разница между группами по частоте возникновения инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. При лечении кандесартаном достоверно реже возникала необходимость в отмене препарата из-за появления побочных эффектов или плохой переносимости. Анализ подгруппы больных, которые не принимали дополнительных антигипертензивных

лекарств (только кандесартан по сравнению с плацебо), показал уменьшение частоты возникновения основных сердечно-сосудистых осложнений на 32% ($p=0,01$). Анализ подгруппы больных с изначально сниженным уровнем ментальных функций (по шкале MMSE – Mini-Mental State Examination от 24 до 28) показал более достоверное сохранение ментальных функций при применении кандесартана. Анализ стандартизированных показателей качества жизни выявил, что соответствующее качество жизни на протяжении исследования удовлетворительно поддерживалось в обеих группах с некоторым преимуществом при лечении кандесартаном.

В исследовании CASE-J у 4728 пациентов с АГ высокого риска кандесартан и амлодипин обеспечивали одинаковое снижение риска внезапной смерти и основных органных осложнений АГ. Кандесартан приводил к достоверно более выраженному в сравнении с амлодипином снижению индекса массы миокарда левого желудочка, что свидетельствовало о регрессе его гипертрофии [12].

Безопасность кандесартана была оценена в специальных исследованиях, включавших более чем 3600 пациентов, в том числе более 3200 больных АГ. У 600 из этих пациентов безопасность препарата была изучена в течение по крайней мере 6 мес, у более 200 больных – в течение не менее 1 года. В целом лечение кандесартаном переносилось хорошо. Общая частота побочных эффектов при приеме кандесартана была сходна с плацебо. Частота отмены препарата из-за побочных эффектов во всех исследованиях у больных АГ (всего 7510) составила 3,3% (т.е. 108 из 3260) пациентов, получавших кандесартан в качестве монотерапии, и 3,5% (т.е. 39 из 1106) пациентов, получавших плацебо. В плацебо-контролируемых исследованиях прекращение терапии из-за неблагоприятных клинических событий произошло у 2,4% (т.е. 57 из 2350) пациентов, получавших кандесартан, и у 3,4% (т.е. 35 из 1027) пациентов, получавших плацебо. Наиболее распространенными причинами прекращения терапии кандесартаном были головная боль (0,6%) и головокружение (0,3%). Побочные эффекты, которые наблюдались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях по крайней мере у 1% пациентов, получавших кандесартан [при большей частоте случаев ($n=2350$), чем в группе плацебо ($n=1027$): боли в спине (3% против 2%), головокружение (4% против 3%), инфекции верхних дыхательных путей (6% против 4%), фарингит (2% против 1%). Побочные эффекты, которые наблюдались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях менее чем у 1% пациентов, получавших кандесартан, но встречались приблизительно с той же частотой, что и в группе плацебо: повышенная утомляемость, периферические отеки, боль в груди, головные боли, кашель, синусит, тошнота, боль в животе, диарея, рвота, боли в суставах, альбуминурия. В опубликованных данных контролируемых исследований клинически значимых изменений в величине стандартных лабораторных показателей, связанных с приемом кандесартана, практически не наблюдалось. Так, крайне редко отмечалось незначительное увеличение уровня азота мочевины крови и креатинина в сыворотке крови [9–12].

Упрочилось место комбинированной терапии, в новой версии европейских рекомендаций 2018 г. она показана большинству пациентов, за исключением пациентов низкого риска с АГ 1-й степени (если САД $<$ 150 мм рт. ст.), очень пожилых пациентов (старше 80 лет), а также пациентов со старческой астенией, независимо от хронологического возраста. Главным аргументом для использования комбинированной терапии в качестве стартовой являются обоснованные опасения относительно того, что при назначении одного препарата с перспективой дальнейшей титрации дозы или смены препарата на последующих визитах большинство пациентов останутся на недостаточно эффективной монотерапии или вовсе откажутся от лечения, особенно

при АГ 1-й степени. При этом повышены класс и уровень доказательности инициации терапии с двойной фиксированной комбинации (стратегия «одной таблетки») до класса рекомендаций I, уровня доказательности В. По этой позиции мнения европейских и американских экспертов очень близки. С точки зрения последних, начало лечения с 2 препаратов 1-й линии из различных классов антигипертензивных препаратов как в виде свободной, так и в виде фиксированной комбинации рекомендуется взрослым со II стадией АГ (при АД \geq 140/90 мм рт. ст.) и при уровнях АД, более чем на 20/10 мм рт. ст. превышающих целевые уровни АД. Начало лечения с монотерапии может быть рекомендовано у пациентов с I стадией АГ (при АД 130–139/80–89 мм рт. ст.) и целевыми значениями АД $<$ 130/80 мм рт. ст. При этом подчеркивается, что начало терапии с 2 препаратов может быть рекомендовано большинству пациентов, так как оно повышает приверженность терапии и позволяет быстрее достигать целевых уровней АД. Монотерапия на первой ступени лекарственной терапии, в свою очередь, имеет преимущества у пожилых пациентов, склонных к гипотонии, у лиц с повышенным риском развития побочных эффектов на лекарственную терапию.

Для более простого принятия решения о том, как же лечить больного АГ, пришедшего на прием впервые или повторно, мы предлагаем врачам использовать алгоритм (см. рисунок).

При этом выделяют рациональные и нерациональные комбинации гипотензивных ЛП. Рациональная комбинированная терапия должна отвечать ряду обязательных условий: безопасность и эффективность компонентов; вклад каждого из них в ожидаемый результат; разные, но взаимодополняющие механизмы действия; более высокая эффективность по сравнению с таковой монотерапии каждым из компонентов; сбалансированность компонентов по биодоступности и продолжительности действия; усиление оргопротективных свойств; воздействие на механизмы повышения АД; уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости.

В табл. 4 приведены нежелательные последствия применения гипотензивных препаратов и возможности их устранения при добавлении второго препарата.

Заключение

Алгоритм выбора препарата для лечения АГ направлен на поддержание целевых цифр АД, достижение протективного эффекта в отношении органов-мишеней, предотвращение осложнений и улучшение прогноза жизни пациентов с АГ.

В статье представлен алгоритм выбора оптимальной антигипертензивной терапии, также приведена доказательная база эффективности и безопасности препарата кандесартан. Кандесартан обладает хорошим дозозависимым антигипертензивным эффектом у всех категорий пациентов с АГ и может быть рекомендован для более широкого клинического использования.

Литература/References

1. Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю. и др. Особенности комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии. Рус. мед. журн. 2011; 19 (26): 1630–9. / Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Timofeeva N. et al. Osobennosti kombinirovannoi antipertenzivnoi terapii v sovremennom lechenii arterial'noi gipertenzii. Rus. med. zhurn. 2011; 19 (26): 1630–9. [in Russian]
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; (4): 4–14. / Boitsov S.A., Balanova Ju.A., Shal'nova S.A. et al. Arterial'naiia gipertoniia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2014; (4): 4–14. [in Russian]

3. Запись пленарного заседания 28-го Европейского конгресса по артериальной гипертонии и сердечно-сосудистой профилактике с представлением рекомендаций. <http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting/> / Zapis' plenarnogo zasedaniia 28-go Evropeiskogo kongressa po arterial'noi gipertonii i serdechno-sosudistoi profilaktike s predstavleniem rekomendatsii. <http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting/> [in Russian]
4. Веденева И.А., Головина О.В. Артериальная гипертония: классификация и лечение. Чебоксары, 1998. / Vedeneva I.A., Golovina O.V. Arterial'naia gipertoniia: klassifikatsiia i lechenie. Cheboksary, 1998. [in Russian]
5. Vauchner H, Fontanarosa PB, Golub RM. Updated guidelines for management of high blood pressure: Recommendations, review, and responsibility. JAMA 2013.
6. Шехян Г.Г., Ялымов А.А. Тактика лечения осложненной артериальной гипертонии. РМЖ. 2011; 19 (7; 401): 448–9. / Shekhyan G.G., Ialymov A.A. Taktika lecheniia oslozhnennoi arterial'noi gipertenzii. RMZh. 2011; 19 (7; 401): 448–9. [in Russian]
7. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Тарапата Н.П. Обоснование, опыт и перспективы применения кандесартана цилексетила. Клин. фармакология и терапия. 2001; 1: 92–6. / Kobalava Zh.D., Sklizkova L.A., Tarapata N.P. Obosnovanie, opyt i perspektivy primeneniia kandesartana tsileksetila. Klin. farmakologiya i terapiia. 2001; 1: 92–6. [in Russian]
8. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. Lancet 2016; 387 (10022): 957–67.
9. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. HIJCREATE 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.
10. Lithell H, Hansson L, Skoog I. 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.
11. 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.
12. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K. 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: grant.shekhyan@gmail.com

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ayalymov@gmail.com

Щикота Алексей Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Тимофеева Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Задонченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», засл. деятель науки. E-mail: z7vladimir@bk.ru

Терпигорев Станислав Андреевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: smith@yandex.ru

Никишенков Алексей Михайлович – мл. науч. сотр. отд-ния профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»

Кабанова Татьяна Григорьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: kabanova75@yandex.ru