

Кандесартана цилексетил в превентивной терапии сердечно-сосудистых заболеваний

А.Я. Ивлева

ФГУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Candesartan cilexetil in cardiovascular prevention

A.Ya. Ivleva

Out-Patient Department No. 3, RF President Administration. Moscow, Russia

Эффективность и хорошая переносимость блокаторов ангиотензиновых рецепторов при артериальной гипертензии (АГ) доказаны в рандомизированных, широкомасштабных, клинических исследованиях. Установлены существенные фармакодинамические различия между препаратами, блокирующими ангиотензиновые рецепторы, что имеет потенциально важное клиническое значение. Доказано преимущество кандесартана по степени и длительности снижения артериального давления (АД) при АГ и уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений при длительном лечении АГ кандесартаном. Благоприятное влияние кандесартана на метаболизм отмечено у пациентов с сахарным диабетом, независимо от антигипертензивного эффекта. В контролируемых исследованиях с применением кандесартана при хронической сердечной недостаточности полностью доказана их эффективность как в комплексной терапии при назначении кандесартана в комбинации с β -адреноблокатором, так и при дополнительном присоединении к комбинации β -адреноблокатора с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента.

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

Effectiveness and good tolerability of angiotensin receptor antagonists (ARA) in arterial hypertension (AH) have been demonstrated in large-scale randomized clinical trials. Substantial pharmacodynamic differences between various ARA, potentially playing important clinical roles, were identified. Candesartan benefits in regard to stage and duration of blood pressure (BP) reduction, as well as cardiovascular event risk reduction, were shown for long-term AH treatment with the agent. Metabolic benefits of candesartan, independent of BP reduction, were observed in diabetic patients. Candesartan is also effective in chronic heart failure, combined with beta-adrenoblocker, or with beta-adrenoblocker and ACE inhibitor.

Key words: Arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic heart failure, candesartan, pharmacodynamics.

Прогностически неблагоприятные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), на начальном этапе развития представлены лишь факторами риска (ФР), такими как гиперлипидемия, артериальная гипертензия (АГ), нарушенная толерантность к глюкозе, провоцирующими старт сердечно-сосудистого континуума. Установлено, что в развитии цепи патологических функциональных и структурно-морфологических изменений сердечно-сосудистой системы (ССС), а также неблагоприятных нейрогуморальных нарушений ведущую роль играет повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Негативное воздействие ангиотензина II (АТII) в организме реализуется через специфические ангио-

тензиновые рецепторы АТ 1-типа (АТ₁) и сопровождается повышением общего периферического сосудистого сопротивления, артериального давления (АД), задержкой натрия и воды, увеличением преднагрузки и постнагрузки на сердце, патологическим ремоделированием сердца с потерей сократительных клеток, воспалительной реакцией сосудов и изменением метаболизма многих биологически важных эндогенных гормонов. Установлено, что через АТ₁ АТII стимулирует прогрессирование атеросклероза на всех этапах его развития: от дисфункции эндотелия до повышения продукции суперокислительных радикалов, вызывающих окислительный стресс [1,2]. Блокада АТ₁ является патогенетически обоснованным рациональным подходом к терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) путем устранения негативных эф-

фектов АПІ. При этом усиливаются эффекты АПІ, опосредуемые через АТ₂, такие как антипролиферативное действие и вазодилатация.

Доказано, что лекарственные средства, снижающие тонус РААС, из групп ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) замедляют прогрессирование патологических изменений ССС и способны снижать риск летальности и угрожающих жизни осложнений при всех клинических проявлениях сердечно-сосудистого континуума: АГ, дисфункции левого желудочка (ЛЖ), в т.ч. и после острого инфаркта миокарда, ХСН [3,4].

В клинических исследованиях установлено повышение эффективности превентивной терапии при назначении БАР в дополнение к ИАПФ при таких тяжелых состояниях как ХСН [5-7]. Накапливаются клинические и экспериментальные свидетельства того, что органопротективное действие БАР превосходит действие ИАПФ.

Практически важным преимуществом лекарственных средств, блокирующих АТ₁, является их превосходная переносимость на уровне плацебо, что определяет высокую приверженность больных препаратам этой группы. Не менее важно, что наращивание дозы препарата из группы БАР не сопровождается появлением побочных эффектов. В настоящее время проводятся клинические исследования для выяснения: насколько методология повышения доз способна повысить эффективность БАР при атеросклерозе и ИБС. Клинически актуальным остается решение практического вопроса: какой механизм снижения активности РААС более эффективен для превентивной терапии у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – блокада АПФ, блокада АТ₁ или их комбинированное использование. Очевидно, что повышение блокирующего АТ₁ эффекта препарата – наиболее перспективный путь для достижения клинической эффективности превентивной терапии с применением БАР.

Клинически важные фармакологические свойства кандесартана

За период с 1994г в клиническую практику были внедрены БАР: лозартан, валсартан, телмисартан, кандесартан, эпросартан и олмесартан, которые отличаются по химической структуре, метаболизму, сродству и прочности связывания с АТ₁. Кандесартан – активный метаболит кандесартана циклестила, представитель группы БАР, отличающийся наиболее высоким сродством к АТ₁ и медленной диссоциацией комплекса кандесартан-рецептор. На изолированных клеточных моделях из разных тканевых структур было установлено, что кандесартан является БАР с наиболее длительно ингибирующим АТ₁ эффектом и в максимальной степени снижающим реакцию на АПІ [8,9].

Связь между дозой и антигипертензивной эффективностью первых четырех БАР – лозартана, вал-

сартана, ирбесартана и кандесартана, оценивали по данным, представленным в FDA (Food and Drug Administration USA), которые были получены в плацебо-контролируемых исследованиях, выполненных двойным слепым методом. В результате проведенного мета-анализа было установлено, что при АГ кандесартан превосходит ирбесартан, активный метаболит лозартана и валсартана, как по максимальному снижению АД, так и по продолжительности антигипертензивного действия [10,11].

Высокое сродство БАР кандесартана к АТ₁, обеспечивая длительное и стабильное блокирующее действие, оказывает выраженное органопротективное влияние на органы-мишени: сердце, почки и церебральные сосуды. В экспериментальных работах было показано, что кандесартан более существенно по сравнению с эналаприлом снижал количество инсультов, массу гипертрофированного ЛЖ и экскрецию белка с мочой. При этом органопротективные свойства кандесартана сохранялись при отсутствии изменений АД. У экспериментальных животных с АГ и спонтанными инсультами лечение кандесартаном в дозах, не влияющих на АД, достоверно снижало частоту инсультов по сравнению с контрольной группой. При лечении животных кандесартана циклестилом наблюдается дозозависимое уменьшение потребления воды и высвобождение вазопрессина в течение 24 часов [12].

Объективизация органопротективного действия кандесартана в клинических условиях

Влияние лекарственных средств на структуру и функцию ССС в клинических условиях оценивают по изменению так называемых «суррогатных» конечных точек, таких как гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), структура и функция артерий, микроальбуминурия (МАУ). Они являются прогностически валидными показателями, поскольку коррелируют с отдаленными результатами по твердым конечным точкам, таким как смертность, и могут служить для объективизации эффективности в процессе превентивной терапии.

В рандомизированном, контролируемом исследовании САТСН (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) было установлено, что при АГ назначении кандесартана у больных с ГЛЖ в дозе 8-16 мг/сут. или эналаприла в дозе 10-20 мг/сут. сопровождается снижением АД в равной степени, но при этом в группе, получавших кандесартан, наблюдается более существенное уменьшение массы миокарда (ММ) ЛЖ. Через 24 недели достоверное снижение ММЛЖ в группе кандесартана зарегистрировано у 30%, в группе эналаприла у 25%, и через 48 недель у 36% и 30%, соответственно [13].

В контролируемом, рандомизированном, многоцентровом, клиническом исследовании САСНЕТ (Candesartan Atenolol Carotid Hemodynamics Endpoint Trial) у пациентов с гипертрофией в области каротид (регистрируемое эхокардиографически утолщение интима/медиа в сонных артериях) кандесартан в дозе

8-16 мг/сут. или атенолол в дозе 50-100 мг/сут. титровали до достижения целевого уровня АД 140/90 мм рт.ст. с дополнительным применением гидрохлоротиазида (Гх). При измерении толщины интима/медиа (ТИМ) в области общей сонной артерии с применением ультразвуковой методики в М-режиме было установлено, что лечение сопровождалось уменьшением ТИМ в обеих группах. При этом кровоток в области сонных артерий при лечении кандесартаном не снижался, а в группе, получавших атенолол, снизился на 40%. Эти данные свидетельствуют о том, что применение кандесартана сопровождается не только уменьшением патологических структурных изменений сосудов, но и улучшением региональной гемодинамики с повышением кровоснабжения мозга [14,15].

Таким образом, результаты экспериментальных наблюдений о возможности устранять патологические функциональные и структурные изменения в ССС нашли подтверждение в клинических условиях. Было установлено, что кандесартан не только уменьшает ГЛЖ и улучшает функцию магистральных артерий, но и эндотелий-зависимую вазодилатацию мелких резистивных артерий в клинических условиях у больных АГ [16].

Клиническая ценность кандесартана при АГ

Современная стратегия превентивной терапии при АГ базируется на данных сравнительного анализа результатов 29 рандомизированных исследований с включением 162 тыс. пациентов, который показал, что эффективность антигипертензивных средств тесно связана со степенью снижения АД и пропорциональна интенсивности терапии [3]. Достижение целевого уровня АД в соответствии со степенью риска является главной задачей при антигипертензивной терапии. Различия в частоте ССО при лечении АГ «старыми» препаратами — диуретиками (Д) и β-адреноблокаторами (β-АБ), достоверно не отличались от ИАПФ и антагонистов кальция при равной степени снижения АД.

Однако для регулярного приема пациентом рекомендованного лекарственного средства и, следовательно, стабильности коррекции АД переносимость антигипертензивной терапии имеет доминирующее значение. Приверженность терапии при лечении БАР в широкой клинической практике гораздо выше по сравнению с другими антигипертензивными средствами. По переносимости только БАР сопоставимы с плацебо. Важно также, что отличная переносимость кандесартана и других БАР не снижается при увеличении дозы.

Было установлено, что у препаратов из группы БАР имеются клинически значимые различия, как по степени снижения АД, так и по длительности антигипертензивного эффекта. По данным прямого сравнительного исследования антигипертензивной эффективности БАР кандесартана и лозартана в исследованиях CANDLE (**Candesartan Versus Losartan Efficacy**

Comparison) и CALM (**Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria study**) [17,18] и по результатам мета-анализа [10,11] контролируемых, клинических исследований, установлено, что кандесартан обладает максимальным антигипертензивным эффектом, за ним следует ирбесартан, затем валсартан и, наконец, лозартан. В рандомизированном, сравнительном, контролируемом исследовании при суточном мониторинге АД было установлено, что кандесартан достоверно более эффективно снижал АД через 24 и 36 часов после приема, чем лозартан. Показатели систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в группе получавших кандесартан цилексетил в дозах 8-16 мг/сут. были достоверно ниже, чем при применении лозартана в дозах 50-100 мг/сут. в течение 8 недель. Показатели АД при приеме кандесартана через 48 часов были сопоставимы с таковыми через 24 часа после последнего приема при лечении лозартаном.

Для лечения АГ кандесартан показан в дозах 8-32 мг/сут. Рациональным дополнением к препарату является Гх в дозе 12,5 мг/сут. При дополнительном применении Гх антигипертензивная активность кандесартана даже при использовании в максимальной дозе 32 мг/сут. возрастает, что важно для достижения целевого уровня АД.

АГ — заболевание, в генезе которого участвуют многочисленные эндогенные и экзогенные факторы, но у пациентов с повышенной активностью РААС выше частота ССО. Установлено, что в этой группе больных АГ, благодаря стимулирующему влиянию тканевого АТ на продукцию коллагена и рост фибробластов, чаще развивается кардиальный фиброз [19]. При блокаде АТ₁ устраняется не только вазоконстрикция, уменьшается продукция и высвобождение реактивных кислородных радикалов, задержка натрия и воды, но и уменьшаются фибропролиферативные процессы в ССС. Последний мета-анализ показал, что БАР являются наиболее эффективными средствами, вызывающими регрессию гипертрофии миокарда у больных АГ. Помимо снижения АД блокаторы АТ₁ оказывают дополнительные защитные эффекты в отношении сосудов и сердца, уменьшая процессы патологического ремоделирования с развитием диастолической и/или систолической дисфункции и ССО, характерных для АГ [20].

Накапливается все больше научных доказательств того, что лекарственные средства, снижающие тонус РААС, в т.ч. БАР, при лечении АГ обеспечивают более существенное уменьшение ССО по сравнению со «старыми» антигипертензивными средствами [21].

Эффекты кандесартана при лечении АГ в особых группах

Клиническая ценность кандесартана была установлена при лечении АГ у особых групп пациентов: у перенесших инсульт, у пациентов старческого возраста, у лиц с предгипертонией (предАГ). В проспективном, двойном слепом, плацебо-контролируемом,

рандомизированном, многоцентровом исследовании ACCESS (Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study) изучали безопасность умеренного снижения АД при назначении кандесартана цилексетила в ранние сроки после инсульта. Кандесартана цилексетил использовали в начальной дозе 4 мг/сут., лишь незначительно снижающей АД, с повышением до 8 мг и затем до 16 мг/сут. Дозу титровали до достижения АД \leq 135/85 мм рт.ст. В группе сравнения кандесартан назначали в более отдаленные сроки, начиная с 7 суток, и титровали дозу до достижения АД \leq 140/90 мм рт.ст. Через 12 месяцев терапии общая летальность была зарегистрирована достоверно ниже в группе раннего применения кандесартана на уровне 2,9% по сравнению с пациентами, получавшими на начальном этапе плацебо, у которых летальность соответствовала 7,2%. Частота ССО (кардиоваскулярных и цереброваскулярных, летальных и нелетальных в целом) в группе кандесартана и плацебо составила 9,8% и 18,7% соответственно. Очевидное преимущество терапии кандесартаном послужило основанием для прекращения исследования досрочно. Таким образом, было установлено, что при церебральной ишемии, отсутствии противопоказаний для ранней антигипертензивной терапии у пациентов с инсультом, кандесартан является препаратом с доказанной безопасностью [22].

В исследовании SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) изучали когнитивные функции, развитие деменции и влияние на ССО, летальность и прогноз у лиц старшей возрастной группы при лечении АГ кандесартаном [23,24]. В этом клиническом исследовании участвовали 4937 пациентов старшей возрастной группы (70-89 лет) с мягкой и умеренной АГ. Половина пациентов ($n=2477$) принимала кандесартан в дозе 8-16 мг/сут. и половина – плацебо ($n=2460$); в группе терапии кандесартаном 25% пациентов использовали монотерапию. Комбинацию кандесартана с Д получали 26%, либо кандесартан применяли в комбинации с другими антигипертензивными средствами 49%. В группе активного контроля пациенты вместо кандесартана принимали плацебо и монотерапию Гх в 16%, либо плацебо и комбинации антигипертензивных препаратов в 84%. Наблюдение длилось в среднем в течение 3,7 лет. В группе пациентов, лечившихся кандесартаном, было зарегистрировано более существенное снижение АД, в среднем на 3,2/1,6 мм рт.ст.

Исследование SCOPE продемонстрировало, что БАР кандесартан снижает риск летальности от ССО, риск нелетального ИМ и нелетального инсульта на 10,9%. В целом риск летальных и нелетальных инсультов снизился на 24%, и достоверно на 28% уменьшился риск нелетального инсульта.

Важно отметить, что в группе пациентов, не получавших активных антигипертензивных лекарственных средств дополнительно к Гх в дозе 12,5 мг/сут., разница в показателях САД и ДАД по сравнению с

подгруппой монотерапии кандесартана цилексетилом составляла в среднем 4,6 мм рт.ст и 2,6 мм рт.ст., соответственно, в пользу кандесартана. При оценке результатов в этих подгруппах монотерапии достоверно на 32,1% уменьшилась частота тяжелых ССО в группе кандесартана по сравнению с группой пациентов, получавших лишь базисную терапию Гх. Общая летальность также была на 27% достоверно ниже, и сердечно-сосудистая летальность на 29% ниже в группе больных, принимавших кандесартан.

Анализ в подгруппах с изолированной систолической гипертензией ($n=1518$) выявил достоверное снижение на 42,5% случаев летальных и нелетальных инсультов в группе кандесартана по сравнению с пациентами, получавшими другие антигипертензивные препараты. При этом различия в уровне средних показателей САД и ДАД у этих пациентов составляли 2 мм рт.ст и 1 мм рт.ст., соответственно.

Таким образом, в исследовании SCOPE было установлено, что кандесартан достоверно снижает сердечно-сосудистую летальность и заболеваемость у старых и очень старых больных мягкой и умеренной АГ. При этом лечение кандесартаном сопровождается достоверным улучшением когнитивных функций у больных и позитивным влиянием на качество жизни (КЖ) [23,24].

Возможность отсрочить развитие клинически диагностируемой стойкой АГ изучали в плацебо-контролируемом, клиническом исследовании TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) у пациентов с предАГ [25].

ПредАГ определяется как состояние с уровнем САД в диапазоне 120-139 мм рт.ст. или ДАД в диапазоне 80-89 мм рт.ст. ПредАГ сопровождается значительным риском ССО. Гипертрофию артериол и дисфункцию эндотелия с большим постоянством обнаруживают при этом состоянии.

Несмотря на то, что на всех стадиях АГ коррекция АД имеет первостепенное значение, прогностически важно начинать коррекцию повышенного АД как можно раньше при отсутствии клинически выраженных необратимых изменений ССС, т.е. в самом начале сердечно-сосудистого континуума. У мало мотивированных пациентов с неосложненной АГ и предАГ отличная переносимость БАР становится важным преимуществом при длительной превентивной терапии.

В исследовании TROPHY была поставлена цель изучения частоты перехода предАГ в клиническую форму после окончания лечения и возможности уменьшить частоту перехода в клинически стабильную АГ в период лечения кандесартаном пациентов с предАГ.

В исследование включали пациентов в возрасте 30-65 лет, ранее не получавших антигипертензивных средств. Терапия кандесартана цилексетилом в дозе 16 мг 1 раз в сутки в течение 2 лет сопровождалась значительным на 66% снижением кумулятивной час-

тоты перехода в АГ в течение периода активного лечения.

Лечение кандесартаном обеспечивало также отсрочку развития АГ в последующие 2 года наблюдения после завершения периода активной терапии кандесартаном. За 4-летний период приблизительно у 2/3 наблюдаемых с предАГ, получавших плацебо, развилась АГ I степени. Различия абсолютных показателей перехода в АГ в группах сравнения через 4 года составили 9,8%. Относительный риск перехода в клинически выраженную АГ через 4 года был на 15,6% ниже у пациентов, которые в течение 2 первых лет наблюдения принимали кандесартан.

В исследовании TROPHY была впервые доказана возможность медикаментозно скорректировать самоиндуцируемый процесс прогрессирования патологии и отсрочить развитие клинически диагностируемого заболевания у лиц с предАГ после окончания активного лечения кандесартаном и снизить риск перехода в клиническую стадию во время активного лечения кандесартаном.

Исследование TROPHY еще раз доказало важнейшую роль РААС в становлении порочного круга патологических процессов, которые приводят к развитию стойкой АГ.

Исследование влияния кандесартана на метаболизм

Антигипертензивные средства из разных по механизму действия групп отличаются по влиянию на метаболические процессы в организме. Установлено, что Д и β-АБ снижают чувствительность к инсулину, что может иметь важные клинические последствия, особенно у пациентов с высоким риском развития СД. В связи с вероятностью неблагоприятных сдвигов в метаболизме у пациентов с АГ в процессе медикаментозной антигипертензивной терапии в двойном слепом, рандомизированном исследовании ALPINE (Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation) у 392 пациентов с вновь выявленной и ранее нелеченой, слабо выраженной или умеренно выраженной АГ сравнивали эффекты кандесартана цилексетила в дозе 16 мг/сут. и его комбинации с фелодипином в дозе 2,5-6 мг/сут. в сравнении с эффектами при лечении Гх в дозе 25 мг/сут. или с эффектами комбинации Гх с ателололом в дозе 50-100 мг/сут. При этом контролировали электролиты крови, уровень глюкозы, показатели липидного профиля и КЖ [26].

Через год терапии уровень снижения АД в клинически сопоставимых группах пациентов с АГ достоверно не отличался. Однако в группе с режимом терапии на основе Д зарегистрировано достоверное повышение уровня глюкозы и инсулина в крови натощак по сравнению с группой, получавшей лечение с кандесартаном. В группе терапии с применением Гх через 6 и 12 недель лечения наблюдали достоверное повышение уровня триглицеридов и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой

плотности по сравнению с группой, лечившейся кандесартаном.

В конце исследования было установлено, что целевой уровень АД < 130/85 мм рт.ст. у больных < 65 лет и 140/90 мм рт.ст. в более старшей возрастной группе был достигнут у 29% на монотерапии кандесартаном без добавления фелодипина. В группе Гх на монотерапии целевого уровня АД достигли только 16% пациентов.

В группе лиц, принимавших Гх, у 8 пациентов развился СД и лишь у 1 пациента в группе кандесартана. Исходно в группе кандесартана было 12 пациентов с метаболическим синдромом (МС) по критериям ВОЗ и в группе с Гх 13 пациентов. По окончании исследования признаки МС выявлены у 18 больных в группе Гх и у 5, лечившихся кандесартаном.

По мере завершения контролируемых, клинических исследований ССЗ, в генезе которых участвует РААС, накапливается все больше доказательств, основанных на документированных результатах изучения клинической ценности БАР, об их положительном влиянии на метаболизм.

В исследовании ALPINE было установлено, что монотерапия кандесартаном или применение его в комбинации с фелодипином сопровождается не только коррекцией АД, но и улучшением метаболического статуса у пациентов, в отличие от нежелательных изменений липидов плазмы и снижения чувствительности к инсулину при лечении АГ, используя Гх.

В рандомизированных, широкомасштабных, клинических исследованиях было показано, что развитие новых случаев СД достоверно в среднем на 25% меньше при лечении АГ лекарственными средствами, снижающими тонус РААС, чем при назначении β-АБ или Д [27,28].

Результаты исследований по изучению эффективности БАР при АГ с включением лиц с клинически диагностированным СД были подвергнуты метаанализу, который показал, что по сравнению с антигипертензивными лекарственными средствами, применявшимися в контрольных группах, БАР снижают риск тяжелых ССО в целом на ~ 10%, а инсульта или СН на ~ 15-20% [27-30].

В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) с лозартаном при АГ и в исследовании SCOPE с кандесартаном у очень пожилых пациентов с АГ, а также в исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), в котором использовали диован для коррекции повышенного АД было установлено уменьшение случаев развития СД на 25%, 20%, и 23% соответственно [23,24,28,29]. При СН применение кандесартана в течение 2-4 лет для лечения больных по программе CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) привело к достоверному снижению частоты СД на 22% у пациентов, большинство из которых получали Д [31]. Этот факт имеет важное клиническое значение, т.к.

свидетельствует о возможности профилактики СД при медикаментозном снижении тонуса РААС у пациентов с АГ и ХСН независимо от базисной терапии и возраста.

Широкомасштабные, клинические исследования показали, что у больных СД лекарственные средства, снижающие тонус РААС, проявляют нефропротективное действие. Первое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивали суррогатные критерии, такие как МАУ, при назначении БАР показало, что при приеме кандесартана в дозе 8-16 мг/сут. в течение 12 недель экскреция альбумина с мочой снижается, а в группе плацебо достоверно возрастает. В дальнейшем было установлено достоверное снижение риска удвоения креатинина сыворотки и развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности при применении БАР у больных СД типа 2, а также смертности независимо от ее причин на 20% по сравнению с плацебо и на 23% по сравнению с амлодипином. Эти эффекты были независимы от изменений АД [32].

Эффективность кандесартана при ХСН

В пилотном исследовании RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot trial) было установлено, что применение кандесартана в комбинации с ИАПФ и β-АБ при ХСН безопасно и не сопровождается дополнительным снижением АД [33].

Программа CHARМ [34] была разработана для установления клинической ценности БАР при лечении СН у пациентов трех групп:

- с низкой (< 40%) фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, которые не получали ИАПФ в связи с непереносимостью (CHARМ-Alternative),
- у пациентов с низкой ФВ ЛЖ, лечившихся ИАПФ (CHARМ-Added),
- у пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ (CHARМ-Preserved).

Конечными точками являлись: смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность или госпитализации по поводу ХСН.

Большинство пациентов в исследовании CHARМ получали β-АБ, ~ 20% больных с низкой ФВ принимали также спиронолактон. Поэтому исследование CHARМ позволяло решить вопрос насколько использование кандесартана безопасно при его дополнительном применении с комплексом лекарственных средств, предусмотренных для лечения ХСН в соответствии с экспертными рекомендациями.

В исследовании CHARМ-Alternative установлено, что у пациентов с непереносимостью ИАПФ при назначении кандесартана в качестве альтернативного ИАПФ средства с титрацией дозы до 32 мг/сут. достоверно на 23% снижались сердечно-сосудистая летальность и госпитализации в связи с СН, т.е. эффективность кандесартана оказалась сопоставимой с эффективностью ИАПФ в исследовании SOLVD (Studies Of

Left Ventricular Dysfunction). При этом в течение первого года в исследовании CHARМ-Alternative отмечено снижение общей летальности на 37%. В этой группе большинство пациентов получали также β-АБ. Таким образом, установлено, что у пациентов с низкой ФВ ЛЖ, принимающих β-АБ и не переносящих ИАПФ, кандесартан является высоко эффективным средством.

В исследовании CHARМ-Added были получены данные, которые дали ответ на вопрос об эффективности и безопасности назначения кандесартана при ХСН в дополнение к ИАПФ, применявшемуся в дозах, для которых доказана эффективность в широкомасштабных клинических исследованиях. 66% пациентов, завершивших исследование, получали также β-АБ. В этой группе пациентов с адекватной комбинированной терапией дополнительное назначение кандесартана в течение 3-летнего периода достоверно на 15% снижало относительный риск летальности от ССО и госпитализаций, связанных с прогрессированием СН. Еще более выраженный эффект с уменьшением риска летальности, независимо от ее причин, был зарегистрирован через год лечения кандесартаном. Таким образом, повышение эффективности терапии при дополнительном назначении кандесартана при комбинированном лечении ХСН ИАПФ и β-АБ было достоверным и безопасным.

Показано, что комбинированная терапия с применением кандесартана, ИАПФ и β-АБ оказывает благоприятное влияние на процессы ремоделирования сердца, что возможно стало одним из механизмов достоверного снижения сердечно-сосудистой летальности и заболеваемости, зарегистрированных в исследовании CHARМ-Added.

Тем не менее, экспертная группа подчеркивает, что при лечении любым препаратом, снижающим тонус РААС, остается важным контроль за электролитами, т.к. склонность к гиперкалиемии характерна комплексной терапии и особенно у пациентов, принимающих спиронолактон или другой антагонист альдостерона.

В исследовании CHARМ-Preserved изучали клиническую ценность кандесартана у пациентов с ХСН и сохранной систолической функцией ЛЖ. За последнее десятилетие было установлено, что ХСН с сохранной систолической функцией является распространенным синдромом с неблагоприятным прогнозом. Госпитализация для этой группы пациентов требуется не реже чем для пациентов со сниженной ФВ. Остается не установленной методология лечения пациентов этой группы. CHARМ – первое, завершённое, клиническое исследование, в котором решалась проблема эффективности терапии ХСН с сохранной систолической функцией с применением БАР. Обоснованием для использования кандесартана послужили результаты экспериментальных работ, в которых было отмечено, что АПГ играет ведущую роль в развитии гипертрофии миокарда и уменьшает расслаб-

ление ЛЖ, повышая его ригидность. БАР улучшают диастолическое наполнение ЛЖ и уменьшают ГЛЖ.

В плацебо-контролируемое исследование SHARM-Preserved были включены 3023 больных с ХСН и сохранной систолической функцией. Первичными конечными точками в этом исследовании служили сердечно-сосудистая смертность или госпитализация в связи с утяжелением ХСН. В группе пациентов с ХСН и сохранной систолической функцией кандесартан достоверно снижал число госпитализаций, связанных с ухудшением течения ХСН. Эту группу составили пациенты с ХСН, которых ранее не включали в клинические исследования при изучении эффективности лекарственных средств, поэтому результаты, полученные в исследовании SHARM, являются клинически очень важными. Численность пациентов с сохранной систолической функцией сердца, у которых СН обусловлена преимущественно нарушениями диастолической функции ЛЖ, увеличивается в старших возрастных группах.

Кандесартан повышал переносимость физических нагрузок и снижал функциональный класс (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) во всех трех группах пациентов.

В первых исследованиях по оценке эффективности блокаторов АТ₁ при ХСН с применением лозартана и валсартана не удалось получить убедительных данных о дополнительном положительном воздействии БАР при назначении их больным, лечившимся ИАПФ и β-АБ. Однако лозартан в низкой дозе 50 мг/сут. был более эффективен, чем плацебо, а валсартан в дозе 160 мг 2 раза в сутки повышал эффективность терапии в группе, где 93% пациентов принимали ИАПФ, и не уступал по эффективности ИАПФ у больных, не принимавших ИАПФ. По окончании исследования SHARM была окончательно доказана эффективность БАР при ХСН. Программа исследования с применением кандесартана показала, что БАР кандесартан при титрации дозы до 32 мг/сут. способен достоверно снижать летальность и частоту госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН. Кандесартан способен снижать общую летальность, независимо от причин, при ХСН у больных с низкой ФВ ЛЖ, принимающих ИАПФ, β-АБ и спиронолактон.

Популяция пациентов, включенных в исследования по программе SHARM, отличалась от тех, кто лечился валсартаном и лозартаном. Тем не менее, результаты исследований свидетельствуют, что БАР отличаются по клинической эффективности при ХСН, и их дозировки имеют важное значение. В свете данных, полученных в контролируемых, клинических исследованиях по программе SHARM, дополнительное использование кандесартана может существенно снизить летальность, улучшить течение ХСН и КЖ больных этой группы. Разумеется, такая терапия требует знаний по методологии титрации дозы препарата и контролю за действием лекар-

ственной терапии. Существует общая согласованная позиция экспертов о том, что при ХСН клиницисты должны применять только препараты с доказанной клинической целесообразностью и в дозах, для которых установлена их эффективность в рандомизированных, клинических исследованиях [34].

Клинические исследования по оценке БАР при ХСН в целом показали, что они более эффективны, чем плацебо, и что они эффективны и безопасны при использовании в комбинации с ИАПФ. Блокада АТ₁ обеспечивает дополнительные положительные эффекты на сердце при комбинированном использовании с ИАПФ, поскольку является более специфическим и полным медикаментозным методом устранения негативных влияний АП II.

В настоящее время в соответствии с экспертными рекомендациями Европейского Общества Кардиологов больные с ХСН и низкой ФВ ЛЖ должны получать лечение в соответствии с ФК ХСН (НУНА), которое включает: ИАПФ, β-АБ с доказанной эффективностью при ХСН и спиронолактон, если ухудшается клиническая картина ХСН, несмотря на проводимую терапию. При непереносимости ИАПФ они могут быть заменены БАР, либо можно назначить БАР в дополнение к ИАПФ больным, которые не переносят β-АБ. При тяжелой ХСН обосновано дополнительное назначение спиронолактона и дигоксина для улучшения КЖ, если у пациента с низкой ФВ остаются выраженные клинические симптомы ХСН.

Лечение с использованием этих групп лекарственных средств предусмотрено также экспертными рекомендациями американских кардиологов (АСС/АНА). Однако начало лечения с применением ИАПФ или БАР при этом тактически не связывается с наличием клинической симптоматики ХСН или ее тяжестью, а показано еще на стадии структурных изменений в сердце без симптомов СН. Антагонисты альдостерона рекомендованы для терапии СН с симптомами, выраженными даже в покое, несмотря на максимально интенсивную медикаментозную терапию.

Заключение

Внедрение в клиническую практику блокаторов АТ₁ позволяет медикаментозно предотвратить развитие нейрогормональных процессов, создающих патофизиологическую основу для прогрессирования АГ, атеросклероза, ГЛЖ и развития ХСН. В настоящее время органопротективная эффективность лекарственных средств, блокирующих специфические АТ₁ клинически доказана:

- при АГ;
- при диабетической нефропатии, причем их эффективность проявляется независимо от их антигипертензивного действия;
- при сосудистых заболеваниях мозга;
- при ХСН с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ.

Литература

- Cipollone F, Fasia M, Iezzi A, et al. Blockade of the angiotensin II type I receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation* 2004; 109: 1482-8.
- Candido R, Allen TJ, Lassila M, et al. Irbesartan but not amlodipine suppresses diabetes-associated atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 1536-42.
- 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
- Dzau V. The cardiovascular continuum and rennin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens* 2005; 23(Suppl): S9-17.
- Cohn JN, Tognoni G. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. 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.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. 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.
- Morsing P, Adler G, Brandt U, et al. Mechanistic Differences of various AT1-receptor blockers in isolated vessels of different origin. *Hypertension* 1999; 33: 1406-13.
- Ojima M, Inada Y, Shibouta Y, et al. Candesartan (CV-11974) dissociates slowly from the angiotensin AT1-receptor. *Eur J Pharmacol* 1997; 319: 137-46.
- Elmfeldt B, Meredith P. The relationship between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Pressure* 2002; 11: 293-301.
- Clinical comparative trials of angiotensin II type I (AT1) – receptor blockers. *Blood Pressure* 2001; 10(Suppl 3): 11-7.
- Timmermans PB. Pharmacologic properties of angiotensin II receptor antagonists. *Can J Cardiol* 1999; 15(Suppl F): 26F-8.
- 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.
- Ariff B, Zambanini A, Vamadeva S, et al. Differing effects of candesartan cilexetil and atenolol on carotid artery remodelling and carotid flow in hypertension. *Circulation* 2003; 108(17Suppl): IV-452. Abstract.
- Ariff B, O'Neill A, Stanton A, et al. Candesartan cilexetil and atenolol have different effects on common carotid artery remodelling in hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: S153-4. Abstract.
- Wassmann S, Hilgers S, Laufs U, et al. Angiotensin II type I receptor antagonism improves hypercholesterolemia-associated endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1208-12.
- Gradman AH, Lewin A, Bowling BT, et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with systemic hypertension. Candesartan Versus Losartan Efficacy Comparison (CANDLE) Study Group. *Heart Dis* 1999; 1: 52-7.
- Bakris G, Gradman A, Reif M, et al. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CALM study. *J. Clin Hypertens* 2001; 3: 16-21.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
- Klingbell AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-6.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 march 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055-76.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study. Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-703.
- Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Principal results in subgroups of patients. *Blood Press* 2005; 14: 31-7.
- Lundkvist J, Ekman M, Kartman B, et al. The cost-effectiveness of candesartan-based antihypertensive treatment for the prevention of nonfatal stroke: Results from the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hum Hypertens* 2005; 19: 569-76.
- Julius S, Nesebitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. (TROPHY). *N Engl J Med* 2006; 354-7.
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, et al. Metabolic outcome in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE) J Hypertension 2003; 21: 1563-74.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
- Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879-86.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al., for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; @http://image.the-lancet.com/extras/04art4187web.pdf.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al., for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, et al. Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program (CHARM). Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112: 48-53.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Combination of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.

Поступила 30/07-2007