

# Дифференциальный клинический профиль кандесартана по сравнению с другими блокаторами рецепторов ангиотензина\*

## Резюме

### Дифференційний клінічний профіль кандесартану порівняно з іншими блокаторами рецепторів ангіотензину

Добре відома важливість контролю артеріального тиску (АТ) для визначення ризику серцевої недостатності та інсульту. Ренін-ангіотензинова система відіграє важливу роль у гомеостазі об'єму крові та регулюванні АТ та є мішенню для кількох груп антигіпертензивних препаратів. Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) є важливим класом гіпотензивних сполук. Кандесартан цилексетил – це антагоніст рецепторів ангіотензину II 1-го типу (АТ<sub>1</sub>), що пригнічує дію ангіотензину II на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Доза 8–32 мг кандесартану перорально один раз на добу рекомендується для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у дорослих пацієнтів. Клінічні дослідження продемонстрували, що кандесартан цилексетил – це ефективний засіб для зниження ризику серцево-судинної смертності, інсульту, серцевої недостатності, артеріальної ригідності, ниркової недостатності, ретинопатії та мігрені в різних популяціях пацієнтів, у тому числі пацієнтів з супутнім цукровим діабетом 2-го типу, метаболічним синдромом або ураженням нирок. Кандесартан цилексетил, один із лідерів ринку в лікування АГ, є високо селективною сполукою з високою ефективністю, тривалим періодом дії та профілем переносимості, спів ставним із плацебо. В цій статті розглянуто найбільш важливі та свіжі дані нещодавніх клінічних досліджень щодо кандесартану цилексетилу.

**Ключові слова:** блокатори рецепторів ангіотензину, кандесартан, кандесартан цилексетил, клінічні дослідження, дослідження ефективності, безпечність, артеріальний тиск

## Summary

### Differential Clinical Profile of Candesartan Compared with other Angiotensin Receptor Blockers

It is very important to control blood pressure to identify heart failure and stroke. Renin-angiotensin system plays important role for blood volume homeostasis and BP regulation and is the target for number of antihypertensive drugs. Angiotensin receptor blockers II (ARB) form an important class of hypotensive drugs. Candesartan cilexetil is 1-type angiotensin receptor antagonist (AT-1), that inhibits the action of 2-type angiotensin on renin-angiotensin-aldosterone system. Oral dose of candesartan that contains 8-32 mg of drug once a day is recommended for treatment of hypertension for adults. Clinical research demonstrated that candesartan cilexetil is effective for lowering of cardiovascular mortality, stroke, heart failure, arterial rigidity, renal failure, retinopathy and hemicrany among different populations including patients with concomitant diabetes of second type, metabolic syndrome and renal diseases. Candesartan cilexetil is a leading drug for hypertension; it is a high selective drug with high effectiveness, long action high tolerance profile that correlates with placebo. This article focuses on the most important and newest candesartan cilexetil recent clinical trials data.

**Key words:** angiotensin receptor blockers, candesartan, candesartan cilexetil, clinical trials, effectiveness trial, safety, blood pressure

## Введение в разработку и использование сартанов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска развития осложнений и смерти, обусловленных ее влиянием на целевые органы, такие как сердце, мозг и почки. С целью снижения риска осложнений и смерти необходимо более интенсивное лечение для эффективного контроля артериального давления (АД) [1, 2]. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) – это скоординированный гормональный каскад, имеющий важное клиническое значение в регуляции АД [2]. Основным пептидом РАС является ангиотензин II, который действует путем связывания с одним из двух основных рецепторов ангиотензина II – АТ<sub>1</sub> и АТ<sub>2</sub>. Подавляющее большинство биологически вредных воздействий

опосредуется влиянием ангиотензина II на рецепторы АТ<sub>1</sub>. Кандесартан цилексетил является одним из препаратов класса блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Кандесартан цилексетил преобразуется в антагонист рецепторов ангиотензина II кандесартан при абсорбции в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Селективное и конкурентное связывание кандесартана с рецепторами АТ<sub>1</sub> предотвращает связывание ангиотензина II, ключевого медиатора в РАС [3, 4].

## Фармакологические свойства кандесартана, отличающие его от других сартанов

БРА не модулируют количество циркулирующего ангиотензина II, а, скорее, ингибируют связывание ангиотензина II с АТ<sub>1</sub>. Рецепторы АТ<sub>1</sub> расположены, в основном, в гладких мышцах сосу-

\* Статья подготовлена редакцией журнала «Ліки України» по материалам:

Cernes R., Mashavi M., Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers // Vasc. Health Risk Manag. – 2011. – Vol. 7. – P. 749–759. – Published online 2011 December 12. doi: 10.2147/VHRM.S22591.

**Таблиця 1.** Фармакологія і фармакокінетика блокаторів рецепторів ангиотензина

Показатель	Кандесартан	Лозартан	Валсартан	Олмесартан	Телмесартан	Эпросартан	Ирбесартан
Взаимодействие с продуктами питания	Нет	10% снижение биодоступности	Не существенно	Нет	6–20% снижение биодоступности	Не существенно	Нет
Межлекарственное взаимодействие, требующее изменения терапии	Амифостин, препараты лития, ритуксимаб	Амифостин, препараты лития, флуконазол, никардипин, сульфадиазин, ритуксимаб	Амифостин, препараты лития, ритуксимаб	Амифостин, препараты лития, ритуксимаб	Амифостин, препараты лития, ритуксимаб, дигоксин	Амифостин, препараты лития, ритуксимаб	Амифостин, препараты лития, ритуксимаб
Доза при печеночной недостаточности	Снижение дозы при печеночной недостаточности средней степени	Снижение дозы	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
Доза при почечной недостаточности	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
PPAR-G	Да	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Да
Связывание с AT <sub>1</sub> рецепторами	Неконкурентное	Конкурентное	Конкурентное	Неконкурентное	Неконкурентное	Конкурентное	Неконкурентное
Время диссоциации t <sub>1/2</sub> , мин	120	Быстро; EXP=30	17	75	25		7
Связывающая способность кандесартана = 1	1	0,014; EXP=0,45	0,17	0,73	0,083		0,15
Выбор рецепторов AT <sub>1</sub> vs AT <sub>2</sub>	A	C	C	A	C	B	B
Обратный агонизм	Да	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет
Общая суточная доза, мг	8–32	50–100	80–320	20–40	40–80	400–800	150–300
Количество доз, в сутки	1	1–2	1–2	1	1	1–2	1
Метаболизм P450	Не существенно	CYP 2C9 и 3A4	Неизвестно	Нет	Нет	Нет	CYP 2C9
Связывание с белками	99%	Высокое	95%	99%	99,5%	98%	90%
Период полувыведения, час	9	6–9	6	13	24	5–9	11–15
Время достижения максимальной концентрации препарата в сыворотке, час	3–4	3–4	2–4	1–2	0,5–1	1–2	1,5–2
Выведение	Моча (26%)	Моча (10%)	Кал (83%)	Кал (50%) Моча (50%)	Кал (97%)	Кал (90%) Моча (7%)	Кал (50%) Моча (50%)
Время влияния на АД, недели	2–4	3–6	4	1–2	4	2–3	2

Примечания: AT<sub>1</sub> – рецепторы ангиотензина 1-го типа, AT<sub>2</sub> – рецепторы ангиотензина 2-го типа, CYP – цитохром, EXP, EXP3174 – активный метаболит лозартана, PPAR-G – гамма-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, АД – артериальное давление; А – наивысший уровень связи, В – следующий после А; С – третий после А и В.

дов и в надпочечниках. БРА подавляют большинство биологических действий ангиотензина II: сокращение гладких мышц сосудов, прессорную реакцию, жажду, секрецию альдостерона, выделение вазопрессина, выделение катехоламинов надпочечниками, повышение норадренергической нейротрансмиссии, повышение тонуса симпатической нервной системы, изменение функции почек, клеточную гипертрофию и гиперплазию. Поскольку БРА не оказывают непосредственное влияние на ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), они также не влияют непосредственно на брадикинин, однако повышают высвобождение оксида азота и ингибируют его распад [7, 8]. БРА различаются по харак-

теристике связывания AT<sub>1</sub>. Связывание классифицируется на конкурентное (преодолимое взаимодействие с рецепторами) – «мягкое» или неконкурентное (непреодолимое) – «жесткое» в соответствии со смещением концентрационной кривой ангиотензина II вправо. Конкурентный антагонизм не изменяет максимальный эффект ангиотензина II; неконкурентный антагонизм снижает его эффект. Таким образом, неконкурентное связывание не может быть преодолено за счет увеличения концентрации ангиотензина II [9]. Неконкурентное связывание кандесартана обусловлено наличием карбоксильной группы у производных имидазола.

Таблица 2. Клинические исследования кандесартана цилексетила

Мишень	Исследование	Популяция и длительность	Дополнительная терапия к стандартной терапии	Первичная конечная точка	Польза
Сердечная недостаточность	CHARM-Added [16]	ХСН, ФВ <40% (41 месяц)	Кандесартан + ИАПФ-I vs ИАПФ-I	Снижение смертности и заболеваемости	Подтверждена
	CHARM-Alternative [17]	ХСН, ФВ <40%, непереносимость ИАПФ-I (33,7 месяца)	Кандесартан vs плацебо	Снижение смертности и госпитализации	Подтверждена
	CHARM-Preserved [18]	ХСН, ФВ >40% (36,6 месяца)	Кандесартан vs плацебо	Снижение смертности и госпитализации	Частично подтверждена
Высокое АД	TROPHY [19]	Прегипертензия (4 года)	Кандесартан vs плацебо	Профилактика АГ	Подтверждена
	5 исследований [20]	АГ ± СД (12–14 нед)	Кандесартан vs плацебо	Лечение АГ	Подтверждена
	Сравнительное исследование кандесартана [21]	АГ + СД (3 месяца)	Кандесартан vs телмисартан и валсартан	Лечение АГ	Соответствующая двум другим
	Сравнительное исследование кандесартана [22]	АГ и ХСН (мета-анализ)	Кандесартан vs лозартан	Лечение АГ	Превосходит. Не затратно-эффективен
Эластичность артерий	CALM II [23]	АГ + СД (12 месяцев)	Кандесартан + лизиноприл 20 мг vs лизиноприл 40 мг	Снижение пульсового АД	Подтверждена
	Эластичность крупных и мелких артерий [24]	АГ + СД (6 месяцев)	Кандесартан 32 мг vs кандесартан 16 мг vs плацебо	Снижение эластичности артерий	Подтверждена
Нефропротекция	SECRET [25]	Почечный трансплантат + АГ (3 года)	Кандесартан vs плацебо	Снижение смертности и отторжения трансплантата	Подтверждена
	ХПН стадия 4–5 [26]	ХПН стадия 4–5 и АД <140/90 мм рт.ст. (3 года)	Кандесартан vs плацебо	Снижение смертности и отсрочка начала гемодиализа	Подтверждена
	ХПН стадия 1–3 [27]	ХПН стадия 1–3, СД, протеинурия (8 месяцев)	Кандесартан vs плацебо	Снижение протеинурии	Подтверждена
Инсульт	SCOPE [28]	Возраст: 70–89 лет, АГ (3,7 года)	Кандесартан vs плацебо	Снижение инсульта и когнитивных нарушений	Подтверждена только для инсульта
	ACCESS [29]	Инсульт, АГ (1 год)	Кандесартан vs плацебо	Снижение смертности и заболеваемости	Подтверждена
Ретикулярная защита	DIRECT-Prevent 1 [31]	Без ретинопатии + СД тип 1, без АГ, без протеинурии (4 года)	Кандесартан vs плацебо	Профилактика ретинопатии	Частично подтверждена
	DIRECT-Protect 1 [31]	Ретинопатия + СД тип 1, без АГ, без протеинурии (4 года)	Кандесартан vs плацебо	Снижение ретинопатии	Частично подтверждена
	DIRECT-Protect 2 [32]	Ретинопатия + СД тип 2, без АГ, без протеинурии (4 года)	Кандесартан vs плацебо	Снижение ретинопатии	Частично подтверждена
Профилактика сахарного диабета	CASE-J [33, 34]	АГ + ожирение	Кандесартан vs амлодипин	Снижение количества случаев СД и смертности	Подтверждена
Мигрень	Prophylaxis [35]	Мигрень (12 нед)	Кандесартан vs плацебо	Уменьшение количества дней с головной болью	Подтверждена
Фибрилляция предсердий	J-RHYTHM II [36]	Пароксизмальная ФП + АГ (1 год)	Кандесартан vs амлодипин	Снижение частоты эпизодов ФП	Подтверждена, но не превосходит

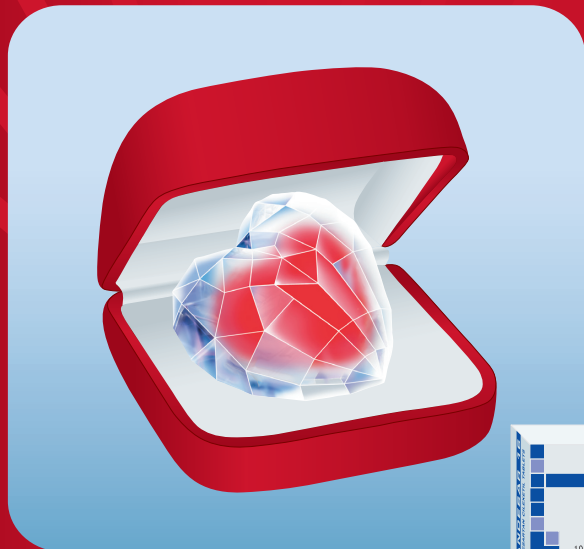
Примечания: ИАПФ-I – ингибитор ангиотензин-I-превращающего фермента, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХПН – хроническая почечная недостаточность, АД – артериальное давление, ФП – фибрилляция предсердий.

Существуют такие БРА, которые могут функционировать в качестве частичного агониста гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (гамма-PPAR), и улучшать углеводный и липидный обмен веществ, среди них – кандесартан цилексетил и телмисартан, но только при применении терапевтических доз телмисартана можно достичь этого эффекта [14]. Роль рецепторов AT<sub>2</sub> до конца еще не изучена, существует много вопросов, особенно относительно их вероятного провоспалительного действия.

Считается, что рецепторы AT<sub>2</sub> отвечают за угнетение роста клеток, развитие тканей плода, модуляцию внеклеточного матрикса, регенерацию нейронов, апоптоз, клеточную дифференцировку и, возможно, расширение кровеносных сосудов и гипертрофию левого желудочка. В клинической практике чаще всего применяют блокаторы AT<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II, в частности, кандесартан цилексетил [10–13]. Фармакологические свойства кандесартана цилексетила и других БРА представлены в таблице 1 [10–15].

# КАНДЕСАР

кандесартану цилексетил



Відповідає вимогам  
ефективності  
зниження АТ<sup>1</sup>

Поступове досягнення  
та стійке збереження  
антигіпертензивної дії<sup>1</sup>

Органопротекторні  
властивості, зумовлені  
модуляцією активності РАС<sup>1</sup>

## Лікування артеріальної гіпертензії

## та серцевої недостатності

**Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників і призначена виключно для дипломованих спеціалістів медичної сфери, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**

**Склад:** діюча речовина: candesartan; 1 таблетка містить кандесартану цилексетилу 16 мг, або 8 мг, або 16 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на

ренін-ангіотензинову систему. Прості препарати антагоністів рецепторів ангіотензину II.

**Показання.** Артеріальна гіпертензія у дорослих. Серцева недостатність та порушення систолическої функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 40\%$ ) у дорослих, як додаткова терапія до інгібіторів ангіотензину-перетворюючого ферменту (АПФ) або у випадку непереносимості інгібіторів АПФ. **Спосіб застосування та дози.**

**Застосування при артеріальній гіпертензії:** рекомендована початкова та звичайна підтримуюча доза Кандесару при артеріальній гіпертензії становить 8 мг 1 раз на добу перорально. Найбільш виражений антигіпертензивний ефект досягається впродовж 4 тижнів. Якщо артеріальний тиск контролюється недостатньо, дозу можна збільшити до 16 мг 1 раз на добу та до максимальної - 32 мг 1 раз на добу. Дозу корегують відповідно до змін артеріального тиску. Кандесар можна застосовувати разом з іншими гіпотензивними препаратами. Застосування гідрохлоротіазиду у поєднанні з різними дозами Кандесару дає адитивний гіпотензивний ефект. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнтам літнього віку корекція початкової дози не потрібна. **Пацієнти зі зниженням внутрішньосудинного об'єму.** Пацієнтам, яким загрожує ризик артеріальної гіпертензії, наприклад особам із можливим зниженням внутрішньосудинного об'єму, лікування слід починати з дози 4 мг. **Пацієнти з порушенням функції нирок.** Початкова доза для пацієнтів із порушенням функції нирок, у тому числі тим, хто перебуває на гемодіалізі, становить 4 мг. Дозу титрують залежно від реакції організму. Досвід застосування препарату пацієнтам із дуже тяжкими порушеннями чи термінальною стадією хвороби нирок (кліренс креатиніну  $< 15$  мл/хв) обмежений. **Пацієнти з порушенням функції печінки.** Рекомендована початкова доза для пацієнтів із порушенням печінкової функції легкого та помірного ступеня тяжкості становить 2 мг 1 раз на добу. Дозу корегують залежно від реакції організму. Кандесар протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки та/або холестаозом.

**Застосування при серцевій недостатності.** Звичайна рекомендована початкова доза Кандесару при серцевій недостатності становить 4 мг 1 раз на добу. Підвищення дози до цільового рівня 32 мг 1 раз на добу (максимальна доза) або до найбільшої переносимої дози проводять шляхом її подвоєння з інтервалом не менше 2 тижнів. Оцінка стану пацієнтів із серцевою недостатністю завжди повинна включати оцінку функції нирок, у тому числі моніторинг сироваткових рівнів креатиніну та натрію. Кандесар можна застосовувати разом з іншими препаратами для лікування

серцевої недостатності, у тому числі з інгібіторами АПФ, бета-блокаторами, діуретиками, препаратами наперстянки або комбінацією цих засобів. Комбінація інгібіторів АПФ, калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону) та Кандесару не рекомендована і може застосовуватися лише після ретельної оцінки потенційної користі та ризиків. **Пацієнти особливих груп.** Пацієнтам літнього віку, хворим зі зменшеним внутрішньосудинним об'ємом рідини, порушенням функції нирок або порушенням функції печінки легкого до помірного ступеня тяжкості коригування початкової дози не потрібне.

**Побічні реакції.** Лікування артеріальної гіпертензії. Інфекції та інвазії; інфекції дихальних шляхів, кашель. З боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз. З боку обміну речовин: гіперкаліємія, гіпонатріємія. З боку нервової системи: запаморочення/вертиго, головний біль. З боку травного тракту: нудота. З боку гепатобіліарної системи: підвищена активність ферментів, порушення функції печінки або гепатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини: ангіоневротичний набряк, висипання, кропив'янка, свербіж. З боку кістково-м'язової системи: біль у спині, артралгія, міальгія. З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, у тому числі ниркова недостатність у схильних до неї пацієнтів.

Лабораторні показники: загалом, не відмічалось клінічно значущого впливу кандесартану на звичайні лабораторні показники. При застосуванні інших інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спостерігалось невелике зниження рівня гемоглобіну. Регулярний моніторинг лабораторних показників пацієнтам, які застосовують кандесартан, зазвичай не потрібен. Однак пацієнтам із порушеннями функції нирок рекомендований періодичний контроль сироваткових рівнів кальцію та креатиніну. **Лікування серцевої недостатності.** З боку крові та лімфатичної системи: гіперкаліємія, гіпонатріємія. З боку нервової системи: запаморочення, головний біль. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія. З боку травного тракту: нудота. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів, порушення функції печінки або гепатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини: ангіоневротичний набряк, висипання, кропив'янка, свербіж. З боку кістково-м'язової системи: біль у спині, артралгія, міальгія. З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, у тому числі ниркова недостатність. Лабораторні показники: пацієнтів із серцевою недостатністю на тлі застосування кандесартану часто розвиваються гіперкаліємія та порушення функції нирок. Рекомендують періодичний моніторинг рівнів креатиніну та калію у сироватці крові. **Увага! 6 протипоказання. Перед призначенням слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування даного лікарського засобу.**

## Клиническое применение и эффективность кандесартана цилексетила по сравнению с другими сартанами

Несколько клинических испытаний доказали эффективность кандесартана цилексетила в лечении пациентов с АГ, дисфункцией левого желудочка, острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью (СН), податливостью сосудистой стенки, ретинопатией, нефропатией, инсультом, фибрилляцией предсердий и мигренью, а также затратной эффективностью кандесартана цилексетила. Данные по некоторым из них представлены в таблице 2 и более подробно описаны ниже.

Клинические исследования: ACCESS – Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors; CALM II – Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Trial II; CASE-J – Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan; CHARM – Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality; DIRECT – Diabetic Retinopathy Candesartan Trials; J-RHYTHM II – Japanese Rhythm Management Trial II for Atrial Fibrillation; SCAS – Candesartan for Treatment of Acute Stroke; SCOPE – Study on Cognition and Prognosis in the Elderly; SECRET – Study on Evaluation of Candesartan Cilexetil after Renal Transplantation; TROPHY – Trial of Preventing Hypertension.

### Сердечная недостаточность Исследование CHARM-Added

В исследовании CHARM-Added (The Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial) изучали эффективность дозы 32 мг кандесартана цилексетила по сравнению с плацебо при участии 2548 пациентов, уже получавших ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), с показателем фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40% [16]. Пациенты наблюдались в среднем в течение 41 месяца. Добавление кандесартана цилексетила привело к значительному снижению риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации в связи с ХСН по первичной конечной точке по сравнению с показателями группы плацебо (38% vs 42%, ОР 0,85;  $p=0,011$ ). Введение кандесартана цилексетила также снижало необходимость повторных госпитализаций по причине ХСН; предполагается, что этот результат будет устойчивым и долговременным.

### Исследование CHARM-Alternative

В данном исследовании изучали, можно ли с помощью дозы 32 мг кандесартана цилексетила улучшить клинические исходы 2028 пациентов с застойной СН и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ <40%), у которых имеется непереносимость ИАПФ [17]. Применение кандесартана цилексетила значительно снизило относительный риск сердечно-сосудистой смертности или госпитализации в связи с СН на 23% по сравнению с показателями группы плацебо (ОР 0,77; 95% ДИ 0,67–0,89;  $p=0,0004$ ).

Клинический эффект также наблюдался у пациентов с нефатальным инфарктом миокарда, нефатальным инсультом и коронарной реваскуляризацией. Важно отметить, что количество случаев госпитализации в связи с декомпенсацией СН снизилось на 32% ( $p<0,0001$ ) при применении кандесартана цилексетила.

### Исследование CHARM-Preserved

В данном исследовании изучали, может ли доза 32 мг кандесартана цилексетила улучшить клинические исходы 3023 пациентов с застойной СН и сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ >40%) [18]. Показатели сердечно-сосудистой смертности не отличались между группами (170 vs 170), но количество пациентов, которые были госпитализированы по причине СН один или несколько раз, было меньше в группе кандесартана цилексетила, чем в группе плацебо (230 vs 279,  $p=0,017$ ). Клинический эффект наблюдался также у пациентов с нефатальным инфарктом миокарда и нефатальным инсультом.

### Артериальная гипертензия Исследование TROPHY

В исследовании по профилактике АГ (TROPHY) изучали, может ли кандесартан цилексетил на фоне изменения образа жизни предотвратить ухудшение состояния прегипертензии [19]. В общей сложности 809 участников с показателями повторных измерений систолического АД (САД) 130–139 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД)  $\leq 89$  мм рт.ст., САД  $\leq 139$  мм рт.ст. или ниже и ДАД 85–89 мм рт.ст. были рандомизированы в группу кандесартана цилексетила, который они получали в течение 2 лет ( $n=409$ ) и группу плацебо ( $n=400$ ). Все данные по 772 участникам (391 – в группе кандесартана цилексетила, 381 – в группе плацебо, средний возраст – 48,5 года, мужчины – 59,6%) были доступны для анализа. В течение первых 2 лет АГ развилась у 154 (почти 2/3) участников в группе плацебо и у 53 участников группы кандесартана цилексетила (снижение относительного риска на 66,3%;  $P<0,001$ ). После 4 лет АГ развилась у 240 участников группы плацебо и 208 участников группы кандесартана цилексетила (снижение относительного риска на 15,6%;  $P<0,007$ ).

### Роль кандесартана цилексетила в лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом и без него

Были проанализированы результаты пяти отобранных рандомизированных двойных слепых клинических исследований, в которых пациенты в качестве терапии АГ получали кандесартан цилексетил [20]. Все пациенты получали лечение по одной схеме:

- (1) 4 недели – период плацебо,
- (2) 4–6 недель – период ( $V_1$ ) приема кандесартана цилексетила по 8 мг 1 раз в сутки, после чего доза удваивалась, если АД оставалось повышенным (АД >140/90 или АД >130/80 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом – СД);
- (3) 4–6 недель – период ( $V_2$ ) приема кандесартана цилексетила по 8 или 16 мг 1 раз в сутки.



Эффективность измерялась в точке  $V_1$  и  $V_2$ . Были обследованы 702 пациента. Популяция состояла из 397 (56,6%) мужчин, средний возраст –  $60 \pm 11$  лет, из них 153 (21,8%) пациента имели СД и 549 (78,2%) – без СД. В начале исследования средние показатели АД составляли: 160/94/65 мм рт.ст. для САД, ДАД и пульсового давления (ПД) соответственно, с разницей между пациентами с/без СД. Значения САД, ДАД и ПД значительно снизились в точках  $V_1$  ( $P < 0,001$ ) и  $V_2$  ( $P < 0,001$ ) по сравнению с исходными для всех пациентов с АГ. Средние изменения значений САД и ПД в точке  $V_2$  были выше у больных СД по сравнению с больными без СД ( $P < 0,001$ ), в меньшей степени изменились значения ДАД ( $p = 0,034$ ).

### Кандесартан цилексетил против лозартана

В данном мета-анализе сравнивалась и анализировалась эффективность кандесартана цилексетила и лозартана в качестве основной конечной точки в лечении АГ и СН [22]. Вторая цель заключалась в моделировании их сравнительной затратной эффективности по данным Национальной службы здравоохранения Великобритании. В мета-анализ было включено 14 исследований (8 – по АГ, 6 – по СН). В 8 исследованиях сравнивали применение кандесартана цилексетила с лозартаном в лечении АГ и СН соответственно. Наблюдалась разница между исследованиями в  $-1,96$  мм рт.ст. (95% ДИ: от  $-2,40$  до  $-1,51$ ) для минимальных показателей ДАД и  $-3,00$  мм рт.ст. (95% ДИ: от  $-3,79$  до  $-2,22$ ) и минимальных показателей САД в пользу кандесартана цилексетила. На основании этой разницы согласно 10-летней модели Маркова стоимость года жизни с поправкой на ее качество оценивается в 40 000 фунтов стерлингов в случае применения кандесартана цилексетила вместо генерического лозартана. Кандесартан цилексетил снижает АД в несколько большей степени, чем лозартан, однако такая разница вряд ли будет финансово оправданной, судя по текущим затратам на приобретение. Не было найдено точных данных, доказывающих превосходство кандесартана цилексетила над лозартаном при лечении СН.

### Эластичность артерий

Была проведена оценка влияния кандесартана цилексетила на эластичность артерий, воспалительные и метаболические показатели у больных гипертонической болезнью с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска. 2469 пациентов с АГ были рандомизированы на три группы:

- группа 1 – пациенты получали высокие дозы кандесартана цилексетила (32 мг);
- группа 2 – пациенты получали обычную дозу кандесартана цилексетила (16 мг);
- группа 3 – пациенты получали гипотензивные средства, отличные от БРА или ИАПФ.

Эластичность артерий оценивали с помощью метода анализа пульсовой волны (ИРЧП CR 2000, Иган, штат Миннесота). У пациентов, получавших высокие дозы кандесартана цилексетила, индекс эластичности крупных артерий (LAEI) увеличился с  $8,6 \pm 2,8$  до  $16,6 \pm 5,1$  мл/мм  $\times$  100 после 6 месяцев лечения ( $p < 0,0001$ ). Индекс эластичности мелких артерий (SAEI) увеличился с  $2,7 \pm 1,3$  до  $5,9 \pm 2,8$  мл/мм  $\times$  100 ( $p < 0,0001$ ). Системное

сосудистое сопротивление уменьшилось с  $1881,5 \pm 527,5$  до  $1520,9 \pm 271,8$  ( $p < 0,0006$ ). У пациентов, получавших обычные дозы кандесартана цилексетила, LAEI увеличился с  $11,0 \pm 3,5$  до  $14,4 \pm 3,2$  мл/мм  $\times$  100 ( $p < 0,0001$ ). SAEI увеличился в ходе исследования с  $3,7 \pm 1,4$  до  $5,4 \pm 2,1$  мл/мм  $\times$  100 ( $p < 0,0001$ ), системное сосудистое сопротивление уменьшилось с  $1699,8 \pm 327,6$  до  $1400,7 \pm 241$  ( $p < 0,0001$ ). В контрольной группе показатели LAEI, SAEI не улучшились в период лечения. Хотя величина снижения АД была подобной во всех трех группах, показатели LAEI и SAEI улучшились только у пациентов, получавших БРА.

## Нефропротекция

### Пациенты с хронической болезнью почек 4–5-й стадии

Кандесартан цилексетил вводили 13 пациентам (группа кандесартана,  $n = 7$ ; контрольная группа,  $n = 6$ ) с уровнем креатинина в сыворотке крови  $2,52$ – $5,95$  мг/дл, показатели АД которых удерживались ниже  $140/90$  мм рт.ст. за счет использования препаратов, отличных от БРА [26]. Регулярное измерение проводилось в течение 48 недель, анализ кривых дожития проводился в течение 3 лет, при этом конечные результаты включали повышение вдвое уровня креатинина в сыворотке крови, начало гемодиализа или смерть. Результаты сравнивали с результатами контрольной группы, участники которой не получали терапию БРА. Ни в одной из групп не наблюдалось никаких существенных изменений АД. Протеинурия значительно снизилась с  $0,95 \pm 0,51$  до  $0,39 \pm 0,12$  г в сутки (парный Т-критерий,  $p = 0,033$ ) в группе БРА, но не изменилась в контрольной группе. Клиренс креатинина в контрольной группе значительно снизился с  $16,2 \pm 5,7$  до  $10,4 \pm 4,8$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> (парный Т-критерий;  $p = 0,011$ ), но не изменился во второй группе. Таким образом, изменения уровня креатинина в сыворотке крови были менее резко выражены в группе кандесартана цилексетила по сравнению с контрольной группой ( $-0,002 \pm 0,015$  vs  $-0,025 \pm 0,015$  дл/мг в месяц; непарный Т-критерий,  $p = 0,019$ ). Анализ Каплана–Мейера показал, что терапия БРА дает более благоприятные ренальные исходы через 3 года (логранговый критерий,  $p = 0,025$ ). В исследовании не было отмечено никаких серьезных побочных эффектов. Эти результаты показывают, что кандесартан цилексетил уменьшает протеинурию и защищает функцию почек даже при выраженной почечной недостаточности.

### Пациенты с легкой и умеренной почечной недостаточностью, сахарным диабетом 2-го типа и протеинурией

В общей сложности 23 пациентов с АГ и СД 2-го типа и нефропатией были включены в это двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование с четырьмя периодами лечения, каждый из которых длился 2 месяца [27]. Каждый пациент получал плацебо и кандесартан цилексетил: 8 мг, 16 мг или 32 мг ежедневно в случайном порядке. Прием антигипертензивных препаратов был прекращен до начала исследования, за исключением фуросемида длительного действия, который все пациенты получали на протяжении всего исследования в средней дозе по 40 мг (диапазон – 30–160 мг) ежедневно. Конечными точками

были альбуминурия, показатели суточного АД-мониторинга и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Значения, полученные во время терапии плацебо: альбуминурия (среднее геометрическое [95% ДИ]) 700 (486–1007) мг в сутки; суточное АД (среднее  $\pm$  СП)  $147 \pm 4/78 \pm 2$  мм рт.ст. и СКФ  $84 \pm 6$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Применение кандесартана цилексетила в любой из трех доз значительно снизило альбуминурию и показатели суточного АД-мониторинга по сравнению с группой плацебо. Среднее снижение альбуминурии составило 33% (95% ДИ 21–43), 59% (95% ДИ 52–65) и 52% (95% ДИ 44–59) соответственно повышению дозы кандесартана цилексетила. Альбуминурия снизилась более значительно у пациентов, принимавших две более высокие дозы, чем у принимавших наиболее низкую дозу ( $p < 0,01$ ); показатели суточного САД-мониторинга снизились на 9 (95% ДИ 2–16), 9 (95% ДИ 2–16) и 13 (95% ДИ 6–20) мм рт.ст., а показатели суточного ДАД-мониторинга были снижены на 5 (95% ДИ 2–8), 4 (95% ДИ 1–7) и 6 (95% ДИ 3–9) мм рт.ст. с повышением дозы кандесартана цилексетила. Не было отмечено существенных различий в снижении АД между тремя дозами. СКФ снизилась примерно на 6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, независимо от дозы кандесартана цилексетила ( $p < 0,05$  по сравнению с плацебо).

## Инсульт

### Исследование SCOPE

В исследовании SCOPE (The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly) определяли, снижает ли антигипертензивная терапия на базе кандесартана цилексетила риск фатального и нефатального инсульта, сердечно-сосудистых событий, снижения когнитивных способностей и слабоумия у пациентов пожилого возраста с умеренно повышенным АД [28]. В исследовании принимали участие 4964 пациентов в возрасте 70–89 лет с САД 160–179 мм рт.ст. и/или ДАД 90–99 мм рт.ст. В исследовании приняли участие в общей сложности 527 центров из 15 стран. Пациенты были рандомизированы на группу кандесартана цилексетила и группу плацебо, с последующим добавлением при необходимости активной антигипертензивной терапии без применения плацебо-контроля. В результате активная антигипертензивная терапия широко использовалась в контрольной группе (84% больных). Средний период последующего наблюдения составил 3,7 года. Показатели АД снизились на  $21,7/10,8$  мм рт.ст. в группе кандесартана цилексетила и на  $18,5/9,2$  мм рт.ст. – в контрольной. Первое крупное сердечно-сосудистое событие произошло у 242 пациентов группы кандесартана цилексетила и у 268 пациентов контрольной группы; снижение риска на фоне приема кандесартана цилексетила составило 10,9% (95% ДИ: -6,0–25,1;  $p=0,19$ ). Терапия на базе кандесартана цилексетила снизила цифру нефатального инсульта на 27,8% (95% ДИ 1,3–47,2;  $p=0,04$ ), а общее количество случаев инсульта – на 23,6% (95% ДИ -0,7–42,1;  $p=0,056$ ). Не было отмечено никаких существенных различий в показателях инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности. Средний бал по шкале MMSE уменьшился с 28,5 до 28,0 в группе кандесартана цилексетила и с 28,5 до 27,9 – в контрольной ( $p=0,20$ ). Количество пациентов, которые продемонстрировали значительное снижение когнитивных способностей или слабоумие, не отличалось в двух группах терапии.

## Ретинопатия

### Исследование DIRECT-Protect 2

В исследовании DIRECT-Protect 2 оценивали влияние кандесартана цилексетила на прогрессию и регрессию ретинопатии при СД 2-го типа [32]. 1905 пациентов, среди которых были пациенты с нормальным АД, с СД 1-го типа и нормоальбуминурической стадией диабетической нефропатии и пациенты с АГ (возрастной диапазон – 37–75 лет), получавшие соответствующее лечение, с СД 2-го типа и ретинопатией легкой и средней тяжести, были рандомизированы в группу кандесартана цилексетила по 16 мг один раз в сутки ( $n=951$ ) или плацебо ( $n=954$ ). Через 1 месяц доза препарата была удвоена до 32 мг 1 раз в сутки. Прогрессирование ретинопатии было первичной конечной точкой, а регрессия – вторичной конечной точкой. У 161 (17%) пациента группы кандесартана цилексетила и 182 (19%) пациентов группы плацебо наблюдалось прогрессирование ретинопатии в 3 и более раза по шкале ETDRS. Риск прогрессирования ретинопатии незначительно снизился на 13% у пациентов группы кандесартана цилексетила по сравнению с группой плацебо (ОР 0,87; 95% ДИ 0,70–1,08;  $p=0,20$ ). Регрессия в результате активного лечения повысилась на 34% (ОР 1,34; 95% ДИ 1,08–1,68;  $p=0,009$ ). ОР не снизился после поправки на исходные факторы риска или изменения АД во время исследования. Общая тенденция уменьшения степени тяжести ретинопатии к окончанию исследования наблюдалась в группе кандесартана цилексетила (ОР 1,17; 95% ДИ 1,05–1,30;  $p=0,003$ ). Частота и характер побочных эффектов не имел различия между группами.

## Профилактика новых случаев сахарного диабета

### Исследование CASE-J trial

CASE-J (The Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) – это проспективное рандомизированное открытое исследование, целью которого было сравнить долгосрочное влияние кандесартана цилексетила и амлодипина на частоту возникновений сердечно-сосудистых событий в виде внезапной смерти и цереброваскулярных, кардиальных, ренальных и сердечно-сосудистых событий среди пациентов с АГ группы высокого риска в Японии [33, 34]. 4728 пациентов (средний возраст – 63,8 года, средний индекс массы тела [ИМТ] – 24,6 кг/м<sup>2</sup>) наблюдались, в среднем, в течение 3,2 года. Влияние ранее имевшегося СД или ожирения на эти результаты было проанализировано с использованием многофакторной регрессионной модели Кокса. АД хорошо контролировалось при обеих схемах лечения ( $136,1/77,3$  мм рт.ст. в рамках схемы лечения кандесартана цилексетила и  $134,4/76,7$  мм рт.ст. в рамках схемы лечения амлодипином после 3 лет). Первичные сердечно-сосудистые события произошли у 134 больных обеих групп. Не наблюдалось существенных различий в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности японских пациентов с АГ высокого риска в обеих группах (ОР 1,01; 95% ДИ 0,79–1,28;  $p=0,969$ ), но смертность от всех причин была значительно выше в группе амлодипина среди пациентов с ИМТ  $\geq 27,5$  кг/м<sup>2</sup> (скорректированное ОР: 0,32, диапазон: 0,13–0,75;  $p=0,009$ ). Развившийся СД встречался реже в группе пациентов,

получавших кандесартан цилексетил (8,7/1000 человеко-лет), чем у принимавших амлодипин (13,6/1000 человеко-лет), что привело к снижению ОР на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,43–0,97;  $p=0,033$ ). Кроме того, увеличение числа новых случаев СД зависело от ИМТ пациентов, получающих амлодипин, в то время как такая зависимость отсутствовала в группе кандесартана цилексетила (взаимодействие  $p=0,016$ ). Таким образом, лечение с применением кандесартана цилексетила может снизить смертность от всех причин, а также снизить заболеваемости СД у пациентов с ожирением.

## Мигрень

Эффект кандесартана цилексетила оценивали в проспективном рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании при участии 60 больных мигренью [35]. Было установлено, что 16 мг кандесартана цилексетила в сутки уменьшает среднее число дней с головной болью и мигренью по сравнению с плацебо (13,6 vs 18,5 дня – головная боль [ $p=0,001$ ] и 9,0 vs 12,6 дня – мигрень [ $p<0,001$ ]). Прием кандесартана цилексетила также значительно снизил тяжесть головной боли, степень недееспособности и количество дней нетрудоспособности по причине головной боли. Скорость реакции на кандесартан цилексетил, опирающаяся на  $\geq 50\%$  снижение числа дней с мигренью, составила 40,4% по сравнению с 3,5% в группе плацебо ( $p<0,001$ ). Побочные эффекты кандесартана цилексетила были аналогичны группе плацебо.

## Фибрилляция предсердий Исследование J-RHYTHM II

J-RHYTHM II study (The Japanese Rhythm management trial II for atrial fibrillation) – это открытое рандомизированное исследование, сравнивающее БРА (кандесартан цилексетил) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) (амлодипин) в лечении пароксизмальной фибрилляции предсердий, связанной с АГ [36]. Путем ежедневного транстелефонного мониторинга проводилось наблюдение за эпизодами бессимптомной и симптоматической пароксизмальной фибрилляции предсердий в течение 1 года лечения. Первичной конечной точкой была разница в частоте проявлений фибрилляции предсердий между периодом предварительного лечения и последним месяцем последующего наблюдения. Вторичные конечные точки включали сердечно-сосудистые события, развитие постоянной формы фибрилляции предсердий, размер левого предсердия и качество жизни (КЖ). В исследование было включено 318 пациентов (219 мужчин и 99 женщин, средний возраст – 66 лет), которые проходили лечение в 48 местностях Японии. Из них 158 человек были включены в группу БРА и 160 – в группу БКК. В начале исследования частота эпизодов фибрилляции предсердий (дней/месяцев) составила  $3,8 \pm 5,0$  в группе БРА vs  $4,8 \pm 6,3$  в группе БКК (незначительно). Во время периода последующего наблюдения уровень АД был значительно более низким в группе БКК, чем в группе БРА ( $p<0,001$ ). Частота проявлений фибрилляции предсердий снизилась одинаково в обеих группах, не отмечено никаких существенных различий в первичных конечных точках между этими двумя группами. Также не отмечено существенных различий между двумя группами в развитии постоянной формы фибрилляции предсердий, изменении размеров

левого предсердия, возникновении сердечно-сосудистых событий или изменении качества жизни.

## Сравнительная безопасность и переносимость

Кандесартан цилексетил, как и другие БРА, как правило, хорошо переносился, частота прерывания терапии соответствовала группе плацебо. Прием кандесартана цилексетила не вызывает кашель, при его применении низкая вероятность ангионевротического отека. У больных, уровень АД которых в значительной степени зависит от РАС, кандесартан цилексетил может привести к гипотензии, олигурии, почечной недостаточности и гиперкалиемии. Кандесартан цилексетил следует применять с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью, которые принимают препараты калия или спиронолактон во избежание гиперкалиемии. Дозу кандесартана цилексетила следует регулировать при его сочетании с другими антигипертензивными препаратами во избежание гипотензии [37–42].

Многие гипертензивные пациенты плохо реагируют на монотерапию кандесартаном цилексетилом. Применение блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов, блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, диуретиков и антагонистов кальция совместно с кандесартаном цилексетилом является безопасным и эффективным [16–18, 33, 34].

Прием БРА в период беременности, как известно, повышает риск пороков развития плода, оказывает отрицательное влияние на плод и новорожденного, и это является препятствием для использования их женщинами детородного возраста. Известно потенциальное тератогенное действие препаратов, блокирующих или ингибирующих РАС, применяемых в течение второго и третьего триместров беременности. Возможные аномалии включают черепно-лицевые дефекты плода и контрактуры конечностей, вероятно, в результате развития олигогидрамнион и проблемного развития почек плода. Был проверен на тератогенность в первом триместре также и кандесартан цилексетил. В исследованиях DIRECT-Prevent 1, DIRECT-Protect 1 и DIRECT-Protect в группе кандесартана цилексетила по 32 мг 1 раз в сутки или плацебо рандомизированы соответственно 2615 (43,3%), 813 (42,7%) и 957 (50,2%) женщин. В период исследования среди женщин, которые были рандомизированы и приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата, у 178 пациенток (73 – из Prevent 1 и 105 – из Protect 1) была зарегистрирована беременность (86 – группа кандесартана цилексетила и 92 – группа плацебо). Исходы родов были сходными для групп кандесартана цилексетила и плацебо: рождение доношенного плода (51 и 50 женщин соответственно), преждевременные роды (21 и 27), самопроизвольный выкидыш (12 и 15), плановое прерывание беременности (15 и 14) и прочие (1 и 2). Большинство детей родились здоровыми, независимо от того, были роды в срок или преждевременные. В группе кандесартана цилексетила было два мертворождения, в группе плацебо – один такой случай; отмечено 2 случая «болезненности» в группе кандесартана цилексетила и 8 подобных случаев – в группе плацебо. Единственный зафиксированный врожденный порок развития – дефект межжелудочковой перегородки – был



отмечен в группе плацебо. Результаты исследований серии DIRECT показывают, что воздействие относительно высоких доз кандесартана цилексетила, а именно – 32 мг в сутки, на сроке до 8 недель в первый триместр беременности не должно привести к более высокой вероятности пороков развития плода у женщин с нормальным уровнем АД и СД 1-го типа с диабетической нефропатией в стадии нормоальбуминурии [31, 32, 41].

Согласно результатам клинических исследований терапия кандесартаном цилексетилем, в целом, хорошо переносится детьми и подростками с АГ. Фармакокинетический профиль не зависит от возраста, пола и массы тела и был таким же, как у взрослых [42, 43].

Кандесартан цилексетил и четыре других БРА оценивали с точки зрения заболеваемости раком в 15 крупных параллельных долгосрочных многоцентровых двойных слепых клинических испытаниях при участии 138 769 пациентов. Были проведены 4 исследования кандесартана цилексетила – CHARM, DIRECT 1, SCOPE, TROPHY. Программа CHARM Overall состояла из трех отдельных исследований при участии пациентов с СН (CHARM-Added, CHARM-Alternative и CHARM-Preserved). Согласно результатам этого мета-анализа 15 крупных исследований при участии 138 679 пациентов по пяти БРА не было никакого значительного превышения риска вероятности рака при терапии БРА по сравнению с контрольной группой (в случае как с каким-либо конкретным БРА, так и БРА в целом). Кроме того, согласно результа-

там исследования CHARM, а также всему предыдущему опыту плацебо-контролируемых исследований кандесартана цилексетила, не наблюдалось существенных различий в фатальных и нефатальных новообразованиях между группами кандесартана цилексетила и плацебо. Также не было отмечено никакого превышения риска таких распространенных форм рака, как рак легких, простаты или груди [16–19, 28, 44].

## Заключение

Кандесартан цилексетил – это эффективный антигипертензивный препарат с профилем переносимости, напоминающим плацебо. Сравнительные данные показывают, что антигипертензивная эффективность кандесартана цилексетила соответствует (или даже превосходит) эффективности других основных БРА и имеет большую длительность действия. Была отмечена регрессия гипертрофии ЛЖ после лечения кандесартаном цилексетилем у пациентов с АГ. Таким образом, кандесартан цилексетил является хорошим терапевтическим вариантом в лечении пациентов с АГ и СН. Также было доказано, что кандесартан цилексетил эффективен в профилактике и терапии прогрессирующей почечной недостаточности, ретинопатии и инсульта.

*Список литературы находится в редакции*