

**Г.А. Хамидуллаева, Н.З. Срожидинова, Г.Ж. Абдуллаева,
Н.Ш. Шакирова, Л.Ш. Хафизова, Н.Б. Турсунова, Р.Д. Курбанов**
Республиканский специализированный центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан

Клиническая эффективность кандесартана у пациентов с гипертонической болезнью

В статье приведены результаты крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований, подтверждающие эффективность и безопасность применения блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана в лечении пациентов с артериальной гипертензией высокого риска. Изучена клиническая эффективность и переносимость кандесартана (препарат Касарк®, «Артериум», Украина) у 20 пациентов с гипертонической болезнью I-II стадии. Высокий показатель достижения целевого уровня артериального давления при применении препарата (у 90% больных) и нормализация суточного профиля артериального давления могут гарантировать снижение сердечно-сосудистого риска, улучшение прогноза и защиту органов-мишней с регрессом выявленных изменений. Клиническая безопасность и метаболическая нейтральность препарата обеспечивают приверженность пациентов лечению, что является немаловажным фактором на пути достижения цели терапии.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов ангиотензина II, кандесартан, Касарк®.

Введение

Проблема адекватной антигипертензивной терапии актуальна во всем мире, поскольку артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором риска таких тяжелых заболеваний, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сердечная (СН) и почечная недостаточность (Lewington S. et al., 2002). Единственная мера предупреждения их развития — активный контроль артериального давления (АД). Достоверно установлено, что снижение АД до рекомендованного уровня (<140/90 мм рт. ст.) приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Согласно результатам крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, нормализация АД способствует снижению риска развития мозгового инсульта на 42%, ишемической болезни сердца — на 14% (Collins R. et al., 1990).

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в настоящее время занимают одно из ведущих мест в антигипертензивной терапии. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) являются динамично развивающимся классом антигипертензивных препаратов. Снакоплением доказательной базы они изменили свой статус резервного лекарственного средства для лечения пациентов с АГ и стали одним из основных классов лекарственных средств в кардиологии, доказавших свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых и мозговых осложнений у лиц с АГ, СН, фибрилляцией предсердий, хронической болезнью почек, после инфаркта миокарда (Mancia G. et al., 2013). Кроме того, показана способность БРА снижать уровни маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, молекулы адгезии, фактор некроза опухоли, а также умень-

шать фибринолитическую активность крови.

По мере накопления клинического опыта стало понятно, что наиболее привлекательными эффектами БАР являются не только низкая частота побочных эффектов, сопоставимая с плацебо, но и удобство применения, максимальная защита органов-мишней (органопротекторное действие), повышение выживаемости, в первую очередь пациентов с АГ и высоким риском развития осложнений (выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), нарушениями функции почек, сахарным диабетом (СД), СН, цереброваскулярными заболеваниями) (Кобалава Ж.Д. и соавт., 2001).

В настоящее время хорошо изученным и широко применяемым БРА является кандесартан, который в ходе крупных рандомизированных контролируемых исследований убедительно продемонстрировал эффективность и безопасность в лечении пациентов высокого риска (Cuspidi C. et al., 2002). Кандесартан селективно блокирует связывание ангиотензина (АТ) II с АТ₁-рецепторами в тканях, например в клетках гладких мышц сосудов, надпочечниках, блокируя сосудосуживающие и альдостеронсекретирующие эффекты АТ II. Важным преимуществом кандесартана является его высокая селективность к АТ₁-рецепторам по сравнению с АТ₂-рецепторами (больше в 10 тыс. раз), что обеспечивает стойкий антигипертензивный эффект (Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В., 2011).

В рандомизированных контролируемых исследованиях подтверждены антигипертензивный эффект кандесартана, эквивалентный другим основным классам антигипертензивных препаратов, достаточная продолжительность действия, а также профиль безопасности, аналогичный плацебо,

при применении у пациентов с мягкой и умеренной АГ (Easthope S.E., Jarvis B., 2002).

Несмотря на воздействие кандесартана на секрецию альдостерона, препарат мало влияет на уровень калия в плазме крови. Кроме того, на фоне терапии кандесартаном уровни креатинина и мочевины крови не повышаются. Во многих исследованиях достоверных клинически значимых изменений содержания в плазме крови общего холестерина, триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты у больных АГ не выявлено. В 12-недельном исследовании P. Trenkwalder и соавторов (1997) у пациентов с АГ и СД 2-го типа изменений уровня гликозилированного гемоглобина не отмечено.

В лечении пациентов с АГ важно не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишней, что само по себе является самостоятельной целью терапии. Во многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) изучали способность кандесартана (8–16 мг 1 раз в сутки) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприла (10–20 мг 1 раз в сутки) уменьшать массу миокарда у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками ГЛЖ. В обеих группах достигнуты целевые уровни систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), при этом нормализация массы миокарда левого желудочка отмечена у большего количества пациентов в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (36,3 и 28,6% соответственно) (Cuspidi C. et al., 2002).

В проспективном многоцентровом рандомизированном открытом с параллельными группами исследовании CASE-J

Таблица 1

| Показатель | Динамика САД, ДАД, ЧСС на фоне терапии | | |
|-----------------|--|-------------------------|------------|
| | Исходные показатели | Препарат Касарк® (n=20) | |
| | 2 нед | 4 нед | |
| САД, мм рт. ст. | 149,5±1,6 | 131,8±3,2* | 121,3±2,4* |
| ДАД, мм рт. ст. | 93,0±0,9 | 85,5±2,2* | 78,0±1,3* |
| ЧСС, уд./мин | 73,3±1,9 | 70,1±1,1 | 70,6±1,2 |
| САД, % | — | 11,6±1,8 | 18,6±1,3 |
| ДАД, % | — | 8,1±2,2 | 16,1±1,3 |

*Достоверность между исходными показателями и спустя 2 нед терапии ($p=0,001$); *достоверность между исходными показателями и спустя 4 нед терапии ($p=0,0001$).

Таблица 2

| Показатель | Биохимические показатели крови | | |
|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------|
| | Исходные показатели | Препарат Касарк® (n=20) | |
| | 2 нед | 4 нед | |
| Аспартатаминотрансфераза, У/Л | 23,1±1,4 | 25,1±1,9 | 25,1±1,9 |
| Аланинаминотрансфераза, У/Л | 25,8±3,8 | 24,5±3,5 | 27,9±4,5 |
| Билирубин, мкмоль/л | 12,6±1,3 | 12,6±1,06 | 13,5±1,1 |
| Креатинин, мкмоль/л | 83,5±4,0 | 85,0±3,0 | 86,4±2,8 |
| Мочевина, ммоль/л | 5,6±0,3 | 6,0±0,4 | 6,0±0,4 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,5±1,1 | 5,5±0,1 | 5,8±0,2 |
| Калий, ммоль/л | 5,0±0,1 | 4,9±0,09 | 4,8±0,1 |
| Натрий, ммоль/л | 146,9±0,8 | 148,5±0,7 | 147,5±0,6 |

(Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) сравнивали эффективность кандесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у пациентов с АГ. Оба препарата обеспечивали одинаковое снижение частоты сердечно-сосудистых событий, однако у пациентов с исходной ГЛЖ кандесартан приводил к достоверно более выраженному, по сравнению с амлодипином, уменьшению массы миокарда левого желудочка. Кроме того, количество новых случаев СД было достоверно меньшим среди пациентов, принимавших кандесартан (Ogihara T. et al., 2008). В исследовании SARA прием кандесартана также способствовал уменьшению выраженности электрокардиографических признаков ГЛЖ у больных АГ, в том числе с сопутствующим метаболическим синдромом (Escobar C. et al., 2008).

Эффективность кандесартана у пациентов пожилого возраста с мягкой и умеренной АГ оценена в проспективном двойном слепом рандомизированном с параллельными группами исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), проведенном в 527 центрах в 15 странах. При применении кандесартана отмечено достоверное по сравнению с плацебо снижение частоты случаев нефатального инсульта на 27,8% и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений на 10,9% (Lithell H. et al., 2003).

В исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) продемонстрировано снижение частоты развития фибрillation предсердий на фоне приема кандесартана в средней дозе 24 мг 1 раз в сутки у пациентов с симптоматической хронической СН и сниженной/сохраненной систолической функцией левого желудочка (Ducharme A. et al., 2006).

В исследовании HIJ-CREATE (The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease) оценена эффективность терапии кандесартаном и антигипертензивными препаратами других классов, в том числе и АПФ, в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ишемиче-

ской болезнью сердца. Хотя существенных отличий в группах в отношении частоты крупных сердечно-сосудистых событий не выявлено, новые случаи СД в группе кандесартана наблюдали достоверно реже. Необходимость в отмене терапии ввиду развития побочных эффектов в группе кандесартана возникала достоверно реже, чем в группе сравнения (5,7 и 12,2% соответственно) (Kasanuki H. et al., 2009).

Цель нашего исследования — изучить клиническую эффективность и переносимость кандесартана (препарат Касарк®, «Артериум», Украина) у больных АГ 1–2-й степени.

Объект и методы исследования

В исследование включили 20 пациентов (средний возраст — 51,4±9,8 года) с гипертонической болезнью I–II стадии, в том числе обратившихся впервые по поводу повышения АД, и тех, которые при приеме 1–2 антигипертензивных препаратов не достигали целевого уровня АД. Длительность терапии составила 4 нед. Пациентов включали в исследование после решения о соответствии критериям включения и получения информированного согласия.

Участникам назначали препарат Касарк® в течение первых 2 нед в дозе 8 мг 1 раз в сутки (утром), в течение последующих 2 нед — в дозе 16 мг 1 раз в сутки (утром).

Согласно протоколу исследования, пациентов опрашивали о предшествующей антигипертензивной терапии, проводили физикальный осмотр с определением антропометрических показателей, измерением АД. Электрокардиограмму выполняли в 12 стандартных отведениях. Биохимические анализы крови (ферменты печени, билирубин, глюкоза, креатинин, мочевина, электролиты) проводили с помощью биохимического анализатора «DAYTONA» (Великобритания). Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили на мониторе АД «TONOPORTV» Firmware Version 1.4 (Германия).

Антигипертензивную эффективность препарата оценивали по мониторингу

офисного САД, ДАД и СМАД через 2 и 4 нед. Также определяли частоту побочных эффектов и ряд биохимических показателей крови для оценки переносимости и безопасности препарата.

По протоколу исследования при условии выполнения основного критерия эффективности — снижения среднесуточного САД на 10±5 мм рт. ст. по результатам СМАД либо достижения целевого АД — пациент продолжал применение исследуемого препарата в дозе 8 мг 1 раз в сутки (утром), при условии невыполнения основного критерия эффективности дозу препарата повышали до 16 мг 1 раз в сутки (утром) и продолжали прием в течение 3–4-й недели.

Результаты и их обсуждение

Монотерапию препаратом Касарк® получали 13 (65%) пациентов; комбинацию двух антигипертензивных препаратов (Касарк® и блокатор β-адренорецепторов) — 5 (25%); 3 антигипертензивных препарата (Касарк®, блокатор β-адренорецепторов и блокатор кальциевых каналов) — 2 (10%) пациента.

До включения в исследование исходное значение САД составило 149,5±1,6 ммрт.ст.; ДАД — 93,0±0,9 мм рт. ст.; частоты сердечных сокращений (ЧСС) — 73,3±1,9 уд./мин.

Спустя 2 нед лечения кандесартаном отмечено достоверное ($p=0,0001$) снижение САД до 130,8±3,5 мм рт. ст., ДАД — до 85,5±2,2 мм рт. ст. по сравнению с исходными показателями. Степень снижения САД составила 11,6±1,8%, ДАД — 8,1±2,2% (табл. 1). Целевых значений САД достигли 8 (40%), ДАД — 5 (25%), одновременно САД и ДАД — 6 (30%) пациентов.

К концу 4-й недели также отмечено достоверное ($p=0,0001$) снижение САД до 121,3±2,4 мм рт. ст., ДАД — до 78,0±1,3 мм рт. ст. по сравнению с исходными показателями. Степень снижения САД составила 18,6±1,3%, ДАД — 16,1±1,3%. Целевых значений САД достигли 18 (90%), ДАД — 18 (90%), одновременно САД и ДАД — 18 (90%) пациентов.

Для изучения суточного профиля АД и гипотензивной эффективности препарата Касарк® всем больным проводили СМАД. Согласно полученным результатам, через 2 нед отмечено достоверное снижение:

- среднесуточного САД (с 140,7±2,4 до 133,8±3,4 мм рт. ст.; $p=0,03$);
- среднесуточного ДАД (с 91,6±1,8 до 85,4±2,3 мм рт. ст.; $p=0,008$);
- среднедневного САД (с 142,4±2,4 до 134,6±3,5 мм рт. ст.; $p=0,03$);
- среднедневного ДАД (с 93,2±1,9 до 86,9±2,5 мм рт. ст.; $p=0,01$);
- средненочного САД (с 137,4±3,4 до 128,7±3,8 мм рт. ст.; $p=0,002$);
- средненочного ДАД (с 86,3±2,1 до 80,1±2,4 мм рт. ст.; $p=0,005$).

Через 4 нед терапии отмечено достоверное снижение:

- среднесуточного САД до 128,6±3,1 ммрт.ст. ($p=0,0003$);
- среднесуточного ДАД до 81,3±2,3 ммрт.ст. ($p=0,0002$);

- среднедневного САД до $127,8 \pm 3,4$ мм рт. ст. ($p=0,0003$);
- среднедневного ДАД до $81,6 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($p=0,0002$);
- средноочного САД до $125,9 \pm 3,8$ мм рт. ст. ($p=0,002$);
- средноочного ДАД до $78,1 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($p=0,005$).

Переносимость препарата Касарк® в ходе исследования расценена как очень хорошая. Серьезных побочных эффектов не наблюдали. Препарат не оказывал отрицательного влияния на биохимические показатели крови (табл. 2).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности препарата с нормализацией суточного профиля АД при хорошей переносимости.

Выводы

Результаты проведенного клинического исследования антигипертензивной эффективности и безопасности препарата Касарк® позволили решить вопрос о возможности достижения целевого уровня АД у пациентов с гипертонической болезнью I–II стадии. Высокий показатель достижения целевого уровня АД при применении препарата (у 90% больных) и нормализация суточного профиля АД, по данным СМАД, могут обеспечить снижение сердечно-сосудистого риска, улучшение прогноза и защиту органов-мишней с регрессом выявленных изменений.

Клиническая безопасность и метаболическая нейтральность препарата обеспечивают приверженность пациентов лечению, что является немаловажным фактором на пути достижения цели терапии.

Список использованной литературы

Кобалаев Ж.Д., Склизкова Л.А., Тарапата Н.П. (2001) Обоснование, опыт и перспективы применения кандесартана цилексетила. Клин. фармакол. тер., 1: 92–96.

Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. (2011) Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. Артериальная гипертензия, 4(18): 114–126.

Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet, 335(8693): 827–838.

Cuspidi C., Muijesan M.L., Valagussa L. et al.; CATCH investigators (2002) Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension.

Інформація для професіональної діяльності медичних та фармацевтических робітників

Касарк®

Р.с. № UA/12457/01/01, UA/12457/01/02 та UA/12457/01/03 от 23.08.2012 г.

Состав. 1 таблетка містить кандесартана цилексетила, в перерасчеті на 100% ве-щество, 32; 16 чи 8 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Антагонисти рецепторів ангиотензина (AT) II. **Код ATC.** C09CA06. **Фармакологические свойства.** AT II являється первичним вазоактивним гормоном ренин-ангіотензин-альдостеронової системи, іграє роль в патофізіології артеріальної гіпертензії, сердичної недостаточності та інших сердечно-сосудистих порушень. Кандесартан є антагоністом рецептора AT II, селективним для AT₁-рецепторів, з прочим взаємодіє з рецептором AT II та іншими рецепторами. Кандесартан не інгібірує ангиотензинпревращаючий фермент (АПФ), який превращає AT I в AT II та розшиває брадікинін. Вплив на інгібітори АПФ та потенціювання брадікиніну чи інших субстанцій Р не відсутні.

sion: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. J. Hypertens., 20(11): 2293–2300.

Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al.; CHARM Investigators (2006) Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am. Heart J., 152(1): 86–92.

Easthope S.E., Jarvis B. (2002) Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. Drugs, 62(8): 1253–1287.

Escarob C., Barrios V., Calderón A. et al. (2008) Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 10(3): 208–214.

Kasanuki H., Hagiwara N., Hosoda S. et al.; HIJ-CREATE Investigators (2009) Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). Eur. Heart J., 30(10): 1203–1212.

Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al.; Prospective Studies Collaboration (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet, 360(9349): 1903–1913.

Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al.; SCOPE Study Group (2003) The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J. Hypertens., 21(5): 875–886. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.; Task Force Members (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens., 31(7): 1281–1357.

Ogihara T., Fujimoto A., Nakao K., Saruta T.; CASE-J Trial Group (2008) ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. Expert Rev. Cardiovasc. Ther., 6(9): 1195–1201.

Trenkwalder P., Lehtovirta M., Dahl K. (1997) Long-term treatment with candesartan cilexetil does not affect glucose homeostasis or serum lipid profile in mild hypertensives with type II diabetes. J. Hum. Hypertens., 11 (Suppl. 2): S81–S83.

Клінічна ефективність кандесартану у пацієнтів із гіпертонічною хворобою

Г.А. Хамідуллаєва, Н.З. Сроздінова, Г.Ж. Абдуллаєва, Н.Ш. Шакірова, Л.Ш. Хафізова, Н.Б. Турсунова, Р.Д. Курбанов

Резюме. У статті наведено результати великих рандомізованих контролюваних

клінічних досліджень, що підтверджують ефективність та безпеку застосування блокатора рецепторів ангіотензину II кандесартану в лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією високого ризику. Вивчена клінічна ефективність та переносимість кандесартану (препарат Касарк®, «Артеріум», Україна) у 20 пацієнтів із гіпертонічною хворобою I–II стадії. Високий показник досягнення цільового рівня артеріального тиску при застосуванні препарату (у 90% хворих) і нормалізація добового профілю артеріального тиску можуть гарантувати зниження серцево-судинного ризику, поліпшення прогнозу і захист органів-мішней із регресом виявлених змін. Клінічна безпека і метаболічна нейтральність препарату забезпечують прихильність пацієнтів лікуванню, що є важливим чинником на шляху досягнення мети терапії.

Ключові слова: артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія, блокатори рецепторів ангіотензину II, кандесартан, Касарк®.

Clinical efficacy of candesartan in patients with essential hypertension

G.A. Hamidullayeva,
N.Z. Srozdinova, H.Zh. Abdullayeva,
N.Sh. Shakirova, L.Sh. Hafizova,
N.B. Tursunova, R.D. Kurbanov

Summary. The article presents results of large randomized controlled clinical trials confirming the efficacy and safety of angiotensin II receptor blocker candesartan in high-risk hypertensive patients. It was studied the clinical efficacy and tolerability of candesartan (drug Casark®, «Arterium», Ukraine) in 20 patients with hypertension 1st–2nd degree. The high rate of achievement of target blood pressure levels while taking the drug (in 90% of patients) and normalization of daily arterial pressure can guarantee the reduction of cardiovascular risk, improve prognosis and protection of target organs with regression of identified changes. Clinical safety and metabolic neutrality of the drug provide patients adherence to treatment, which is an important factor in achieving the goals of therapy.

Key words: blood pressure, hypertension, angiotensin II receptor blockers, candesartan, Casark®.

Получено 30.09.2014

При сравнении кандесартана с ингибиторами АПФ развитие кашля реже отмечают у пациентов, получающих кандесартан. Кандесартан не связывается с рецепторами других гормонов и не блокирует ионные каналы, которые, как известно, участвуют в сердечно-сосудистой регуляции. Антагонизм AT₁-рецепторов приводит к дозозависимому повышению уровня ренина в плазме крови, уровней AT I и AT II, а также к снижению концентрации альдостерона в плазме крови. **Показания.** Эссенциальная артериальная гипертензия. Сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$) в качестве дополнительной терапии к лечению ингибиторами АПФ или при их непереносимости. **Побочные реакции:** головокружение, головная боль, инфекции дыхательных путей, артериальная гипотензия, гиперкалиемия, почечная недостаточность, повышение уровня креатинина, мочевины и калия в плазме крови и др.

С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.