

Новые цели и старые средства

ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ¹, Н.Г. БЕНДЕЛИАНИ², М.В. ГОЛШМИД¹, Г.Ю. ЗАХАРОВА¹, И.М. КУЗЬМИНА³, И.И. СИНИЦИНА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Институт коронарной и сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 4

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 945-70-90; e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Бенделиани Нана Георгиевна – д.м.н., старший научный сотрудник, научно-консультативное отделение Института коронарной и сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-91-26

Голшмид Мария Владимировна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 945-70-90

Захарова Галина Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 945-70-90

Кузьмина Ирина Михайловна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 625-71-80

Синицина Ирина Ивановна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 945-70-90

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются подходы к выбору антигипертензивных препаратов, которые могут быть обусловлены принятием и внедрением в практику новых клинических рекомендаций по тактике ведения больных с артериальной гипертензией. Приводятся данные об эффективности и безопасности применения кандесартана, антигипертензивного препарата, преимущества применения которого были выявлены в ходе выполнения большого числа рандомизированных клинических исследований. Обсуждаются недавно опубликованные данные об эффективности применения более интенсивных режимов антигипертензивной терапии для снижения риска развития умеренных когнитивных расстройств у больных с артериальной гипертензией. В связи с этим приводятся результаты ранее выполненных исследований, в которых предпринималась попытка за счет применения кандесартана повлиять на скорость снижения когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. Рассматриваются особенности фармакологических характеристик кандесартана, которые могут, хотя бы отчасти, объяснить его клиническую эффективность. Приводятся данные экспериментальных исследований кандесартана на животных, которые дополняют представления о возможных эффектах кандесартана.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клинические рекомендации, блокаторы рецепторов ангиотензина II, кандесартан

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В., Захарова Г.Ю., Кузьмина И.М., Синицина И.И. Новые цели и старые средства лечения артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2019; 5: 46-52. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-46-52>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New targets and old therapies

FOR ARTERIAL HYPERTENSION

Sergei R. GILYAREVSKY¹, Nana G. BENDELIANI², Maria V. GOLSHMID¹, Galina Yu. ZAKHAROVA¹, Irina M. KUZMINA³, Irina I. SINITSINA¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, Bldg. 1

² Coronary and Vascular Surgery Institute of the Federal State Budgetary Institution «Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 119049 Russia, Moscow, Volokolamskoe Shosse, 8, Bldg. 4

³ State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow»: 129090, Moscow, B. Sukharevskaya Pl., 3, Bldg. 21

Author credentials:

Gilyarevsky Sergei Rudzherovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 945-70-90; e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Bendeliani Nana Georgievna – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific Advisory Department, Coronary and Vascular Surgery Institute of the Federal State Budgetary Institution «Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of

Russian Federation; +7 (499) 236-91-26
Golshmid Maria Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 945-70-90

Zakharova Galina Yurievna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of

Health of the Russian Federation; tel.: +7(495) 945-70-90

Kuzmina Irina Mikhailovna – Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of Emergency Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow»; +7 (495) 625-71-80

Sinitsina Irina Ivanovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 945-70-90

ABSTRACT

The article discusses approaches to the choice of antihypertensive drugs, which may be based on the adoption and implementation of new clinical guidelines for the management of patients with arterial hypertension. This paper provides data on the efficacy and safety of candesartan, an antihypertensive drug, which advantages were identified during a large number of randomized clinical trials. It discusses the recently published data on the effectiveness of more intensive regimens of antihypertensive therapy to reduce the risk of moderate cognitive impairment in patients with arterial hypertension. In this regard, the authors provide data of the previously completed studies, which showed the effect of candesartan on the rate of cognitive decline in patients with arterial hypertension in the elderly and senile age. The features of the pharmacological characteristics of candesartan that can remotely explain its clinical efficacy are considered. The data of experimental studies of candesartan in animals, which contribute to the concept of the possible effects of candesartan, are presented.

Keywords: arterial hypertension, clinical guidelines, angiotensin II receptor blockers, candesartan

For citing: Gilyarevsky S.R., Bendeliani N.G., Golshmid M.V., Zakharova G.Yu., Kuzmina I.M., Sinitsina I.I. New targets and old therapies for arterial hypertension. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 5: 46-52. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-46-52>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ИЗМЕНЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Появление новых клинических рекомендаций всегда привлекает внимание врачей, особенно рекомендаций по тактике лечения больных с наиболее распространенными заболеваниями, к которым, несомненно, относится артериальная гипертензия (АГ). Принципиальное отличие новых клинических рекомендаций от предыдущих состоит в том, что у больных с АГ и высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь у больных с коронарной болезнью сердца (КБС), во многих случаях обоснованным считается достижение более низкого по сравнению с принятым ранее целевого уровня артериального давления (АД), т. е. менее 130/80 мм рт. ст.

Несмотря на видимые различия новых европейских и американских рекомендаций по тактике лечения АГ [1, 2], нельзя не отметить, что оба варианта рекомендаций были разработаны прежде всего в связи с результатами исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [3]. В ходе выполнения этого исследования были получены данные о том, что у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, но в отсутствие сахарного диабета и перенесенного инсульта, снижение систолического АД (САД) до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. по сравнению со снижением до целевого уровня менее 140 мм рт. ст. приводит к уменьшению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений в группе интенсивного режима терапии (ИРТ).

Следует отметить, что, в соответствии с недавно опубликованными данными [4], наибольшие преимущества

от снижения АД до более низких целевых уровней будут иметь больные с наиболее высоким риском развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом, т. е. прежде всего больные пожилого и старческого возраста. Результаты вторичного анализа данных участников исследования SPRINT [4] позволяют предположить, что только у больных с АГ и 10-летним риском развития осложнений ССЗ, достигающим 18,2% или более, будут отмечаться преимущества ИРТ, в то время как у больных с АГ и риском развития таких заболеваний менее 18,2% приемлемым в большинстве случаев будет стандартный режим антигипертензивной терапии (СРТ).

Очевидно, что увеличение числа больных, у которых будет обоснованным более выраженное снижение АД, становится основанием для обсуждения существующих подходов к антигипертензивной терапии, т. к., как указывалось ранее, среди больных, у которых можно добиться улучшения прогноза за счет более выраженного снижения АД, без сомнения, будут преобладать лица пожилого и старческого возраста, т. е. лица, у которых могут потребоваться особые подходы к подбору антигипертензивной терапии. С учетом результатов исследования SPRINT и результатов обсервационных исследований, включавших больных пожилого и старческого возраста, в т. ч. больных, имеющих признаки «хрупкости», тактика лечения АГ у больных такого возраста будет определяться двумя прямо противоположными тенденциями: с одной стороны, тенденцией к более выраженному снижению АД с целью улучшения прогноза (эффективность такой тактики была подтверждена в исследовании SPRINT), а с другой стороны, тенденцией к более осторожному снижению АД у больных пожилого возраста, особенно при наличии «хрупкости». Очевидно, что новые критерии эффективного и безопасного лечения больных с АГ могут обуславливать потребность в пересмотре подходов к выбору оптимальной антигипертензивной терапии.

В соответствии с новыми вариантами клинических рекомендаций по тактике лечения АГ [1, 2], препараты, относящиеся к 4 основным классам антигипертензивных средств (тиазидные диуретики, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)), одинаково эффективны для снижения уровня АД и могут применяться как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии у широкого круга больных с АГ. Предпочтение препаратам какого-то определенного класса отдается только в случае наличия дополнительных показаний, как правило, обусловленных сопутствующим заболеванием (например, таких, как КБС или сердечная недостаточность (СН)).

Тем не менее можно предположить, что в современных условиях дополнительным критерием при выборе антигипертензивного средства может быть подтверждение в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ) не только эффективности, но и безопасности у лиц, имеющих исходное САД менее 140 мм рт. ст. В связи с этим представляется обоснованным напоминание о доказательствах эффективности БРА кан-

десартана, для которого имеются соответствующие доказательные данные.

Следует отметить, что в целом число крупных успешных РКИ по оценке эффективности БРА относительно невелико. Очевидно, что среди препаратов, относящихся к такому классу, наиболее успешную «доказательную историю» имеет кандесартан. Эффективность применения кандесартана изучалась на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, начиная от предгипертензии у лиц с относительно низким риском развития осложнений ССЗ, у больных пожилого возраста с АГ и больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), причем как при сниженной, так и при сохраненной систолической функции левого желудочка (ЛЖ).

РОЛЬ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАНДЕСАРТАНА У БОЛЬНЫХ С ПРЕДГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Эффекты приема кандесартана у больных с АГ или предгипертензией изучали в ходе выполнения 2 крупных РКИ: исследования TROPHY (TRial Of Preventing HYPertension) [5] и SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [6]. В первом из них эффекты приема кандесартана изучали у относительно молодых лиц с предгипертензией, а во втором – у больных с АГ пожилого возраста и высоким риском развития осложнений ССЗ. Таким образом, эффективность приема кандесартана изучена у лиц, находящихся на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Цель многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TROPHY [5] состояла в проверке гипотезы о том, что у лиц с предгипертензией прием кандесартана по 16 мг/сут в течение 2 лет приведет к уменьшению частоты развития АГ на протяжении 2 лет после отмены препарата. Дополнительная задача заключалась в оценке частоты развития АГ в течение 2 лет на фоне приема кандесартана или плацебо. Исследование состояло из двух этапов, на первом из которых (проводившемся с применением двойного слепого метода) больные в течение 2 лет принимали либо активный препарат, либо плацебо, а затем, на втором этапе, все больные в течение 2 лет принимали плацебо; таким образом, общая продолжительность наблюдения достигала 4 лет.

В исследование были включены 809 участников в возрасте 30–65 лет, которые не применяли антигипертензивные препараты и у которых при первом посещении исследовательского центра уровень АД был ниже 160/100 мм рт. ст., а по данным 3 измерений средний уровень САД находился в диапазоне от 130 до 139 мм рт. ст. при диастолическом АД (ДАД) 89 мм рт. ст. и ниже, либо по данным такого измерения средний уровень САД был 139 мм рт. ст. или ниже при ДАД в диапазоне от 85 до 89 мм рт. ст. Больных рандомизированно распределяли в группы приема кандесартана (по 16 мг/сут; n = 409) или плацебо (n = 400). Эффективность применения кандесар-

тана по сравнению с плацебо оценивали с помощью основного показателя частоты развития АГ, которую определяли как первое появление одного из следующих признаков: средние уровни САД 140 мм рт. ст. и выше или ДАД 90 мм рт. ст. и выше, либо одновременное повышение САД или ДАД до этих уровней при измерении АД во время любых 3 посещений центра (необязательно последовательных) в течение 4 лет наблюдения; средние уровни САД 160 мм рт. ст. и выше или ДАД 100 мм рт. ст. и выше при измерении во время любого посещения центра в течение 4 лет наблюдения; выявление исследователем поражения органов-мишеней или появление других причин для начала лекарственной терапии; либо средний уровень САД 140 мм рт. ст. и выше или ДАД 90 мм рт. ст. и выше по данным измерения врачом в исследовательском центре через 48 мес. после рандомизации.

Следует отметить, что реальная частота развития АГ в течение первых 2 лет наблюдения оказалась выше предполагаемой. Частота развития АГ в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо статистически значимо снижалась через 2 и 4 года после рандомизации (в обоих случаях $p < 0,001$). Частота развития АГ в группе кандесартана и плацебо через 2 года составляла 13,6 и 40,4% соответственно (ОР = 0,34 при 95% ДИ от 0,25 до 0,44; $p < 0,001$), а через 4 года достигала 53,2 и 63,0% соответственно (ОР = 0,84 при 95% ДИ от 0,75 до 0,95; $p < 0,007$). В целом в течение всего периода исследования частота развития АГ в группе кандесартана была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (ОР = 0,58 при 95% ДИ от 0,49 до 0,70; $p < 0,001$). Медиана продолжительности периода до развития АГ составила 2,2 года (при 95% ДИ от 2,0 до 2,5 года) в группе плацебо и 3,3 года (при 95% ДИ от 3,0 до 3,8 года) в группе кандесартана.

Об эффективности использования кандесартана свидетельствовал и такой показатель, как число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход (ЧБНЛ). При оценке основного комбинированного показателя частоты развития АГ ЧБНЛ = 4 (т. е. для предотвращения развития АГ у одного больного кандесартан должны принимать в течение 2 лет 4 человека с предгипертонией).

Частота развития тяжелых заболеваний и побочных эффектов в течение первых 2 лет применения исследуемых препаратов оказалась низкой и сходной в обеих группах (3,5 и 5,9% в группе кандесартана и группе плацебо соответственно). Частота развития других заболеваний или симптомов также оказалась сходной в группе кандесартана и плацебо (88,9 и 88,5% соответственно). В течение первых 2 лет после рандомизации не было отмечено статистически значимых различий между группами и по лабораторным показателям. Таким образом, в течение 4 лет в отсутствие антигипертензивной терапии (группа плацебо) АГ I стадии развивалась примерно у 70% лиц с предгипертонией. Применение кандесартана при предгипертонии хорошо переносилось и приводило к снижению риска развития АГ.

Результаты исследования TROPHY теперь приобрели новое значение, т. к. исходный уровень АД у участников исследования соответствовал уровню, при котором, по мнению американских экспертов, следует диагностировать АГ, а также уровню, при котором европейские эксперты допускают назначение антигипертензивной терапии у больных с АГ и высоким риском осложнений ССЗ, в первую очередь у больных с КБС [1, 2].

РОЛЬ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАНДЕСАРТАНА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Исследование SCOPE [6] было первым РКИ, в ходе которого оценивали эффективность применения антигипертензивной терапии у больных пожилого возраста со слабовыраженной и умеренной АГ. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что применение антигипертензивной терапии, основанной на применении кандесартана, у пожилых больных со слабо или умеренно выраженной АГ приведет к снижению частоты развития осложнений ССЗ, а также повлияет на изменение когнитивных функций (КФ) и частоту развития деменции. Исследование было международным проспективным рандомизированным двойным слепым и плацебо-контролируемым. Оно было выполнено в период с 1997 по 2002 г., а средняя продолжительность наблюдения за больными достигала 3,7 года.

В 527 исследовательских центрах 15 стран в исследовании были включены 4964 больных в возрасте от 70 до 89 лет с САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст. с оценкой по шкале MMSE (Mini Mental State Examination) 24 балла и более. Больных распределяли в группу приема кандесартана в дозе 8–16 мг/сут или группу плацебо; при необходимости к антигипертензивной терапии добавлялись другие антигипертензивные препараты без использования слепого метода. Причем в группе контроля активная антигипертензивная терапия применялась у 84% больных. Эффективность терапии оценивали с помощью основного комбинированного показателя частоты развития тяжелых осложнений ССЗ (смерть от осложнений ССЗ, несмертельный инсульт и несмертельный ИМ), а также таких дополнительных показателей, как смертность от осложнений ССЗ; частота развития несмертельного и смертельного инсульта; частота развития несмертельного и смертельного ИМ; изменение когнитивных функций (КФ), оцениваемых по шкале MMSE; частота развития деменции.

В группе кандесартана и группе плацебо САД снизилось на 21,7 и 18,5 мм рт. ст. соответственно, а ДАД – на 10,8 и 9,2 мм рт. ст. соответственно. В группе кандесартана по сравнению с группой плацебо основной показатель частоты развития первого неблагоприятного клинического исхода снизился статистически незначимо на 10,9% ($p = 0,19$). Однако прием кандесартана по сравнению с плацебо сопровождался снижением частоты развития несмертельного инсульта на 27,8% ($p = 0,04$), а также

тенденцией к снижению частоты развития любых инсультов на 23,6% ($p = 0,056$). Между группами не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития ИМ и смерти от ССЗ. Среднее значение по анкете MMSE снизилось с 28,5 до 28,0 баллов в группе кандесартана и с 28,5 до 27,5 балла в группе плацебо ($p = 0,20$). Соотношение больных с выраженными когнитивными расстройствами или развившейся деменцией также не различалось в обеих группах.

Таким образом, авторами исследования был сделан вывод о том, что в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо несколько более выраженное снижение АД сопровождалось небольшим и статистически незначимым снижением основного показателя частоты развития тяжелых осложнений ССЗ, но статистически значимым снижением частоты развития несмертельного инсульта. На фоне эффективного снижения АД в целом отмечалось сохранение КФ.

Следует, однако, отметить, что статистическая мощность исследования, а также относительно небольшой период наблюдения ограничивают возможность оценить истинное влияние антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, на динамику КФ у больных пожилого и старческого возраста.

В ходе выполнения исследования SCOPE в подгруппе больных с исходно сниженными КФ (оценка по шкале MMSE 24–28 баллов; $n = 2070$) прием кандесартана по сравнению с плацебо приводил к замедлению прогрессирования ухудшения КФ [7]. Оценка по шкале MMSE в группе кандесартана практически не изменялась (снижение на 0,04 балла), а в группе контроля снижалась на 0,53 балла при среднем различии между группами по такому показателю 0,49 балла (при 95% ДИ от 0,02 до 0,97; $p = 0,04$).

Следует напомнить результаты сетевого метаанализа [8], в ходе выполнения которого сравнивали влияние приема антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, на КФ и частоту развития деменции у больных АГ, которые ранее не переносили острое нарушение мозгового кровообращения.

Результаты сетевого метаанализа 17 РКИ, в целом включавших 13 734 больных, в ходе которого сравнивали влияние применения антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, на КФ в целом, свидетельствовали о преимуществе применения БРА по сравнению с плацебо (стандартизованный размер эффекта $0,60 \pm 0,18$; $p = 0,02$); но такой эффект не отмечался ни для одного из препаратов, относящихся к другим классам. Данные, полученные при сравнении влияния антигипертензивных препаратов, относящихся ко всем классам, на КФ в целом, свидетельствовали о статистически значимо более высокой эффективности БРА по сравнению с препаратами, относящимися к другим классам, за исключением АК. Размер эффекта для БРА по влиянию на КФ в целом для сравнения с β -блокаторами достигал $0,67 \pm 0,18$ ($p = 0,01$), с диуретиками – $0,54 \pm 0,19$ ($p = 0,04$) и с ингибиторами АПФ – $0,47 \pm 0,17$ ($p = 0,04$).

Таким образом, результаты сетевого метаанализа свидетельствуют о том, что в целом применение антигипер-

тензивных препаратов приводит к замедлению прогрессирования когнитивных расстройств и профилактике деменции, а также позволяют предположить, что лекарственные средства, относящиеся к разным классам антигипертензивных препаратов, по-разному влияют на КФ и что прием БРА оказывает наиболее выраженное положительное влияние на КФ.

В настоящее время такие данные вновь обращают на себя внимание в связи с недавно опубликованными результатами исследования SPRINT MIND (Systolic Blood Pressure Intervention Trial Memory and Cognition in Decreased Hypertension), в котором оценивали ИРТ и СРТ на риск развития вероятной деменции и умеренных когнитивных расстройств (УКР) [9]. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что у амбулаторных взрослых больных с АГ применение ИРТ с целевым уровнем САД менее 120 мм рт. ст. по сравнению со СРТ с целевым уровнем САД менее 140 мм рт. ст. не привело к статистически значимому снижению риска развития вероятной деменции, но сопровождалось снижением частоты развития УКР, т. е. расстройств, которые предшествуют развитию деменции. Частота развития УКР в группе ИРТ и группе СРТ достигала 14,6 и 18,3 случая на 1000 человеко-лет (отношение риска 0,81 при 95% ДИ от 0,69 до 0,95). Следует отметить, что вследствие раннего прекращения исследования и меньшего числа случаев развития деменции по сравнению с предполагаемым исследование могло иметь недостаточную для оценки частоты развития такого неблагоприятного исхода статистическую мощность. В любом случае такие данные позволяют по-новому взглянуть на выбор антигипертензивных препаратов, для которых есть данные о возможном дополнительном влиянии на КФ. В настоящее время продолжается РКИ CALIBREX study (NCT01984164; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984164>) по сравнительной оценке приема лизиноприла и кандесартана по влиянию на исполнительные функции у больных с АГ и УКР.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАНДЕСАРТАНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Одним из главных эффектов ИРТ по сравнению со СРТ в исследовании SPRINT [3] было статистически значимое снижение относительного риска госпитализаций по поводу СН на 38%. В связи с этим при выборе антигипертензивной терапии у лиц пожилого и старческого возраста может быть обоснованным использование препарата, эффективность которого была подтверждена у широкого круга больных с СН. В таком случае можно предположить, что при лечении больных с АГ за счет использования препаратов, эффективных для лечения СН, можно получить дополнительные преимущества по влиянию на риск развития такого исхода. Следует напомнить, что применение даже дигидропиридиновых антагонистов кальция в целом менее эффективно для профилактики развития СН у больных с АГ.

Для уточнения роли БРА в лечении больных с ХСН, имевших разные характеристики, была выполнена программа CHARМ (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme), состоявшая из трех независимых исследований: CHARМ Alternative, CHARМ Added и CHARМ Preserved [10, 11]. Данное исследование было международным многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым двойным слепым; продолжительность наблюдения составляла не менее 2 лет. Цель исследования состояла в оценке эффективности применения кандесартана у широкого круга больных с ХСН.

В 618 медицинских центрах 26 стран в программу CHARМ был включен 7601 больной с низкими значениями фракции выброса (ФВ) ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) и непереносимостью ингибиторов АПФ (CHARМ-Alternative; 2028 больных, из них 50% – с АГ; 32% – женщины); с низкой ФВ ЛЖ, получающие ингибитор АПФ (CHARМ-Added; 2548 больных, из них 48% – с АГ; 21% – женщины); с сохраненной ФВ ЛЖ, не получающие ингибитор АПФ (CHARМ-Preserved; 3025 больных, из них 64% – с АГ; 40% – женщины).

Эффективность приема кандесартана по сравнению с плацебо в программе CHARМ в целом оценивали по основному показателю общей смертности, а в каждом из трех независимых исследований – с помощью комбинированного показателя смертности от ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления клинических проявлений ХСН.

Результаты анализа обобщенных данных, полученных в ходе всех трех исследований, свидетельствовали о тенденции к снижению общей смертности в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо (общая смертность достигала 23 и 25% соответственно (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,83 до 1,00; $p = 0,055$; стандартизованное ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,82 до 0,99; $p = 0,032$). В исследовании CHARМ-Alternative в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо отмечено статистически значимое снижение ОР смерти от ССЗ или госпитализации по поводу усиления симптомов ХСН на 23% ($p = 0,0004$). При оценке этого комбинированного показателя неблагоприятных клинических исходов ЧБНЛ = 14 (т. е. для предотвращения одного случая смерти или госпитализации по поводу усиления симптомов ХСН кандесартан следует назначать 14 больным в течение 33,7 мес.). В исследовании CHARМ-Added применение кандесартана по сравнению с плацебо статистически значимо снижало основной комбинированный показатель неблагоприятных клинических исходов (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; $p = 0,011$), а также смертность от ССЗ (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,72 до 0,98; $p = 0,029$). В исследовании CHARМ-Preserved выявлена тенденция к снижению основного комбинированного показателя в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,77 до 1,03; $p = 0,118$).

На основании полученных результатов в целом были сделаны следующие выводы: применение кандесартана хорошо переносится больными и статистически значимо снижает смертность от ССЗ, а также частоту госпитализаций по поводу усиления симптомов ХСН. Результаты

исследования CHARМ-Preserved свидетельствовали о том, что у больных с клиническими проявлениями ХСН и ФВ ЛЖ более 40% применение кандесартана в умеренной степени снижает частоту госпитализаций по поводу усиления симптомов ХСН. По мнению некоторых специалистов, исследование CHARМ было последним исследованием, в котором БРА сравнивают с плацебо [12].

Данные, полученные в ходе выполнения исследования CHARМ-Alternative, подтвердили достаточно высокую безопасность применения БРА (среди 39 больных, которые не могли принимать ингибиторы АПФ из-за развития ангионевротического отека, зафиксирован только один случай возникновения этого осложнения на фоне терапии кандесартаном).

Таким образом, результаты программы CHARМ существенно повлияли на тактику лечения больных с ХСН и способствовали уточнению роли БРА в лечении широкого круга больных с ХСН.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАНДЕСАРТАНА, КОТОРЫЕ МОГУТ ОБУСЛОВЛИВАТЬ ЕГО ВЫСОКУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БРА не изменяют в целом количество циркулирующего ангиотензина II, но в первую очередь подавляют связывание ангиотензина II с рецепторами ангиотензина II 1-го типа [13]. Препараты, относящиеся к классу БРА, различаются по характеристикам связывания с рецептором. Связывание с рецептором может быть обратимым и необратимым в зависимости от смещения кривой концентрация ангиотензина II – ответная реакция вправо. При обратимом антагонизме БРА не изменяется максимальная ответная реакция на введение ангиотензина II, при необратимом антагонизме такая ответная реакция снижается. Следовательно, необратимое связывание нельзя нивелировать за счет увеличения концентрации ангиотензина II [14]. Необратимый антагонизм кандесартана связывают с наличием в его составе карбоксильной группы в положении 7 бензимидазольного кольца. Показатель селективности к рецепторам ангиотензина 1-го типа у кандесартана составляет более 10 000:1, что существенно превышает таковую у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (более 1000:1).

Указанные различия в свойствах БРА проявлялись в ходе выполнения серии экспериментальных исследований с изолированными препаратами сосудов [15]. В одной из таких серий, например, участки аорты кроликов в виде полосок предварительно помещали в раствор, содержащий кандесартан, ирбесартан, лозартан и EXP3174 в различных концентрациях, а затем оценивали ответную реакцию на введение возрастающих концентраций ангиотензина II. Воздействие кандесартана обуславливало прогрессирующее снижение ответной реакции на ангиотензин II, причем при предварительном помещении препарата в раствор кандесартана с концентрацией 1 нмоль/л обуславливало полное подавление ответной реакции на ангиотензин II. Воздействие ирбесартана и EXP3174 приводило к существенно менее

выраженной ответной реакции после добавления ангиотензина II в максимальной концентрации, в то время как после воздействия лозартана ответная реакция отсутствовала после введения ангиотензина II в концентрации до 100 нмоль/л.

Более того, недавно в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных было отмечено положительное влияние применения кандесартана по сравнению с контролем на нарушение КФ, которые были обусловлены воздействием электромагнитного излучения [16], а также на выраженность снижения КФ, обусловленных возрастом [17].

Таким образом, можно предполагать, что механизмы, определяющие преимущества применения кандесартана, которые были отмечены в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных, могли, по крайней мере отчасти, влиять на клиническую эффективность приема кандесартана в ходе выполнения клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость снижения АД до более низких целевых уровней у достаточно широкого круга больных с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ обуславливает потребность в применении наиболее безопасных антигипертензивных препаратов с доказанной эффективностью. Приведенные в статье данные об эффективности и безопасности применения кандесартана позволяют считать, что кандесартан продолжает занимать важное место как среди препаратов, относящихся к блокаторам ренин-ангиотензиновой системы, так и в целом среди антигипертензивных средств. Клинически значимыми преимуществами кандесартана, подтвержденными в ходе выполнения РКИ, можно считать большую продолжительность антигипертензивного действия, защитное влияние на сердце и сосуды, высокую безопасность и хорошую переносимость.



Поступила/Received 13.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension.* 2018;71:e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065. 2017.
- SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-2116.
- Phillips R.A., Xu J., Peterson L.E. et al. Impact of Cardiovascular Risk on the Relative Benefit and Harm of Intensive Treatment of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1601-1610. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.074.
- Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354:1685-1697.
- Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21:875-886.
- Skoog I., Lithell H., Hansson L. et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens.* 2005;18:1052-1059.
- Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31:1073-1082.
- The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(6):553-561. doi: 10.1001/jama.2018.21442.
- McMurray J., Ostergren J., Pfeffer M. et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(3):261-270.
- Swedberg K., Pfeffer M., Granger C. et al. Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): Rationale and design. *J Cardiac Failure.* 1999;5:276-282.
- Pool-Wilson P. Official critique: CHARM results «Do not disappoint». Available at: www.medscape.com.
- Cernes R., Mashavi M., Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:749-759. doi: 10.2147/VHRM.S22591.
- Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302:237-243.
- Morsing P., Adler G., Brandt-Eliasson U. et al. Mechanistic differences of various AT1-receptor blockers in isolated vessels of different origin. *Hypertension.* 1999;33:1406-1413.
- Nasser M., Chedid P., Salami A. et al. Dataset on significant role of Candesartan on cognitive functions in rats having memory impairment induced by electromagnetic waves. *Data Brief.* 2018 Nov 26;21:2390-2394. doi: 10.1016/j.dib.2018.11.106. eCollection 2018 Dec.
- Trofimiuk E., Wielgat P., Braszko J.J. Candesartan, angiotensin II type 1 receptor blocker is able to relieve age-related cognitive impairment. *Pharmacol Rep.* 2018;70:87-92. doi: 10.1016/j.pharep.2017.07.016.