

ДОМБРОВСКИЙ Я.А.
Киевская городская больница № 18
ИВАНОВ Д.Д.
НМАПО им. П.А. Шупика, г. Киев

КАНДЕСАРТАН В НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Согласно современным рекомендациям JNC 8, ESC/ESH, 2013, KDIGO, 2012, препаратами выбора в лечении артериальной гипертензии при хронической болезни почек (ХБП), ХБП в сочетании с диабетом с артериальной гипертензией и без нее, а также у лиц с артериальной гипертензией до 55 лет (NICE, 2012) являются классы лекарственных средств, не только снижающих сосудистый тонус, но и предотвращающих поражение почек и других органов за счет вазодилатации микроциркуляторного русла. Это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА).

Ангиотензин II, будучи одним из самых сильных вазоконстрикторов, вызывает также множество других нежелательных эффектов, таких как задержка натрия и воды в организме, активация фибропластических процессов, активация симпатoadреналовой системы, повышение степени гипертрофии миокарда и мышечного слоя стенок сосудов и др. [1].

Вазодилатирующий эффект упомянутых групп препаратов препятствует развитию артериосклеротического нефросклероза, предотвращая развитие гиалиноза сосудов. Кроме того, в отличие от других антигипертензивных препаратов, ингибиторы АПФ и БРА оказывают прямое нефропротекторное действие благодаря нивелированию неблагоприятного эффекта ангиотензина II на паренхиму почек, снижению внутриклубочковой гипертензии и торможению тубулоинтерстициального фиброза.

Наличие этих свойств у препаратов данного класса позволило включить их в комплексное лечение различных почечных заболеваний, особенно ассоциированных с артериальной гипертензией и/или сахарным диабетом. Согласно рекомендациям Best Practice от 21.10.2013, обе группы препаратов обязательно входят в лечение диабетической нефропатии [2].

При практической идентичности этих классов препаратов в клинической практике блокаторы рецепторов к ангиотензину II, однако, имеют ряд преимуществ перед ингибиторами АПФ ввиду их специфичности (в практике используются селективные антагонисты рецепторов типа 1), отсутствия побочных эффектов, характерных для ингибиторов АПФ, таких как появление сухого

кашля и развитие ангионевротического отека вследствие повышения уровня брадикинина [3]. Кроме того, они нередко обладают более выраженным антигипертензивным эффектом, так как при применении ингибиторов АПФ ангиотензин II может образовываться под влиянием других ферментов [4], тогда как блокада специфических для него рецепторов типа 1 сводит к минимуму его влияние на сосудистый тонус. Уровень ангиотензина II при применении БРА типа 1 повышается, увеличивая его связывание с рецепторами типа 2, активация которых оказывает благоприятный эффект на процессы клеточной пролиферации, в частности на контроль апоптоза [1].

Таким образом, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, обладая всеми преимуществами данного класса препаратов, в частности эффективным нефропротекторным действием, и не имея недостатков в виде немногочисленных побочных эффектов ингибиторов АПФ, являются наиболее приемлемым выбором в терапии патологии почек.

Что касается выбора приоритетного представителя из группы БРА, то на эту тему существует множество исследований и клинических испытаний. Проанализировав большинство из них, можно прийти к выводу, что на данный момент одним из лучших вариантов для лечения и профилактики почечной патологии, сочетанной с сахарным диабетом и/или артериальной гипертензией, является ирбесартан или кандесартан.

Кандесартан обладает наибольшей аффинностью к рецепторам ангиотензина II 1-го типа, следовательно, наиболее выраженным терапевтическим эффектом. Кандесартан медленно диссоциирует из связи с рецепторами, не вытесняется ангиотензином II, так как связывание с рецепторами неконкурентное (необратимое). Он также превосходит все другие БРА по своей способности вытеснять ангиотензин II из уже образовавшейся связи. По своему антигипертензивному действию он не уступает другим препаратам этой же группы, а при увеличенной дозировке превосходит их, в особенности по влиянию на общее периферическое сосудистое сопротивление. В 2009

© Домбровский Я.А., Иванов Д.Д., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

году были опубликованы данные сравнительного анализа эффективности кандесартана и лозартана, в котором использовались показатели Шведского регистра. В исследовании анализировались данные о 14 100 пациентах из 72 центров первичной медицинской помощи в Швеции в период с 1999 по 2007 год. Отобранные пациенты с артериальной гипертензией принимали лозартан либо кандесартан. При оценке результатов никакой разницы в эффективности антигипертензивного действия лозартана и кандесартана не было выявлено. Однако при оценке скорректированного отношения риска для всех сердечно-сосудистых осложнений последний был ниже в группе кандесартана (0,86; 95% ДИ 0,77–0,96; $p < 0,0062$): сердечной недостаточности — 0,64; 95% ДИ 0,50–0,82; $p < 0,0004$; нарушений сердечного ритма — 0,80; 95% ДИ 0,65–0,92; $p = 0,0330$; и заболеваний периферических сосудов — 0,61; 95% ДИ 0,41–0,91; $p < 0,0140$. Ввиду отсутствия различий в антигипертензивном эффекте авторы предположили, что снижение риска и различные клинические данные могут объясняться фармакологическими свойствами препаратов [5].

Представляют несомненный интерес данные метаанализа Z. Zheng et al. по сравнению антигипертензивного действия кандесартана и лозартана. Анализ включал 12 рандомизированных клинических исследований, в которых участвовали 3644 пациента. Результаты показали, что антигипертензивная эффективность кандесартана была выше, чем лозартана: снижение АД в среднем на 2,97 мм рт.ст. (95% ДИ –4,18 ... –1,77; $p < 0,001$) и 1,76 мм рт.ст. (95% ДИ –2,57 ... –0,96; $p < 0,001$) соответственно. У кандесартана также чаще наблюдался благоприятный терапевтический эффект по сравнению с лозартаном: коэффициент относительного риска 1,12 (95% ДИ 1,06–1,18; $p < 0,01$) и 1,26 (95% ДИ 1,06–1,50; $p = 0,008$) соответственно. Частота появления неблагоприятных эффектов в целом у обоих препаратов не отличалась. Частота более серьезных побочных эффектов в группе с кандесартаном была ниже: коэффициент относительного риска 0,48 (95% ДИ 0,25–0,92; $p = 0,03$) [6].

Однако наиболее убедительным аргументом в пользу кандесартана является то, что увеличение его дозы, которая прямо пропорциональна его нефропротекторному действию, не вызывает неблагоприятных эффектов. Это свойство препарата позволяет варьировать его дозировку в достаточно широком диапазоне (от стандартных 8–16 до 128 мг/сут) в зависимости от желаемого результата и конкретных клинических данных (например, уровня альбуминурии).

Более детально зависимость нефропротекторных свойств кандесартана от его дозы представлена в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании Rossing et al., в котором пациенты с артериальной гипертензией, сахар-

ным диабетом II типа и почечной недостаточностью последовательно принимали кандесартан в дозе 8, 16 и 32 мг/сут при предварительной отмене всех других антигипертензивных препаратов, кроме петлевых диуретиков. В итоге степень альбуминурии снизилась в среднем на 33 % (95% ДИ 21–43) при дозе 8 мг/сут, 59 % (95% ДИ 52–65) при дозе 16 мг/сут и на 52 % (95% ДИ 44–59) — при дозе в 32 мг/сут [7].

В другом исследовании проводилось сравнение дозозависимого нефропротекторного эффекта кандесартана у пациентов с почечной недостаточностью и его антигипертензивного действия при более высоких дозах препарата, таких как 64 и 32 мг/сут, на протяжении 12 недель, которое показало, что увеличение дозы кандесартана приводит к выраженному снижению степени протеинурии (на 29 % при дозе 64 мг/сут по сравнению с дозой 32 мг/сут [8]).

Для изучения дозировок было проведено еще одно исследование, по результатам которого удалось установить, что кандесартан можно применять даже в сверхвысоких дозах (128 мг/сут) и при этом удается достичь снижения протеинурии на 33 % по сравнению со стандартной дозой 16 мг/сут. Авторы этого исследования отобрали 269 пациентов с персистирующей протеинурией, несмотря на предшествующий 7-недельный курс лечения кандесартаном в дозе, не превышающей 16 мг/сут. На протяжении последующих 30 недель пациенты принимали кандесартан в дозах 16, 64 и 128 мг/сут. Изначально уровень креатинина составлял 130 мкмоль/л, протеинурия — 2,66 г/сут. При этом у большинства (53,9 %) пациентов наблюдалась диабетическая нефропатия. При дозе 128 мг/сут уровень протеинурии снизился на 33,05 % (95% ДИ 17,44–45,70; $p < 0,0001$) больше, чем при дозе 16 мг/сут. У некоторых пациентов было отмечено повышение уровня калия в крови, однако усиления других неблагоприятных эффектов с повышением дозы не наблюдалось. Результаты этого исследования показывают, что протеинурию, которая персистирует при приеме стандартных доз кандесартана, можно преодолеть путем повышения дозы даже до супервысоких значений, не опасаясь каких-либо серьезных неблагоприятных эффектов [9].

Оба этих исследования показали, что повышение дозы кандесартана эффективно снижает уровень протеинурии и при этом не оказывает неблагоприятного эффекта на уровень системного артериального давления и хорошо переносится пациентами [8, 9].

Наличие и выраженность у кандесартана нефропротекторного действия хорошо показаны в исследовании Okura et al. на примере двух групп пациентов с диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией, которые изначально принимали только кандесартан в дозе 8 мг/сут. Спустя 12

недель одной группе продолжили монотерапию кандесартаном, но уже в дозе 12 мг/сут, а другой назначили комбинацию 8 мг/сут кандесартана и 2,5 мг/сут блокатора кальциевых каналов амлодипина. Через 12 недель в обеих группах степень альбуминурии снизилась, однако в группе монотерапии повышенной дозой кандесартана снижение было значительно больше ($-40 \pm 14\%$ против $-9 \pm 38\%$ соответственно; $p < 0,0001$). Что касается влияния на уровень артериальной гипертензии, то не было отмечено значительного отличия между двумя группами [10].

Также нельзя оставить без внимания несомненную пользу кандесартана в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Результатом крупномасштабной программы CHARM (The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), которая предусматривала наблюдение за 7601 пациентом с хронической сердечной недостаточностью в течение более 37 месяцев, стало доказательство того, что прием кандесартана достоверно снижает общую смертность по сравнению с плацебо [11].

Интересными оказались результаты исследований, рассматривающих метаболический эффект препарата, учитывая возможную актуальность полученных данных для пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом.

Перспективное рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование ALPINE (Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation Study, 2003) было проведено с целью сравнения долговременного эффекта антигипертензивной терапии с использованием комбинации низких доз диуретика гидрохлортиазида с бета-блокаторами (атенолол), или БРА II (кандесартан), или блокаторами кальциевых каналов (фелодипин). В исследовании было задействовано 392 пациента (средний возраст 55 лет, 48 % мужчин) с нелеченной ранее артериальной гипертензией.

Кроме изучения уровней артериального давления, в задачу исследования входило сравнение влияния терапии на метаболизм глюкозы и липопротеинов. По результатам, оба режима терапии оказали хороший антигипертензивный эффект. Но уровни инсулина и глюкозы в крови оказались повышены в группе гидрохлортиазида, в то время как в группе кандесартана они остались неизменными. По окончании исследования сахарный диабет был диагностирован у 4,1 % исследуемых в группе гидрохлортиазида (9 пациентов) и у 0,5 % в группе кандесартана (1 пациент) ($p = 0,030$). Уровень триглицеридов также был более значительно повышен в группе гидрохлортиазида по сравнению с группой кандесартана. Уровень липопротеидов высокой плотности имел более значительное понижение в группе гидрохлортиазида по сравнению с группой кандесартана.

Метаболический синдром спустя год после начала исследования обнаружили у 5 пациентов из группы кандесартана и у 18 пациентов из группы гидрохлортиазида ($p = 0,007$). Из этого возможно заключить, что наиболее выгодной комбинацией препаратов с точки зрения метаболического профиля будет комбинация диуретика с кандесартаном [12].

Рандомизированное контролируемое исследование двойной блокады ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с гипертензией, микроальбуминурией и инсулинонезависимым сахарным диабетом CALM (2000) сравнивает эффект от терапии кандесартаном и лизиноприлом, в комбинации и по отдельности. Результаты исследования через 12 недель показали схожие результаты в снижении диастолического артериального давления: 9,5 мм рт.ст. (от 7,7 до 11,2 мм рт.ст.; $p < 0,001$) и 9,7 мм рт.ст. (от 7,9 до 11,5 мм рт.ст., $p < 0,001$) для кандесартана и лизиноприла соответственно; уровень соотношения альбумин/креатинин в моче составил 30 % (15–42 %; $p < 0,001$) и 46 % (35–56 %; $p < 0,001$) для кандесартана и лизиноприла соответственно. Следующие показатели были получены через 24 недели лечения, но наиболее выраженный эффект показала комбинация этих двух препаратов. Было сделано заключение, что единовременная доза кандесартана 16 мг/день имеет примерно такую же эффективность, как и лизиноприл 20 мг/день, в снижении артериального давления и микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Комбинация двух препаратов лучше переносилась и была более эффективна для снижения артериального давления [13].

Японское исследование CASE-J [14–16] сравнивало эффективность кандесартана и амлодипина в снижении уровня артериального давления, а также влияние их на метаболизм, сердечно-сосудистые явления и др. Кандесартан показал себя более выигрышно по сравнению с группой амлодипина при оценке частоты кардиоваскулярных событий: 15,5/1000 пациенто-лет в группе кандесартана и 16,3/1000 пациенто-лет в группе амлодипина (95% ДИ 0,77–1,18; $p = 0,650$). Частота возникновения впервые выявленного диабета также ниже в группе кандесартана — 9,5/1000 пациенто-лет против 13,3/1000 пациенто-лет в группе амлодипина, что отображает снижение риска выявления впервые диагностированного диабета на 29 % (95% ДИ 0,51–1,00; $p = 0,0495$).

В 2011 г. Т. Suzuki et al. исследовали возможность использования кандесартана в лечении и профилактике атеросклероза. В этом исследовании проводилась 64-срезовая компьютерная томография для оценки степени поражения сосудистой стенки. В течение двух лет исследовались две группы пациентов, в одной из которых применялся только аторвастатин, во второй — его комбинация с кандесартаном. Результаты показали,

что при монотерапии аторвастатином атеросклеротическое поражение спустя два года оказалось статистически большим, чем при комбинированной терапии с кандесартаном [17].

Zanchetti и Ruilope после анализа множества литературных данных и опубликованных результатов исследований сделали вывод о наиболее выраженном нефропротекторном действии препаратов группы БРА среди прочих гипотензивных средств [18].

И наконец, «Основанные на доказательствах рекомендации 2014 года по лечению высокого артериального давления у взрослых людей JNC 8» назвали лишь 5 БРА, доказательная база которых на сегодняшний день не вызывает сомнений, в том числе кандесартан с начальной дозой 4 мг и целевой 12–32 мг один раз в сутки [19].

Учитывая результаты вышеуказанных исследований, можно заключить, что, во-первых, кандесартан имеет выраженное нефропротекторное действие, не связанное с его антигипертензивными свойствами. Во-вторых, описанный эффект возрастает с повышением дозы. В-третьих, увеличение дозы не приводит к усилению или появлению новых неблагоприятных эффектов. И неудивительно, что блокаторы рецепторов к ангиотензину II входят во все передовые рекомендации по лечению почечной патологии, сахарного диабета и артериальной гипертензии.

В итоге благодаря данному препарату лечащий врач получает возможность назначать минимальное количество необходимых лекарственных средств (так как препараты данной группы позволяют воздействовать сразу на несколько механизмов патогенеза таких патологических состояний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ХБП) и более свободно подбирать индивидуальную дозировку.

На сегодняшний день среди всех генериков кандесартана на украинском рынке выгодно выделяется **Кандесар** производства компании Ranbaxy (действующее вещество кандесартана цилексетил), отвечающий всем требованиям.

Список литературы

1. Unger T., Culman J., Gohlke P. Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection: pharmacological rationale and evidence // *J. Hypertens.* — 1998. — 16 (Suppl 7). — S3-9.
2. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/530.html>
3. Parmley W.W. Evolution of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension, heart failure, and vascular protection // *Am. J. Med.* — 1998. — 105 (Suppl 1A). — 27S-31S.
4. Husain A. The chymase-angiotensin system in humans: editorial review // *J. Hypertens.* — 1993. — 11. — 1155-9.
5. Kjeldsen S.E., Stalhammar J., Hasvold P. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // *Journal of Human Hypertension.* — 2010. — 24. — P. 263-273.
6. Zheng Z., Shi H., Jia J., Li D., Lin S. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension // *Journal of the Renin-Angioten-*

sin-Aldosterone System. — 2011. — Published online March 18, 1470320310391503.

7. Rossing K., Christensen P., Hansen B. et al. Optimal dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetic patients with nephropathy: a double-blind randomized cross-over study // *Diabetes Care.* — 2003. — 26. — 150-155.

8. Schmieder E., Klingbeil A., Fleischmann E. et al. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — 16. — 3038-3045.

9. Burgess E., Muirhead N., de Cotret P. et al. Supramaximal Dose of Candesartan in Proteinuric Renal Disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009 April. — 20 (4). — 893-900.

10. Okura T., Kojima M., Machida H. Effects of up-titration of candesartan versus candesartan plus amlodipine on kidney function in type 2 diabetic patients with albuminuria // *Journal of Human Hypertension.* — 2012. — 26. — 214-21.

11. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. 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.* — 2006. — Vol. 151, № 5. — P. 985-991.

12. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P., Carlberg B., Svensson A., Samuelsson O. Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation Study // *J. Hypertens.* — 2003, Aug. — 21 (8). — 1563-74.

13. Carl Erik Mogensen, Steen Neldam, Ilkka Tikkanen, Shmuel Oren, Reuven Viskoper, Richard W. Watts, Mark E. Cooper. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // *BMJ.* — 2000. — 321 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7274.1440> (Published 9 December 2000).

14. Yasuno S., Ueshima K., Oba K., Fujimoto A., Hirata M., Ogihara T., Saruta T., Nakao K. Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial // *Diabetes Care.* — 2010 May. — 33 (5). — 1122-7. doi: 10.2337/dc09-1447. Epub 2010 Feb 25.

15. Ogihara T., Ueshima K., Nakao K., Fukiyama K., Oba K., Yasuno S., Fujimoto A., Sato T., Matsuoka H., Saruta T. CASE-J Ex Study Group. Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular morbidity and mortality in Japanese high-risk hypertensive patients: the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Extension Study (CASE-J Ex) // *Hypertens. Res.* — 2011 Dec. — 34 (12). — 1295-301. doi: 10.1038/hr.2011.120. Epub 2011 Aug 11.

16. Fukui T., Rahman M., Hayashi K., Takeda K., Higaki J., Sato T., Fukushima M., Sakamoto J., Morita S., Ogihara T., Fukiyama K., Fujishima M., Saruta T. CASE-J Study Group. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients: rationale, design, and methods // *Hypertens. Res.* — 2003 Dec. — 26 (12). — 979-90.

17. Suzuki T., Nozawa T., Fujii N., Sobajima M., Ohori T., Shida T., Matsuki A., Kameyama T., Inoue H. Combination therapy of candesartan with statin inhibits progression of atherosclerosis more than statin alone in patients with coronary artery disease // *Coron. Artery Dis.* — 2011 — 22. — P. 352-35.

18. Zanchetti A., Ruilope L.M. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? // *J. Hypertens.* — 2002 Nov. — 20 (11). — 2099-110.

19. Засновані на доказах рекомендації 2014 року з лікування високого артериального тиску в дорослих осіб. Звіт членів робочої групи, обраних до складу Восьмого національного об'єднаного комітету (Eighth Joint National Committee, JNC 8) // *Почки.* — 2014. — № 1. — С. 18-24.

Получено 05.02.14 □