

Таблица 2. Суточная экскреция ионов натрия с мочой (ммоль/сут) и потребление ПС (г) у больных АГ в зависимости от возраста и ПВЧПС (M±m)

Возраст, лет	Суточная экскреция с мочой ионов натрия и ПС (в скобках)		
	Низкий ПВЧПС	Средний ПВЧПС	Высокий ПВЧПС
20–29 (n=43)	224±6,0 (13,0)	245±5,9 (14,2) $p_1 > 0,05$	247±5,6 (14,4) $p_1 > 0,05$
30–39 (n=73)	208±5,0 (12,1) $p > 0,05^*$	235±5,0 (13,6) $p > 0,05; p_1 < 0,01$	252±5,2 (14,6) $p > 0,05; p_1 < 0,01$
40–49 (n=71)	243±4,0 (14,1) $p < 0,01$	292±4,5 (17,0) $p < 0,01; p_1 < 0,01$	252±5,2 (14,6) $p < 0,01; p_1 < 0,01$
50–59 (n=26)	277±3,0 (16,1) $p < 0,05$	337±4,9 (19,6) $p < 0,01; p_1 < 0,01$	396±6,3 (23,0) $p < 0,01; p_1 < 0,01$
Итого (n=213)	250±4,7 (14,5)	270±4,5 (15,7)	300±5,0 (17,4)

* p – достоверность по отношению к вышестоящей группе; p_1 – достоверность к предшествующей группе.

Литература

1. Кардиология: руководство для врачей. Под ред. Р.Г.Оганова и И.Г.Фоминой. М.: Медицина, 2004; 848.
2. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни (сердечно-сосудистая система). М.: МЕДпресс-информ, 2011; 896.
3. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update A Report From the American Heart Association. Circulation 2010; 121: e46–e215.
4. Carvallo JF, Baruzzi RG, Howard PF et al. Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT Study. Hypertension 1989; 14: 238–46.
5. Stamler J, Elliott P, Dennis B et al. For the INTERMAR Research Group INTERMAR: background, aims, design, methods and descriptive statistics (nondietary). J Hum Hypertens 2003; 17: 591–608.
6. Cook NR, Gutter JA, Obarzanek E et al. Long Term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). BMJ 2007; 334: 885–95.
7. Henkin RG, Jilka JR, Bartter FC. Studies on taste thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. Clin Invest 1963; 43: 727–35.
8. Holbrook JT, Patterson KY, Bodner JE et al. Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. Am J Clin Nutr 1984; 40: 786–93.
9. World Health Organization. Reducing salt intake in populations: report of a WHO forum and technical meeting, 5–7 October 2006, Paris, France. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2007.
10. Волков В.С., Поселюгина О.Б. Суточная экскреция ионов натрия с мочой и клинико-функциональные особенности заболевания у больных артериальной гипертензией. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2004; 3: 25–9.
11. Поселюгина О.Б. Повышение потребления поваренной соли и эпидемия артериальной гипертензии в России. Вopr. питания. 2008; 6: 28–31.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II в лечении артериальной гипертензии у пациентов с сопутствующей патологией: фокус внимания на кандесартан

Д.И.Трухан

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме

Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований позволяют рассматривать кандесартан в качестве важного компонента эффективной терапии у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе пожилого возраста, а также с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и другой патологией в практике врача-кардиолога и врача первого контакта (терапевта и врача общей практики).

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

Angiotensin II receptor blockers in the treatment of arterial hypertension in patients with concomitant pathology:

focus on candesartan

D.I.Trukhan

Summary

The results of numerous foreign and russian researches allow us to consider Candesartan as an important component of an effective therapy for patients with arterial hypertension, including the elderly, as well as with concomitant chronic heart failure, diabetes mellitus and other disorders in practice cardiologist and doctor of first contact (the therapist and general practitioner).

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, diabetes mellitus, candesartan, Atacand, Atacand Plus.

Сведения об авторе

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМА.
E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения в большинстве экономически развитых стран, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

В Российской Федерации в 2013 г., по данным Росстата [1], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). В данной категории лидируют ишемическая болезнь сердца – ИБС (29%) и цереброваскулярные заболевания (17%). Основные факторы столь впечатляющей статистики смертности от сердечно-сосудистых проблем – артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз. Только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце, по идее, должны быть крепкими и неизношенными [1, 2].

В РФ АГ (88% случаев) и ИБС (59% случаев) относятся к основным причинам развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Распространенность в популяции ХСН I–IV функционального класса (ФК) составляет 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек) [3]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [4, 5].

АГ в РФ, несмотря на усилия врачей, ученых и органов управления здравоохранением, остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. По материалам обследования, проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», распространенность АГ в динамике даже несколько увеличилась с 39,5% до 40,8% [6, 7].

Выросла осведомленность больных АГ о наличии заболевания с 77,9% до 83,9–87,1%, несколько увеличилось и число пациентов, принимающих антигипертензивные препараты (АГП) с 59,4% до 69,5%. Однако контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне лишь 23,2% пациентов [6, 7].

АГ является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных факторов риска развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием [2, 8].

В патогенезе ССЗ важную роль играет активация двух нейрогуморальных систем организма: ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой (САС).

Процесс активации запускается действием ряда неблагоприятных факторов, к которым относятся снижение сердечного выброса, ишемия жизненно важного органа, потеря натрия и воды, значимое изменение pH и др. В ответ происходит образование биологически активного вещества – ангиотензина II (АТ II), являющегося мощным вазоконстриктором, стимулирующим выброс альдостерона, а также повышающим активность САС посредством выброса норадреналина, активирующим РААС, что стимулирует синтез ренина. В результате повышения активности этих систем происходит сужение сосудов, увеличение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, что позволяет поддерживать функцию кровообращения на оптимальном уровне и сохранять гомеостаз организма. В норме активация прессорных систем организма (РААС и САС) противодействует депрессорной (калликреин-кининовой) системе, вызывающей системную вазодилатацию (ключевое звено – брадикинин). При длительном действии различных патологических факто-

ров нарушается нормальная регуляция и начинают преобладать эффекты прессорных систем [2, 8].

Блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) нейтрализует влияние активации РААС на прогрессирование патологических процессов путем блокады рецепторов ангиотензина 1-го типа (АТ₁-рецепторов) и при этом дублирует основные позитивные эффекты ИАПФ: на сосуды и сердце (антипролиферативное действие на миоциты и матрикс, антиапоптотическое действие), почечную фильтрацию и кровоток, эндотелиальную дисфункцию и ряд других.

Терапия БРА, сохраняя уровень циркулирующего АТ II, способствует меньшей частоте эффекта «ускользания» с ослаблением действия АГП с течением времени, характерным для длительной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в связи со вторичным повышением уровня ренина и циркулирующего АТ II. БРА также могут нейтрализовать действие АТ II, образуя локально химазозависимыми путями, которые не контролируются ИАПФ.

Рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества артериальной гипертензии (ESH/ESC) 2013 г. по лечению АГ [9], как и предшествующие международные и российские рекомендации [10], подтверждают, что препараты 5 групп: диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ИАПФ и БРА – подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций (см. рисунок).

Из этих 5 основных групп препаратов БРА хотя и последние по времени появления, но отнюдь не «пятое колесо в телеге». БРА появились на фармацевтическом рынке в начале 90-х годов прошлого века и поначалу относились к резервным препаратам, «дублерам» ИАПФ при их непереносимости, прежде всего из-за развития кашля.

В настоящее время БРА является наиболее динамично развивающейся группой АГП. По мере накопления доказательной базы БРА сменили свой статус резервного препарата для лечения АГ и стали одним из основных классов лекарственных средств в современной кардиологии, доказавших свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у пациентов с АГ, ХСН, фибрилляцией предсердий, хронической болезнью почек, после инфаркта миокарда. Это позволило расширить показания для предпочтительного применения БРА [9, 10], в частности, к ним относятся АГ у пациентов: 1) с признаками гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ); 2) в сочетании с ХСН или бессимптомной дисфункцией ЛЖ; 3) в сочетании с микроальбуминурией (диабетического и недиабетического генеза); 4) с нарушением функции почек (снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин); 5) с постинфарктным кардиосклерозом; 6) с метаболическим синдромом и сахарным диабетом (СД); 7) с пароксизмами фибрилляции предсердий; 8) с ХСН при непереносимости ИАПФ (кашель).

Одним из наиболее изученных препаратов из группы БРА является кандесартан. Кандесартан цилексетил – бифениловое производное тетразола – является высоко-селективным и сильным БРА длительного действия. Кандесартан цилексетил в отличие от большинства других БРА является пролекарством. После приема внутрь кандесартан цилексетил в крови практически не определяется, поскольку во время всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате деэстерификации он почти полностью превращается в активный БРА кандесартан.

Для кандесартана характерен ряд свойств, которые определяют его особенности. Кандесартан имеет очень высокий показатель селективности к АТ₁-рецепторам, который составляет более 10 000:1, что существенно выше, чем у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (более 1000:1) [11–14]. Кандесартан прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует из связи с ними.

По способности вытеснять АТ II из связи с АТ₁-рецепторами человека кандесартан превосходит другие БРА. Сила вытеснения АТ II у разных БРА убывает в следующей последовательности: кандесартан – активный метаболит лозартана (EXP-3174) – ирбесартан – лозартан [14, 15]. Избыток АТ II не вытесняет кандесартан из связи с АТ₁-рецепторами. Это дает основание предполагать, что кандесартан, как и некоторые другие БРА (валсартан и ирбесартан), вызывает необратимую (непреодолимую) блокаду АТ₁-рецепторов. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами определяет его накопление в среде и повторное связывание с АТ₁-рецепторами.

Другим характерным свойством кандесартана является его высокая липофильность, позволяющая легко проникать в ткани и ослаблять эффекты активации не только циркулирующих, но и локальных (тканевых) компонентов РААС. Вследствие высокой липофильности и прочности связи с АТ₁-рецепторами кандесартан элиминирует из сосудистой стенки медленнее, чем из плазмы крови. Все эти особенности в итоге определяют и детерминируют клинические эффекты кандесартана, в частности его выраженное и длительное антигипертензивное действие [13, 16].

Кандесартан при АГ

Антигипертензивная эффективность кандесартана подтверждена в большом числе плацебо-контролируемых исследований. В этих исследованиях суточные дозы кандесартана колебались от 2 до 32 мг, что позволило наглядно продемонстрировать выраженный дозозависимый антигипертензивный эффект кандесартана и отсутствие гипотензии первой дозы [17–19]. Антигипертензивный эффект кандесартана в исследованиях наблюдался уже в течение первых 2 нед от начала терапии, а в полном объеме его реализация наступала через 4 нед. Антигипертензивный эффект кандесартана был аналогичен у женщин и мужчин, а также у пациентов моложе и старше 65 лет. Кандесартан был эффективен в снижении АД независимо от этнической принадлежности и расы [17, 18, 20].

Кандесартан успешно применялся для лечения АГ у пациентов с различной сопутствующей патологией. В одногодичном рандомизированном исследовании ALPINE [21] у пациентов с дислипидемией целевой уровень АД был достигнут у 65% пациентов в режиме монотерапии кандесартаном, при этом частота возникновения СД была в 8 раз ниже в сравнении с группой пациентов, получавших низкие дозы гидрохлоротиазида.

В исследовании CALM [22, 23] у пациентов с АГ и диабетической нефропатией была показана не только эффективность кандесартана в лечении АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с лизиноприлом, но и нефропротективный эффект препарата.

При прямом сравнении с лозартаном в исследованиях CARLOS [24], CLAIM II [25] и CANDLE [26] кандесартан оказался эффективнее в снижении диастолического (ДАД) и систолического АД (САД).

В другом многоцентровом исследовании сравнивали эффективность различных препаратов из группы БРА [27]. В начале исследования больные получали лечение среднетерапевтическими дозами лозартана и других БРА, а затем проводилась их замена на кандесартан в дозе 8 мг/сут. После смены терапии было отмечено дополнительное снижение офисного АД соответственно для ДАД и САД [27].

В метаанализе, включавшем результаты 12 рандомизированных клинических исследований, отмечено, что кандесартан не только превосходит лозартан в снижении ДАД и САД, но и частота положительного ответа на лечение и достижения эффективного контроля при лечении кандесартаном выше в сравнении с лозартаном. Серьезные нежелательные явления при лечении кандесартаном встречались реже, чем при терапии лозартаном [28].

В исследовании SATCH [29] на фоне антигипертензивной эффективности кандесартана у пациентов с АГ и

признаками гипертрофии ЛЖ было отмечено, что кандесартан в большей степени вызывает регрессию гипертрофии ЛЖ в сравнении с эналаприлом. Антигипертензивный эффект кандесартана в дозе 8–16 мг/сут у больных с АГ 1–2-й степени превосходил эналаприл и гидрохлоротиазид в суточных дозах 10–20 мг и 12,5–25 мг соответственно в плане снижения ДАД и САД [30].

В сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности и переносимости терапии кандесартаном в дозах 8–16 мг и амлодипином в дозах 5–10 мг оба препарата показали сопоставимую антигипертензивную эффективность, но в группе амлодипина были выявлено достоверно большее количество побочных эффектов и случаев отмены терапии из-за развития побочных эффектов [31].

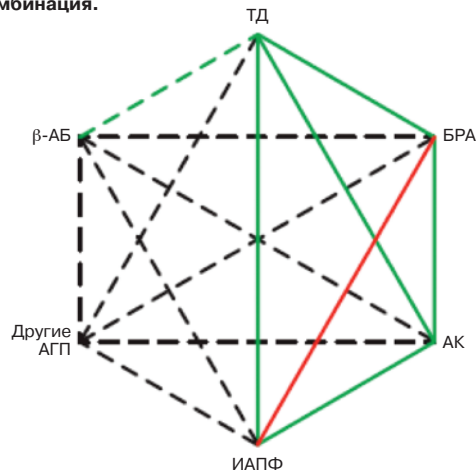
Важным преимуществом кандесартана в лечении АГ является сверхдлительность его действия – свыше 24 ч, что в клинической практике проявляется в большей эффективности кандесартана в снижении АД в ранние утренние часы в сравнении с амлодипином и другими БРА [27, 32]. Сверхдлительность антигипертензивного действия кандесартана актуальна и в случаях пропуска приема очередной дозы препарата. В такой клинической ситуации терапия кандесартаном позволяет сохранить нормальный уровень АД [33].

Еще одним плюсом кандесартана является благоприятное влияние препарата на САС, которое было продемонстрировано в исследовании CROSS [34], где на фоне терапии кандесартаном в суточной дозе 8 мг было отмечено снижение плазменной концентрации норадреналина и адреналина в сочетании со снижением симпатической активности нервов, иннервирующих мышцы.

Кандесартан при ХСН

В национальных [4, 5] и международных рекомендациях по ХСН отмечается «фирменная» особенность БРА – прекрасная переносимость при минимуме побочных эффектов. Кроме того, БРА крайне редко вызывают кашель и стандартно рекомендуются для лечения ХСН при непереносимости ИАПФ. Из группы БРА препаратом выбора является кандесартан, поскольку главной доказательной базой БРА являются результаты трех исследований, вошедших в программу CHARM: CHARM-Alternative [35], CHARM-Added [36], CHARM-Preserved [37], в которых изучались эффективность и безопасность применения кандесартана у пациентов с ХСН и сниженной или сохранной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [38].

Рекомендуемые комбинации АГП в соответствии с клиническими рекомендациями ESH/ESC 2013 г.
Зеленые сплошные линии – предпочтительные комбинации, зеленые пунктирные линии – целесообразные комбинации (с некоторыми ограничениями), черные пунктирные линии – возможные, но менее изученные комбинации, красная сплошная линия – нереконструируемая комбинация.



В исследовании CHARM-Alternative кандесартан сравнивался с плацебо у пациентов с ХСН, сниженной ФВ ЛЖ <40% и непереносимостью ИАПФ. В этом исследовании кандесартан достоверно снижал риск первичной конечной точки (смерть плюс госпитализации в связи с обострением ХСН) на 23% [35]. Ретроспективный анализ программы CHARM продемонстрировал достоверное снижение смертности и сердечно-сосудистых госпитализаций среди пациентов с классической ХСН и низкой ФВ (<40%) на фоне лечения кандесартаном. Снижение риска смерти составляло 33% после первого, 20% – после второго и 12% – после третьего года наблюдения, что очень близко к показателям, полученным в исследовании SOLVD [39] с «эталонным» ИАПФ эналаприлом (23% через год, 23% через два и 16% через три года терапии). Эффект кандесартана был доказан для больных с ХСН, большинство из которых уже получали и гликозиды, и диуретики, и β -адреноблокаторы, и антагонисты альдостерона, а часть – и ИАПФ, но не достигли состояния компенсации.

Стартовая доза кандесартана при ХСН составляет 4 мг однократно в сутки, которая при стабильном АД и отсутствии осложнений удваивается каждые 3–5 дней до достижения дозировки 16 мг однократно в сутки. У больных с высоким уровнем АД максимальная дозировка – 32 мг однократно в сутки. При исходной гипотонии (САД менее 100 мм рт. ст.) терапию безопасно начинать с дозы 2 мг/сут [4].

Органопротективные эффекты кандесартана

В лечении пациентов с АГ важно не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишеней, что само по себе является самостоятельной целью терапии.

Метаболическая нейтральность и антидиабетогенное действие кандесартана наглядно продемонстрированы в рандомизированных исследованиях ALPINE [21], CHARM [35, 37, 38], SCOPE [40], ILL-CREATE [41] и других [42], в которых оценивались длительные эффекты препарата. В исследовании CROSS [34] было отмечено, что при приеме кандесартана повышается чувствительность периферических тканей к инсулину.

Церебропротективное действие БРА обусловлено снижением негативных эффектов AT_1 -рецепторов на церебральный кровоток и стимуляцией способности AT_2 предотвращать возникновение острого нарушения мозгового кровообращения посредством взаимодействия с AT_2 -рецепторами. Церебропротективное действие кандесартана показано в целом ряде клинических и экспериментальных исследований [40, 43–46].

В исследовании SCOPE [40] показано, что применение кандесартана у пожилых пациентов с АГ связано со снижением риска развития фатального и нефатального инсульта по сравнению с другими АГП. Кандесартан снижал риск нефатального инсульта на 27,8% и общего количества инсультов – на 23,6%. Результаты исследования SCOPE продемонстрировали безопасность и пользу снижения АД в пожилом возрасте в аспекте профилактики инсультов. Терапия кандесартаном также обеспечивала медленные темпы снижения когнитивной функции, а число новых случаев деменции было очень низким для изучаемой возрастной группы.

В исследовании ACCESS [43] при назначении кандесартана в остром периоде ишемического инсульта отмечено значительное снижение суммарного показателя общей смертности и числа сердечно-сосудистых событий (на 47,5%) по сравнению с группой пациентов, которым кандесартан был назначен спустя неделю после перенесенного инсульта.

Отмечены фармакоэкономические преимущества применения кандесартана у пожилых пациентов с АГ для предотвращения развития нефатального инсульта мозга [47].

Нефропротективный эффект кандесартана, проявляющийся в уменьшении микроальбуминурии и соотношения альбумин/креатинин в моче, был продемонстрирован в исследовании CALM [22, 23] и ряде других [48–52] у

пациентов с диабетической нефропатией и недиабетическими заболеваниями почек.

Результаты исследования DIRECT [53, 54], основанного на применении кандесартана, открывают новые перспективы профилактики развития и прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР) у больных СД типа 1 и 2. Кандесартан по сравнению с плацебо снижал риск первичного развития ДР у больных СД типа 1 и риск прогрессирования ДР у больных СД типа 1 и 2. Частота регрессии ДР у больных СД типа 2 достоверно увеличилась на 34%. Офтальмопротективный эффект кандесартана подтвержден и в экспериментальных исследованиях [55].

В упомянутом выше исследовании CHARM [38] у больных с симптомной ХСН, получавших современную терапию, назначение кандесартана приводило и к снижению относительного риска развития фибрилляции предсердий на 19% по сравнению с плацебо, а в подгруппе пациентов со сниженной ФВ также наблюдалось достоверное снижение риска возникновения фибрилляции предсердий на 22%. Применение кандесартана одновременно с пропафеноном приводит к более раннему наступлению медикаментозной кардиоверсии в сравнении с ИАПФ лизиноприлом [56].

На сегодняшний день кандесартан является одним из наиболее изучаемых лекарственных препаратов из группы БРА в клинических и экспериментальных исследованиях. Так, в ряде исследований отмечено, что применение кандесартана у пациентов с АГ при метаболическом синдроме улучшает показатели первичного гемостаза [57] и синдрома пероксидации [57, 58]. В нескольких исследованиях отмечается, что кандесартан в дозе 16 мг является эффективным средством для профилактики мигрени [59].

Все вышеуказанные в статье исследования были проведены с оригинальным препаратом кандесартана – Атаканд® компании «АстраЗенека», Швеция.

В целом ряде исследований был отмечен дополнительный антигипертензивный эффект при сочетании кандесартана с гидрохлоротиазидом [17, 19, 24, 48, 60–63], что послужило основанием к созданию комбинированного антигипертензивного препарата Атаканд® Плюс.

В условиях численного возрастания и утяжеления контингента пациентов с АГ, их постарения, наличия множества сопутствующих заболеваний применение БРА в целом и кандесартана в частности является действительно рациональным, эффективным и безопасным способом многолетнего лечения пациентов, сохранения их жизни и предупреждения осложнений [19, 47, 49, 61, 64–68].

Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований позволяют рассматривать оригинальный препарат кандесартана Атаканд® и Атаканд® Плюс в качестве важного компонента эффективной терапии у пациентов с АГ, в том числе пожилого возраста, а также с сопутствующей ХСН, СД и другой патологией в практике врача-кардиолога и врача первого контакта (терапевта и врача общей практики).

Литература

- 1 Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Системные гипертензии. 2014; 1: 73–7.
3. Фокин И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? Сердце. 2007; 6 (3): 1–6.
4. Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472.
5. Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная Недостаточность. 2010; 11 (57): 1–62.
6. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50.

7. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач.* 2009; 12: 39–42.
8. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Рефератология. М.: Медицинское информационное агентство, 2013.
9. Рекомендации Европейского общества по АГ. 2013. URL: <http://gipertonika.ru/recommendation-european-society>
10. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2010. Системные гипертензии. 2010; 3: 6–26.
11. Hubner R, Hogemann AM, Sunzel M, Riddell JC. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl. 2): S19–S25.
12. Inada Y, Ojima M, Kanagawa R et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil – possible mechanisms of long-term antihypertensive action. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (Suppl. 1): S75–S80.
13. Unger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil. *Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl. 1): 14–8.
14. Vauquelin G, Fierens FL, Verbeijen I et al. Distinctions between non-peptide angiotensin II AT1-receptor antagonists. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2 (Suppl. 1): S24–S31.
15. Unger T. Inhibiting renin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications. *Blood Pressure* 2001; 10 (Suppl. 1): 12–6.
16. Van Lier JJ, van Heiningen PN, Sunzel M. Absorption, metabolism and excretion of 14C-candesartan and 14C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl. 2): S27–S28.
17. Кобалава ЖД, Склизкова ЛА, Таранова Н.П. Обоснование, опыт и перспективы применения кандесартана цилексетила. *Клин. фармакология и терапия.* 2001; 1: 92–6.
18. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–87.
19. Остроумова ОД, Бондарец ОВ, Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2014; 2: 62–6.
20. Sakima A, Kita T, Nakada S et al. Diuretics enhance effects of increased dose of candesartan on ambulatory blood pressure reduction in Japanese patients with uncontrolled hypertension treated with medium-dose angiotensin II receptor blockers. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36 (1): 40–5.
21. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden efficacy Evaluation (ALPINE) study. *J Hypertens* 2003; 21: 1563–74.
22. Morgensen E, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Brit Med J* 2000; 321: 1440–4.
23. Bakris G, Gradman A, Reif M et al and the CLAIM Study Investigators. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 16–21.
24. Koenig W. Comparison of the efficacy and tolerability of combination tablets containing candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide or losartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. Results of the CARLOS-Study. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 239–46.
25. Vidt DG, White WB, Ridley E et al. and the CLAIM Study investigators. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 475–80.
26. Gradman AH, Lewin A, Bowling BT et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with systemic hypertension. Candesartan versus Losartan Efficacy Comparison (CANDLE) Study Group. *Heart Dis* 1999; 1: 52–7.
27. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.
28. Zhenfeng Z, Huilan S, Junya J et al. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12 (3): 365–74.
29. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
30. Malmqvist K, Kaban T, Dahl M. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor blockade in hypertensive women: benefits of candesartan cilexetil versus enalapril or hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2000; 13 (5 Pt 1): 504–11.
31. Imbs JL, Nisse-Durgeat S. French Collaborative Candesartan Study Group Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil vs. amlodipine as assessed by home blood pressure in hypertensive patients. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 78–84.
32. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press* 2013; 22 (Suppl. 1): 29–37.
33. Weisser B, Gerwe M, Braun M, Funken C. Investigations of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence of therapy-free intervals. *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (9): 505–13.
34. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21: 1761–9.
35. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 772–6.
36. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin-convertingenzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 767–71.
37. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 777–81.
38. Pfeffer MF, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: CHARM-Overall program. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
39. Verme E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926–31.
40. Litbell H, Hansson L, Elmfeldt D et al. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
41. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. HJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blockerbased vs. nonangiotensin II receptor blockerbased 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 (HJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30: 1203–12.
42. Ono Y, Mizuno K, Takahashi M et al. Suppression of advanced glycation and lipoxidation end products by angiotensin II type-1 receptor blocker candesartan in type 2 diabetic patients with essential hypertension. *Fukushima J Med Sci* 2013; 59 (2): 69–75.
43. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–703.
44. Isbrat T, Pillai B, Ergul A et al. Candesartan reduces the hemorrhage associated with delayed tissue plasminogen activator treatment in rat embolic stroke. *Neurochem Res* 2013; 38 (12): 2668–77.
45. Soliman S, Isbrat T, Pillai A et al. Candesartan induces a prolonged proangiogenic effect and augments endothelium-mediated neuroprotection after oxygen and glucose deprivation: role of vascular endothelial growth factors A and B. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 349 (3): 444–57.
46. Barakat W, Safwet N, El-Maraghy NN, Zakaria MN. Candesartan and glycyrrhizin ameliorate ischemic brain damage through downregulation of the TLR signaling cascade. *Eur J Pharmacol* 2014; 724: 43–50.
47. Белоусов ЮБ, Белоусов ДЮ, Бекетов АС. Клинико-экономический анализ применения кандесартана у пожилых пациентов с артериальной гипертензией для предотвращения развития нефатального инсульта мозга. *Болезни сердца и сосудов.* 2009; 3: 22–7.
48. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. 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. *Br Med J* 2000; 321: 1440–4.
49. Чазова ИЕ, Чихладзе НМ. Возможности обеспечения нефропротекции на фоне блокады рецепторов ангиотензина II кандесартаном у больных артериальной гипертензией. *Cons. Med. (Прил.)*. 2004; 1: 3–4.
50. Bramlage P, Schönrock E, Odoj P. Metabolic effects of an AT1-receptor blockade combined with HCTZ in cardiac risk patients: a non interventional study in primary care. *BMC Cardiovasc Disord* 2008; 8: 30.
51. Чазова ИЕ, Чихладзе НМ, Колос И.П. и др. Эффективность применения кандесартана при гипертонической болезни и при нефрогенной артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008; 7: 34–8.
52. Преображенский ДВ, Патарая СА. Кандесартан – блокатор AT1-ангиотензиновых рецепторов длительного действия: особенности фармакологии и опыт клинического применения. *Cons. Med.* 2006; 11: 117–25.
53. Sjölie AK, Porta M, Parving HH et al. The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6 (1): 25–32.
54. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. Блокада ренин-ангиотензиновой системы в профилактике и лечении диабетической ретинопатии: результаты исследования DIRECT. *Cons. Med.* 2008; 9.

55. Torres RJ, Luchini A, Torres RR et al. Effect of candesartan on the expression of sclera-choroidal intercellular adhesion molecule-1 in hypercholesterolemic models. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; 69 (2): 145–9.
56. Долгих В.Т., Наумов Д.В., Ахмедов В.А., Дворников В.Э. Тактика профилактики фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии. *Клин. медицина.* 2009; 10: 17–9.
57. Толмачев В.В., Симоненко В.В., Медведев И.Н. Динамика активности первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме на фоне лечения кандесартаном. *Клин. медицина.* 2011; 3: 35–8.
58. Гапон Л.И., Мусихина Н.А., Петелина Т.И. и др. Клиническая эффективность кандесартана и его влияние на упругость сосудистой стенки, липидный профиль и процессы перекисного окисления липидов у женщин с метаболическими нарушениями в период менопаузы. *Мед. альманах.* 2011; 3: 103–7.
59. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2013; 34 (7): 523–32.
60. Sever P, Holzgreve H. Long-term efficacy and tolerability of candesartan cilexetil and losartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (Suppl. 1): S69–S73.
61. Остроумова О.Д., Средняков А.В., Смолячук Е.А. Комбинация антагониста рецепторов к ангиотензину II с диуретиком: эффективность, безопасность, показания к назначению. *Системные гипертензии.* 2010; 4: 21–4.
62. Setiawati A, Poban T. Safety and effectiveness of candesartan and candesartan/HCT fixed dose combination in patients with hypertension. *Acta Med Indones* 2013; 45 (3): 193–201.
63. Bramlage P, Buback H, Ziemrich C. Candesartan cilexetil 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg in unselected patients with high or very high cardiovascular risk: efficacy, safety, and metabolic impact. *Clin Drug Investig* 2014; 34 (4): 241–9.
64. Скибицкий В.В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: возможности и преимущества терапии антагонистами рецепторов к ангиотензину II. *Cons. Med.* 2007; 9: 34–40.
65. Чазова И.Е. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа в современной терапии артериальной гипертензии. *Cons. Med.* 2008; 11: 11–4.
66. Драпкина О.М., Дикур О.Н. Кандесартан в профилактике сердечно-сосудистых катастроф: акцент на предупреждение инсульта катастроф: акцент на предупреждение инсульта. *Системные гипертензии.* 2009; 4: 66–9.
67. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справ. поликли. врача.* 2013; 5: 21–6.
68. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. *Системные гипертензии.* 2013; 2: 13–8.

Современные возможности монотерапии артериальной гипертензии при коморбидной патологии

Г.Н.Гороховская, В.Л.Юн

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Резюме

В данной статье рассматривается современный подход к лечению артериальной гипертензии, которая является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в развитых странах мира и характеризуется большой распространенностью, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и встречаемостью наряду с коморбидными заболеваниями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, сахарный диабет, β -адреноблокаторы, бисопролол, Бидоп.

Modern opportunities of monotherapy in patients with arterial hypertension associated with comorbid disorders

G.N.Gorokhovskaya, V.L.Yun

Summary

This article examines the modern approach to the treatment of arterial hypertension as one of the most important medical and social problems in the developed world, characterised by a high prevalence high risk of cardiovascular complications and occurrence along with comorbid diseases.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular disease, coronary heart disease, chronic heart failure, myocardial infarction, stroke, diabetes, β -adrenoblockers, bisoprolol, Bidop.

Сведения об авторах

Гороховская Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, ГКБ №40

Юн Виктория Львовна – ассистент каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, ГКБ №40.

E-mail: yun-vika@rambler.ru

Введение

В настоящее время благодаря многочисленным международным исследованиям доказана связь между уровнем артериального давления (АД) и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), мозговых инсультов, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сердечно-сосудистой и общей смертности [1–6]. Метаанализ S.MacMahon и соавт., основанный на результатах 9 проспективных исследований, включивших в общей сложности более 400 тыс. больных, еще раз подтвердил, что вероятность развития ИБС находится в прямой линейной зависимости от уровня как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) АД. Международное общество по изучению артериальной гипертензии (АГ) и Европейское общество кардиологов рекомендуют относить больного, страдающего одновременно гипертонической болезнью и ИБС, к группе очень высокого риска [8].

Одним из тяжелых последствий сердечно-сосудистых заболеваний является ХСН. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России достигает 5,5%, что в 3–10 раз больше, чем в европейских странах [9]. Если добавить пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), то этот показатель возрастет до 11,7%, что соответствует 16 млн человек.

Распространенным осложнением ИБС является нарушение ритма. Желудочковые нарушения ритма могут послужить причиной внезапной смерти у пациентов с ХСН.

АГ и ИБС усугубляют течение заболевания и увеличивают риск развития ИМ и мозгового инсульта. В настоящее время все чаще встречается одновременное сочетание ИМ и инфаркта головного мозга. В современной литературе изменения головного мозга при острой кардиальной патологии получили название цереброкardiaльного синдрома, и, наоборот, возникновение ишемиче-