

Еще раз о клинической эффективности и безопасности сартанов

Е.С.Минина¹, Б.Р.Хаджиева²

¹ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ, Москва;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

Сартаны в настоящее время – наиболее безопасный и эффективный класс гипотензивных препаратов. У пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), наибольшая приверженность лечению наблюдается именно при назначении сартанов. Их эффективность определяет сила связи с рецептором ангиотензина II 1-го типа. Наиболее сильная связь с рецептором у кандесартана и азилсартана. При этом кандесартан по сравнению с азилсартаном имеет широкие показания. У азилсартана показанием служит АГ. Данные сартаны освещены с точки зрения эффективности и безопасности.

Ключевые слова: сартаны, кандесартан, азилсартан, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

Once again about the clinical efficacy and safety of sartans

E.S.Minina, B.R.Khadzbieva

Summary

Sartans are safety and effective class of anti-hypertensives nowadays. Sartans are the most effective in patients suffering from arterial hypertension. Their efficiency is determined by the association of Angiotensin II type 1 receptor. Candesartan and azilsartan are the most powerful and approved angiotensin receptor blockers. Candesartan in comparison with azilsartan has wide proposed spectrum of clinical use. Azilsartan is indicated for the treatment of arterial hypertension. In terms of efficiency and safety we showed these sartans.

Key words: sartans, candesartan, azilsartan, arterial hypertension, chronic heart failure.

Сведения об авторах

Минина Елена Станиславовна – канд. мед. наук, зав. терапевтическим отд-нием №5 ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ

Хаджиева Белла Руслановна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

В настоящее время, несмотря на прогресс в медицине, в отношении лечения артериальной гипертензии (АГ) остается много нерешенных проблем. Однако, что касается приверженности антигипертензивной терапии, то, как было показано в двух исследованиях с участием 15 175 и 17 113 пациентов с АГ, приверженность терапии блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) I остается максимальной по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов (АГП), рис. 1 [1, 2]. В первом исследовании после 1-го года лечения приверженность терапии сартанами составила 67,4 и 50,9% после 48 мес наблюдения. Во втором исследовании PHARMO срок наблюдения был меньше – 15 мес (рис. 2). В конце срока наблюдения из группы пациентов, которым были назначены сартаны, 62% продолжили их прием.

Из всех сартанов, присутствующих на российском рынке, интересно сравнить кандесартан цилексетил (далее – кандесартан) и зарегистрированный в России в феврале 2014 г. азилсартан медоксомил (далее – азилсартан). Дело в том, что и кандесартан, и азилсартан наиболее прочно из всех других сартанов связываются с АГ₁-рецепторами и медленно диссоциируют из образовавшейся связи с ними [3, 4]. Из рис. 3 видно, что кандесартан необратимо ингибирует через 2 ч практически все АГ₁-рецепторы. В данном случае именно сила связи с рецептором, а не плазменная концентрация препарата, определяет длительность и выраженность эффекта препарата. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата азилсартан имеет одно зарегистрированное показание для применения – эссенциальная АГ и дозировки – 20, 40, и 80 мг. Показания для применения кандесартана шире. Его назначают при АГ и хронической сердечной недостаточности – ХСН (фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ < 40%).

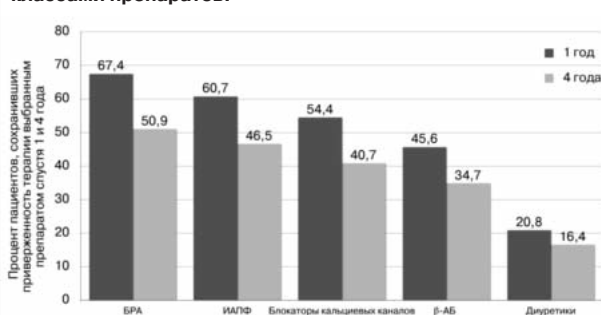
Эффективность кандесартана в терапии АГ доказана во многих клинических исследованиях. На настоящий момент проведено 14 плацебо-контролируемых исследований кандесартана продолжительностью от 4 до 12 нед.

В исследованиях обнаружилось дозозависимое влияние кандесартана на уровень артериального давления (АД). Так, в исследовании с участием 1482 пациентов с АГ при назначении кандесартана в дозах 2, 4, 8 и 16 мг/сут систолическое АД (САД) снижалось на 5, 7, 10 и 12 мм рт. ст. соответственно, снижение диастолического АД

(ДАД) составило 2,5, 4,5, 6 и 8 мм рт. ст. соответственно. В ходе исследования у 12% пациентов из группы кандесартана отмечалось развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР), и только 5% больных прервали лечение из-за развития НЛР. У пациентов с АГ 1 и 2-й степени монотерапия кандесартаном в дозе 16 мг/сут приводила к нормализации АД у 54% пациентов, в дозе 32 мг/сут – у 64%. За период исследования частота развития НЛР и число больных, прервавших лечение кандесартаном, были сравнимы с группой плацебо. Особенно важно, что с увеличением дозы кандесартана не отмечалось увеличения частоты НЛР. Наиболее частыми НЛР кандесартана были головная боль и головокружение [5].

Эффективность стартовой терапии у больных впервые выявленной АГ оценивалась в исследовании ALPINE (Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation) с участием 392 больных. При первом режиме терапии исходно назначали гидрохлоротиазид, и при необходимости к терапии добавляли атенолол. Пациентам 2-й группы назначали кандесартан, к которому при необходимости добавляли фелодипин. В период наблюдения (1 год) оценивались влияние этих препаратов на липидный и углеводный обмен, уровень АД и жалобы пациентов. По истечении срока наблюдения различий в эффективности гипотензивной терапии не отмечалось. Также не было достоверных различий по частоте жалоб пациентов. За год наблюдения в группе, по-

Рис. 1. Приверженность пациентов терапии различными классами препаратов.



Примечание. Адаптировано из Conlin P, Gerth W, Fox J et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan vs other antihypertensive drug classes. Clin Ther 2001; 23 (12): 1999–2010.

лучавшей кандесартан, был зарегистрирован один случай впервые выявленного сахарного диабета (СД), в группе гидрохлортиазида – 8 случаев (различия достоверны; $p=0,03$). У больных, получавших гидрохлортиазид, отмечалось повышение уровня триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеинов низкой плотности. В целом у 20 пациентов группы гидрохлортиазида был впервые диагностирован «метаболический синдром», а в группе кандесартана – лишь у 5, что свидетельствует о безопасности приема кандесартана [6].

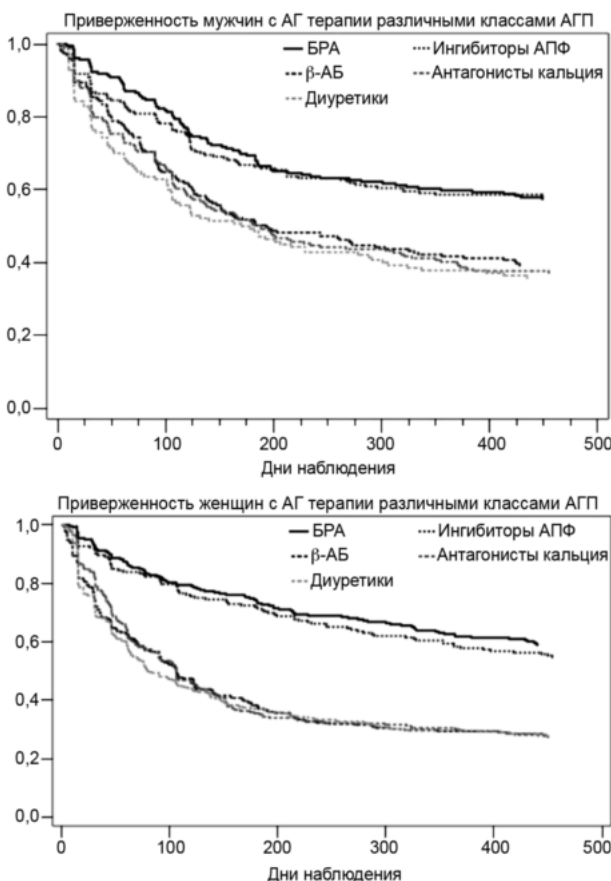
Кандесартан высокоэффективен и у пожилых больных АГ. В крупном открытом исследовании CHANCE (Candesartan Use in Hypertrophic and Non-Obstructive Cardiomyopathy Estate) изучалась эффективность и безопасность кандесартана в дозе 8 мг/сут, при недостаточной эффективности через 4 нед доза удваивалась. Кандесартан оказался эффективен в виде монотерапии у 65,5% больных. Терапия кандесартаном привела к снижению САД на 25,8 мм рт. ст. и ДАД на 13,2 мм рт. ст. [7].

Эффективность и безопасность кандесартана у пациентов с ХСН со сниженной или сохранной ФВ ЛЖ изучалась в программе исследований CHARM. Результаты исследования показали, что кандесартан достоверно снижал смертность и частоту госпитализации от тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Также снижались смертность от других причин и частота повторных госпитализаций. По итогам исследования риск смерти снижился на 33% после 1-го, 20% – после 2-го и 12% – после 3-го года наблюдения [8].

В исследовании CHARM-Alternative ($n=2028$) приняли участие пациенты, которые имели противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) из-за развития серьезных НЛР. Пациенты были рандомизированы на 2 группы, в 1-й получали кандесартан, во 2-й – плацебо. В ходе исследования 33% пациентов в группе кандесартана достигли первичных конечных точек и 40% – в группе плацебо, снижение риска достижения комбинированной конечной точки (смерть и госпитализация) составило 30%. Важно отметить, что кандесартан статистически значимо снижал смертность независимо от предшествующей терапии ингибиторами АПФ или β -адреноблокаторами (β -АБ) [9].

Важным исследованием в доказательстве церебропротективного эффекта кандесартана у пациентов с АГ стало исследование SCOPE (Study of COgnition and Prognosis in Elderly). В данном исследовании оценивались влияние кандесартана на развитие сердечно-сосудистых осложнений и степень снижения когнитивных функций у пожилых пациентов (70–89 лет) с АГ по сравнению с группой больных, получавших плацебо. В исследование были включены 4964 больных АГ (САД 160–179 и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.).

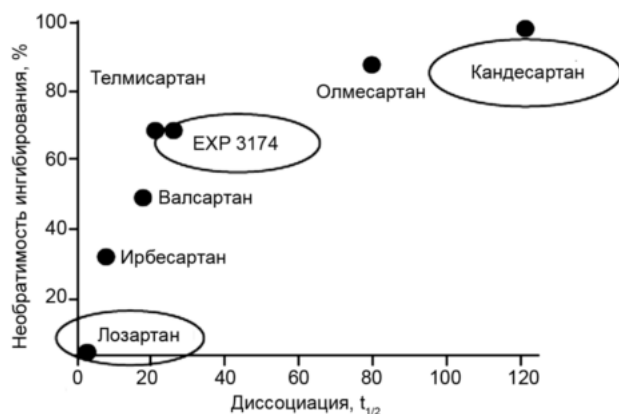
Рис. 2. Приверженность пациентов терапии различными классами препаратов в исследовании PHARMO.



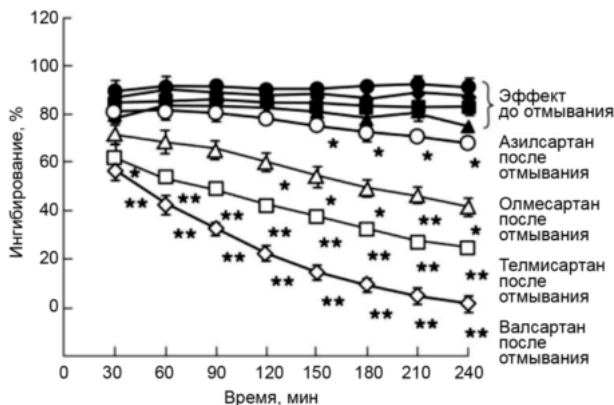
Примечание. Адаптировано из Erkens J, Panneman M, Klungel O et al. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14 (11): 795–803.

В группе кандесартана отмечалось снижение риска развития нефатальных инсультов на 28%, новых случаев СД – на 20%. Также отмечалось снижение риска развития сосудистой деменции на 11%. При этом в группе больных, не получавших исходной гипотензивной терапии, эффективность кандесартана оказалась выше, отмечалось статистически значимое снижение риска всех сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой и общей смертности. Результаты исследования SCOPE полностью подтвердили мнения о безопасности и пользе снижения АД в пожилом возрасте, включая профилактику инсультов. Назначение кандесартана обеспечивало достаточный антигипертензивный эффект, при этом препарат хо-

Рис. 3. Данные по силе связи кандесартана и азилсартана с AT_1 -рецепторами.



Примечание. Адаптировано из Ojima M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336 (3): 801–8.



Примечание. Адаптировано из Ojima M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336 (3): 801–8.

рошо переносился и замедлял темпы снижения когнитивной функции. Кроме того, число новых случаев деменции было очень низким для изучаемой возрастной группы [10].

С учетом эффективности кандесартана и широты его доказательной базы проведены исследования по сравнению кандесартана и азилсартана, в частности, по влиянию на уровень АД, а также исследования прямого сравнения кандесартана и азилсартана.

Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании оценивалась эффективность и безопасность азилсартана в дозе 20–40 мг/сут и кандесартана в дозе 8–12 мг/сут у 622 японцев (средний возраст 57 лет, 61% – мужчины), страдающих АГ 1–2-й степени. В течение 16 нед эффективность терапии оценивали по данным офисного измерения ДАД в положении пациента сидя, а также по данным суточного мониторирования АД (СМАД) на 14-й неделе исследования.

Исходно среднее значение АД составило 159,8/100,4 мм рт. ст. Динамика уровня ДАД от исходного значения в положении сидя на 16-й неделе терапии (первичная конечная точка) составила -12,4 мм рт. ст. в группе азилсартана и -9,8 мм рт. ст. в группе кандесартана, что оказалось статистически значимо и подтвердило преимущество азилсартана (разница ДАД 2,6 мм рт. ст.; 95% доверительный интервал – ДИ -4,08–-1,22 мм рт. ст.; $p < 0,0003$). По завершении исследования (16-я неделя) среднее изменение САД от исходного в положении сидя составило -21,8 мм рт. ст. в группе азилсартана и -17,5 мм рт. ст. в группе кандесартана, при этом разница азилсартан vs кандесартан оказалась статистически значимой (разница САД 4,4 мм рт. ст.; 95% ДИ -6,53–-2,20 мм рт. ст.; $p < 0,0001$). Данные СМАД подтвердили преимущество азилсартана в течение 24 ч, а также в дневное время, в ночное время и рано утром. Безопасность и переносимость были сходны между двумя группами наблюдения.

Был сделан вывод о более мощном антигипертензивном эффекте азилсартана по сравнению с кандесартаном [11].

Однако важно обратить внимание на тот факт, что в данном исследовании максимальная доза кандесартана составила 12 мг/сут, азилсартана – 40 мг/сут. Согласно официальной инструкции, применявшаяся в исследовании доза кандесартана 12 мг отсутствует и не может рассматриваться как эквивалентная дозе 40 мг азилсартана. Эквивалентной дозой 40 мг азилсартана является кандесартан 16 мг. Таким образом, данное исследование не позволяет говорить о преимуществе азилсартана [12, 13].

В отношении дозозависимого эффекта стоит упомянуть еще одно исследование, которое показало, что кандесартан в дозе 16 и 32 мг/сут обеспечивал дополнительное снижение САД на -10,7 мм рт. ст. и на -12,6 мм рт. ст. соответственно по сравнению с дозой кандесартана 8 мг/сут, снижавшей САД на -9,9 мм рт. ст. Подобная тенденция отмечалась и в динамике ДАД: кандесартан в дозе 16 и 32 мг/сут – на -7,8 и -10,2 мм рт. ст. соответственно, плюс к уже имеющемуся снижению ДАД на -8,8 мм рт. ст. при приеме кандесартана 8 мг/сут [14].

При назначении азилсартана такой динамики не отмечалось. Это показало двойное слепое рандомизированное исследование, в котором оценивались гипотензивная эффективность и безопасность приема азилсартана по сравнению с рамирилом у 884 пациентов с легкой или умеренной АГ. После 2 нед пилотного периода с приемом плацебо (простой слепой метод) пациентов рандомизировали на одну из следующих схем лечения: азилсартан 20 мг (с повышением дозы до 40 мг через 2 нед), азилсартан 20 мг (с повышением дозы до 80 мг через 2 нед) и группа рамирила 2,5 мг (с повышением дозы до 10 мг через 2 нед). Общий период наблюдения составил 24 нед. Среднее снижение САД от исходного уровня, по данным СМАД, через 24 нед терапии азилсартаном в дозе 40 мг/сут составило 20,6 мм рт. ст., при увеличении дозы до 80 мг/сут – 21,2 мм рт. ст. Как видно, двукратное

повышение дозы не дало дополнительного эффекта в снижении САД [15].

В другом рандомизированном исследовании с участием 984 пациентов было установлено, что препаратом сравнения был валсартан, доза которого варьировала от 80 до 320 мг. Хотя азилсартан и показал преимущество над валсартаном в снижении АД, дозозависимого эффекта также обнаружено не было. Так, среднее снижение САД от исходного по СМАД через 24 нед терапии азилсартаном в дозе 40 мг/сут составило -14,9 мм рт. ст., при увеличении дозы до 80 мг/сут – -15,3 мм рт. ст., что также свидетельствует о незначительном дополнительном снижении САД, несмотря на двукратное увеличение дозы азилсартана [16].

В заключение стоит отметить, что гипотензивный эффект азилсартана превосходит кандесартан только при сравнении доз 20–40 мг и 8–12 мг соответственно, т.е. при сравнении неэквивалентных доз. Это не позволяет судить о большей гипотензивной эффективности азилсартана по сравнению с кандесартаном. Необходимо провести прямые сравнительные исследования этих препаратов в эквивалентных дозах. Также не вызывает сомнений и доказанный дозозависимый гипотензивный эффект кандесартана, который не отмечается у азилсартана.

Литература

1. Conlin PR, Gerth WC, Fox J et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001; 23 (12): 1999–2010.
2. Erkens JA, Panneman MM, Khungel OH et al. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14 (11): 795–803.
3. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan AT1-receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302 (2): 237–43.
4. Ojima M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336 (3): 801–8.
5. Elmfeldt D, George M, Hübner R, Olofsson B. Candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, provides dose dependent antihypertensive effect. *J Hum Hypertens* 1997; (11 Suppl. 2): s49–53.
6. 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 (8): 1563–74.
7. Asmar R, Nisse-Durgeat S. A large scale study of angiotensin II inhibition therapy in an elderly population: the CHANCE study. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (3): 317–23.
8. 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: 772–6.
9. Мареев ВЮ, Азеев ФТ и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2-й пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2006; 8 (2).
10. Litbell 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: 875–86.
11. Rakugi H et al. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res* 2012; 35 (5): 552–8.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Эдарби®. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=146017&isOld=0&t
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Амакан®. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=/Ne_trebuetsya_vneseniya/Net_ND_I_ZM/439736/IP_I_ZM&idReg=106933&isOld=0&fileType=jpg&pfolder=2
14. Reiff M et al. Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension. Candesartan Cilexetil Study Investigators. *Am J Cardiol* 1998; 82: 961–5.
15. Bönnner G, Bakris G, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 479–86.
16. Sica D et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (7): 467–72.