

Сартаны и проблема коморбидности

Профессор А.А. Кириченко

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Коморбидность характеризуется сосуществованием двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой. Она встречается часто, особенно у больных в пожилом и старческом возрасте. Коморбидность увеличивает тяжесть состояния, ухудшает прогноз и усложняет лечение. Важным в выборе антигипертензивного препарата является не только достижение целевого уровня артериального давления, но и его влияние на механизмы развития и симптомы сопутствующих заболеваний. Блокаторы рецепторов ангиотензина II участвуют в модуляции влияния ангиотензина на клеточный рост, пролиферацию, воспалительные реакции и окислительный стресс. Исследования, выполненные с участием блокаторов рецепторов ангиотензина, показали многогранность их эффектов и возможность дополнительного положительного действия при хронической сердечной недостаточности, гипертрофии миокарда левого желудочка сердца, нарушениях ритма сердца (фибрилляции предсердий), метаболическом синдроме, сахарном диабете, болезни почек, обструктивных заболеваниях бронхов, онкологических заболеваниях. Дальнейшее изучение проблемы коморбидности позволит конкретизировать назначение лекарственных средств пациентам с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующей патологией с общими патогенетическими механизмами и сократить число применяемых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: ангиотензин II, блокаторы рецепторов ангиотензина, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет.

Для цитирования: Кириченко А.А. Сартаны и проблема коморбидности // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 110–114.

ABSTRACT

Sartans and the problem of comorbidity
Kirichenko A.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Comorbidity is the presence of two and/or more pathogenetically interrelated diseases in one patient. It occurs frequently, especially in elderly and old patients. Comorbidity increases the severity of the condition, worsens the prognosis and complicates the treatment. In the choice of antihypertensive drug, it is important not only to reach the target value of arterial pressure, but also to effect the mechanisms of development and the symptoms of concomitant diseases. Angiotensin II receptor blockers are involved in modulating the effect of angiotensin on cell growth, proliferation, inflammatory responses and oxidative stress. The studies of angiotensin receptor blockers have shown their multiple effects and the possibility of additional positive effects in chronic heart failure, myocardial hypertrophy of the left ventricle of the heart, heart rhythm disorders (atrial fibrillation), metabolic syndrome, diabetes mellitus, kidney disease, obstructive bronchial diseases, oncological diseases. Further study of the problem of comorbidity will allow to specify the prescription of medicines to patients with various cardiovascular diseases and concomitant pathology with common pathogenetic mechanisms and to reduce the number of the drugs used in therapy.

Key words: angiotensin II, angiotensin receptor blockers, comorbidity, cardiovascular diseases, hypertension, chronic heart failure, diabetes mellitus.

For citation: Kirichenko A.A. Sartans and the problem of comorbidity // RMJ. 2018. № 1(II). P. 110–114.

ВВЕДЕНИЕ

Важная роль ангиотензина II (АТII) в развитии сердечно-сосудистой патологии хорошо известна. АТII оказывает свое действие через белки на поверхности клеток, которые называются ангиотензиновыми рецепторами (АТ-рецепторами), существует несколько их типов. Первый тип АТ1-рецепторов участвует в реализации наибольшего числа установленных физиологических и патофизиологических функций ангиотензина II. У взрослых они экспрессируются в основном в клетках сердца, сосудов, надпочечников, почек, репродуктивных органов. Их активация сопровождается развитием таких неблагоприятных эффектов, как артериальная вазоконстрикция, гипертрофия кардиомиоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазия интимы, повышение гидравлического давления в по-

чечных клубочках, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секреция альдостерона корой надпочечников, секреция вазопрессина и эндотелина-1, активация симпато-адреналовой системы [1].

Вполне логичным явилось появление препаратов, блокирующих эти рецепторы. В наибольшей мере блокирующая способность выражена у кандесартана — препарата Гипосарт («Польфарма» АО, Польша). Кандесартан прочно связывается с АТ1-рецепторами. Даже избыточное количество АТII не может его вытеснить из связи с АТ1-рецепторами [2, 3]. Такой тип связи с рецептором получил название необратимой блокады АТ1-рецепторов. Благодаря длительному действию препарата после прекращения терапии за счет необратимой блокады АТ1-рецепторов не возникает синдрома отмены.

Антагонистическое действие в отношении АТ1-рецепторов приводит к увеличению концентрации ренина и АП II, снижению уровня альдостерона в плазме крови. Вследствие увеличения в крови концентрации не связанного с АТ1-рецепторами АП II проявляется его стимулирующее действие на АТ2-рецепторы. Второй тип АТ2-рецепторов, несмотря на низкий уровень экспрессии во взрослом организме, может выступать в качестве посредника в процессе вазодилатации, а также оказывать антипролиферативный и антиапоптотический эффекты в гладких мышцах сосудов, угнетать рост кардиомиоцитов. В почках, как предполагается, активация АТ2 влияет на реабсорбцию натрия в проксимальных извитых канальцах. Сердечно-сосудистые эффекты, опосредованные АТ2-рецепторами, проявляются вазодилатацией, обусловленной повышением высвобождения оксида азота и простаглицина, натрийуретическим действием, ингибированием клеточного роста, торможением активности коллагеназы и пролиферации эндотелиоцитов, фибробластов. Количество АТ2-рецепторов увеличивается при повреждении тканей (инфаркте миокарда, сердечной недостаточности).

Таким образом, потенцируется действие блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) за счет прямого влияния на АТ1-рецепторы и снижения активности АП II, а также положительных эффектов за счет усиления действия АТ2-рецепторов. Действуя на уровне рецепторов, препараты класса БРА блокируют эффекты АП II независимо от того, образован он системно (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)) или местно (в тканях) через альтернативные, независимые от ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) пути, не вызывая при этом синдрома «ускользания», свойственного ингибиторам АПФ [4].

Блокаторы АТ1-рецепторов, значительно ослабляющие неблагоприятное действие АП II, быстро завоевали место в группе из 5 основных классов антигипертензивных средств (диуретики, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, БРА), приводящих к сопоставимому снижению артериального давления (АД) и оказывающих сходное влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений [5].

Участие в развитии разнообразных патологических процессов может иметь важное значение в развитии коморбидности — сосуществования двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных: артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца, АГ и сахарного диабета (СД), АГ и нарушений ритма сердца, АГ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и т. д. Коморбидность отягощает течение основного заболевания. Возникают трудности в выборе лекарственных препаратов для лечения нескольких заболеваний у одного пациента. Особенно это актуально у пожилых пациентов, т. к. с возрастом происходит накопление болезней. Применение лекарственного средства, влияющего на механизмы развития нескольких заболеваний, может способствовать решению этой проблемы.

Экспериментальные и клинические исследования при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) продемонстрировали эффективное влияние сартанов на синдромы нескольких заболеваний в случаях коморбидности.

Опыт применения кандесартана при лечении хронической сердечной недостаточности

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) — перспективная область клинического приме-

нения блокаторов АТ1-рецепторов. Место кандесартана в современной терапии ХСН было определено в ходе 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выполненных в рамках крупной научно-исследовательской программы CHARM (Candesartan cilexetil in HeArt failure Reduction in Mortality and morbidity) [6–9]. В программу был включен 7601 пациент, средняя продолжительность наблюдения составила около 3 лет. Программа CHARM состояла из следующих независимых исследований:

- CHARM-Added — 2548 больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 40%), получающих ингибиторы АПФ в адекватной дозе;
- CHARM-Alternative — 2048 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ > 40%), не переносящих ингибиторы АПФ;
- CHARM-Preserved — 3023 больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ > 40%).

Под влиянием кандесартана смертность больных с ХСН достоверно снизилась — в среднем на 10%. Особенно значительным было снижение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин среди больных с систолической дисфункцией ЛЖ (снижение на 12 и 16% соответственно). Но кандесартан оказался полезным и при лечении ХСН у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ > 40%).

Влияние сартанов на гипертрофию миокарда, фиброз, нарушения ритма сердца

В лечении пациентов с АГ важно не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишеней, что является самостоятельной целью терапии. Кандесартан при длительном применении вызывает обратное развитие гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ), что сопровождается улучшением диастолической функции [10, 11].

В многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании SATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками ГЛЖ нормализация массы миокарда ЛЖ была отмечена у большего количества пациентов в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (36,3 и 28,6% соответственно) [11]. А при сравнении эффективности кандесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у пациентов с АГ в проспективном многоцентровом исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) показано, что у пациентов с исходной ГЛЖ кандесартан приводил к достоверно более выраженному по сравнению с амлодипином уменьшению массы миокарда ЛЖ [12].

Профилактика нарушений ритма и ХСН у больных является важной задачей, решение которой у конкретного больного приводит к снижению риска внезапной смерти и улучшению качества жизни. Решением этой задачи является адекватная терапия подобных больных с учетом патофизиологии заболевания и возникающих осложнений.

Как известно, ключевым моментом развития ХСН является активация РААС. АП II является центральным звеном РААС и рассматривается в качестве одного из основных факторов развития таких патологических состояний, как ГЛЖ, фиброз интимы, структурных изменений миокарда, почек, прогрессирования СН [13].

Одним из выявленных плейотропных эффектов БРА II является его антиаритмический эффект. Так, по результатам исследования Ю.Г. Шварца и соавт. [14], 3-месячный курс лечения БРА II лозартаном больных АГ в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) привел к уменьшению частоты пароксизмов ФП в среднем на 50%.

В исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) на фоне приема кандесартана у пациентов с ХСН как со сниженной, так и с сохраненной систолической функцией ЛЖ продемонстрировано уменьшение частоты развития ФП [15].

Подавление активности РААС у больных с пароксизмальной формой ФП на фоне АГ и ХСН сопровождалось достоверно выраженным увеличением ФВ ЛЖ, уменьшением размера левого предсердия и достоверным снижением плазменного уровня NT-proBNP. При оценке антиаритмической эффективности препаратов, блокирующих РААС, выявлено достоверное уменьшение частоты пароксизмов ФП, количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, при этом определено достоверное превосходство кандесартана над эналаприлом [16].

ПРИМЕНЕНИЕ САРТАНОВ ПРИ НЕФРОПАТИЯХ

Важность воздействия на уровень АП II при проведении нефропротекции показана в ходе клинического исследования RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-Insulin dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan), в котором участвовали 1513 пациентов с АГ, СД 2 типа, протеинурией и повышенным уровнем креатинина [17]. Лечение БРА лозартаном в этом исследовании способствовало достоверному уменьшению вероятности удвоения уровня креатинина в крови на 25%, снижению протеинурии — на 40% от исходного уровня и риска развития хронической почечной недостаточности — на 28%.

Выраженное нефропротективное действие было показано и у других сартанов. Неблагоприятное прогностическое значение вторичной АГ у пациентов с хроническим гломерулонефритом и другими недиабетическими нефропатиями было убедительно показано в ряде многоцентровых исследований. При сравнительном анализе антипротеинурического действия БРА II кандесартана и лозартана [18] продемонстрировано эффективное уменьшение протеинурии на фоне 12-недельного приема кандесартана, тогда как эффект лозартана был менее выражен, что послужило основанием для предположения о разной степени нефропротективной эффективности даже у представителей одного класса препаратов [19].

Суммируя результаты исследований, можно заключить, что БРА II наряду с выраженной антигипертензивной способностью эффективно обеспечивают нефропротекцию как у больных с эссенциальной гипертензией, так и при вторичных формах АГ почечного генеза, а также у больных с диабетической нефропатией. Полученные данные свидетельствуют о том, что сартаны обладают выраженным нефропротективным действием, которое реализуется не только за счет адекватного снижения системного АД, но и благодаря блокаде неблагоприятных эффектов АП II на уровне внутрипочечных АТ1-рецепторов [17, 20–23].

Антигипертензивная и нефропротективная эффективность кандесартана делает перспективным его применение не только у больных АГ, препятствуя прогрессированию

поражения почек. При хроническом заболевании почек IV–V стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации — < 30 мл/мин/1,73 м²) кандесартан обладал способностью уменьшать протеинурию и тормозить ухудшение фильтрационной функции почек. Результаты исследования SMART показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающего максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающейся сравнительно безопасной [24].

САРТАНЫ И ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИЯ

Результаты некоторых исследований указывают на то, что существует возможность предотвращения инсульта, не зависящая от непосредственного снижения АД. Метаанализ 26 проспективных рандомизированных исследований, включавших более 200 тыс. пациентов без симптомов СН (у 7000 из которых зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения), позволил сделать вывод о том, что препараты, потенциально снижающие уровень АП II (бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ) на 17%, повышают риск развития инсульта по сравнению с антигипертензивными препаратами, повышающими уровень циркулирующего АП II (тиазидные диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция и БРА) [25, 26].

Полученные результаты можно объяснить гипотезой о том, что при повышении уровня АП II вследствие приема БРА он взаимодействует с незаблокированными АТ2-рецепторами, тем самым улучшая коллатеральный кровоток в головном мозге и повышая устойчивость нейронов к гипоксии и аноксии. Экспериментальные данные, полученные на биологических моделях, свидетельствуют о том, что внутривенное введение кандесартана после ишемического инсульта снижает риск развития постинсультных осложнений и повторного инсульта, улучшает моторные функции [27].

В исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), проведенном в 527 центрах в 15 странах, оценивалась эффективность терапии кандесартаном и обычного терапевтического подхода при мягкой и умеренной АГ у пожилых пациентов. Важной характеристикой действия антигипертензивных препаратов у пожилых является возможность развития нежелательного эффекта ортостатической гипотонии, к которой склонны пациенты этой возрастной группы. Результаты этого исследования показали, что применение кандесартана у пожилых пациентов с АГ не сопровождается ортостатической гипотензией и сочетается с меньшим риском развития фатального и нефатального инсульта по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Кандесартан снижал риск нефатального инсульта на 27,8% и общее количество инсультов на 23,6%. Число новых случаев развития деменции было очень низким для изучаемой возрастной группы, также кандесартан обеспечивал более медленные темпы снижения когнитивной функции [5, 28].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И БРА

Метаболические эффекты БРА II были выявлены в нескольких клинических исследованиях, где показано их регуляторное влияние на углеводный и жировой обмен. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) [29] показано, что число новых случаев



СД в группе больных, принимавших лозартан, было на 25% меньше, чем в группе бета-блокатора атенолола. Улучшение чувствительности к инсулину у пациентов с ожирением и АГ на фоне приема кандесартана продемонстрировано в исследовании CROSS (Candesartan Role on Obesity and on Sympathetic System) [30].

Уменьшение заболеваемости СД у пациентов, получающих кандесартан в качестве антигипертензивного средства или в комплексной терапии СН, было показано в исследовании CHARM [31]. В проспективном многоцентровом рандомизированном открытом с параллельными группами исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) количество новых случаев СД было достоверно меньшим среди пациентов, принимавших кандесартан [12].

Накопленные данные о локальной РААС глаза, активация которой считается ответственной за повышение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста — селективного ангиогенного фактора, влияющего также на проницаемость сосудов и принимающего участие в патогенезе диабетической ретинопатии, послужили основанием для разработки программы клинических исследований DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials). Предполагалось, что ингибирование АП II может приводить к снижению концентрации эндотелиального сосудистого фактора роста и таким образом благоприятно влиять на развитие или прогрессирование ретинопатии. Согласно результатам исследования, риск прогрессирования ретинопатии снижился (на 13%) у пациентов с СД 2-го типа, принимавших кандесартан, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Регресс во время активного лечения повышался на 34% ($p=0,009$). Таким образом, терапия кандесартаном приводит к улучшению состояния у пациентов с СД 2-го типа с мягкой или умеренной ретинопатией [32, 33].

САРТАНЫ И ХРОНИЧЕСКИЕ БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ХОБЛ является распространенным заболеванием, тесно связанным с курением. Выбор антигипертензивного препарата у этой категории пациентов может вызывать трудности, поскольку помимо влияния на механизмы АГ лекарственное средство не должно усиливать нарушения бронхиальной проходимости, вазоконстрикцию в малом круге кровообращения, усиливать кашель, вступать в антагонистические отношения с бронходилататорами. БРА изначально постулировались как препараты резерва для применения у больных, не переносящих ингибиторы АПФ, например, при усилении кашля у пациентов с АГ и патологией легких.

Воспалительные изменения, вызванные сигаретным дымом, могут сохраняться годами, несмотря на прекращение курения. Под воздействием медиаторов воспаления изменяется архитектура легких, стенок бронхов, появляются нарушения мукоцилиарного клиренса, усугубляющие течение заболевания [34]. Патологические изменения, ассоциированные с курением, характеризуются альвеолярным повреждением с эмфиземой, гиперплазией эпителия воздушных путей с фиброзом, апоптозом альвеолярных клеток, обусловленным повышением трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β), который контролирует пролиферацию, дифференцировку и другие функции в большинстве клеток. TGF- β также усиливает синтез

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее // Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension // A.J.C. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников



акрихин

Люди заботятся о Людах

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

белков внеклеточного матрикса соединительной ткани, активирует нейтрофилы, способствует ангиогенезу и новообразованию соединительной ткани. Морфологическая перестройка бронхиальной стенки приводит к необратимой обструкции дыхательных путей. При системном применении в условиях эксперимента специфических нейтрализующих антител к TGF- β нормализуется апоптоз альвеолярных клеток, просходит улучшение структуры легких и механики дыхания. Было показано, что лозартан является антагонистом сигналов TGF- β , уменьшает показатели окислительного стресса, воспаление, активность металлопротеиназ и ремоделирование эластина. Эти данные подтверждают гипотезу, что ингибирование сигналов TGF- β через блокаду AT-рецепторов может ослабить индуцированное курением повреждение легких [35].

Величина легочной гипертензии коррелирует с выраженностью системной воспалительной реакции и уровнем С-реактивного белка [36]. Представители класса БРА относятся к препаратам выбора для пациентов с АГ и ХОБЛ, поскольку они увеличивают продукцию оксида азота, улучшают функцию эндотелия [37] и снижают давление в легочной артерии [38].

Эти данные позволяют надеяться на улучшение прогноза в случае систематического применения БРА у людей с хронической бронхолегочной патологией.

САРТАНЫ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Экспериментальные исследования на животных и клинические исследования в гетерогенных популяциях пациентов с различными видами онкологических заболеваний и режимами терапии позволили предположить потенциальную пользу раннего назначения ингибиторов АПФ и β -блокаторов для профилактики развития дисфункции ЛЖ, вызванной антрациклином, применяемым при химиотерапии [39–46]. В связи с имеющимися данными о положительной роли блокады РААС и β -адренорецепторов было выполнено исследование PRADA (Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy) [47]. Целью исследования явилась проверка гипотезы о том, что сопутствующая терапия БРА кандесартаном или β -блокатором метопрололом будет уменьшать снижение ФВ ЛЖ, связанное с режимами адъювантной терапии, включающими антрациклин с трастузумабом и лучевой терапией или без них, при ранних стадиях рака молочной железы. Исследование PRADA представляло собой рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование, в которое были включены женщины после оперативного лечения рака молочной железы и которым планировалось начало адъювантной химиотерапии, без серьезных сопутствующих заболеваний, предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний и показаний или противопоказаний к применению исследуемых препаратов. Было включено 130 женщин, которым планировалось проведение адъювантной противоопухолевой терапии. Пациентки были разделены на 4 группы приема кандесартана и метопролола, кандесартана и плацебо, метопролола и плацебо и только плацебо. Помимо общеклинического обследования были выполнены эхокардиография (Эхо-КГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, где оценивалось изменение ФВ ЛЖ. В результате было показано, что общее снижение ФВ ЛЖ составило 2,6% (95% доверительный интервал (ДИ), 1,5, 3,8) в группе плацебо и 0,8% (95% ДИ –0,4, 1,9) в группе кандесартана

при анализе всей рандомизированной популяции ($p=0,026$). Влияние метопролола на общее снижение ФВ ЛЖ не наблюдалось. При рассмотрении 4 групп рандомизации отдельно с использованием группы плацебо – плацебо в качестве контроля снижение ФВ ЛЖ было значительно меньше в группе кандесартан – плацебо, чем в группе плацебо – плацебо [–0,9 (95% ДИ –2,3, 0,4); $p=0,025$], но незначимо меньше в группе кандесартан – метопролол, чем в группе плацебо – плацебо [–0,6 (95% ДИ –2,1, 0,8); $p=0,075$]. Значимых различий не наблюдалось между группой плацебо – плацебо и метопролол – плацебо [–2,5 (95% ДИ –3,9, –1,1); $p=0,71$]. Таким образом, у пациенток с ранней стадией рака молочной железы современные режимы адъювантной терапии, включающие антрациклин, связаны с количественно небольшим снижением систолической функции ЛЖ, а совместное применение кандесартана существенно уменьшает снижение ФВ ЛЖ, которое развивается при адъювантной терапии. Метопролол не продемонстрировал положительного эффекта на ФВ ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидность встречается часто, особенно у больных в пожилом и старческом возрасте. Она увеличивает тяжесть состояния, ухудшает прогноз, усложняет лечение. Важным в выборе антигипертензивного препарата является не только достижение целевого уровня АД, но и его влияние на механизмы развития и симптомы сопутствующих заболеваний. Знание механизмов возникновения патологических процессов в организме, роли медиаторов расширяет представление о возможном лечебном эффекте известных препаратов в разных клинических ситуациях. Углубление знаний об участии основного звена формирования АГ – РААС в исследованиях, выполненных с участием БРА, показало их многогранность и возможность дополнительного положительного действия при различных патологических состояниях. Представитель класса БРА кандесартан (Гипосарт) продемонстрировал свою эффективность в различных клинических ситуациях. Очевидно, что дальнейшее изучение проблемы коморбидности позволит конкретизировать назначение лекарственных средств пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующей патологией, улучшить течение заболеваний с общими патогенетическими механизмами и сократить число принимаемых препаратов.

Литература

1. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общ. ред. А.Г. Гилмана. Т. 2 / пер. с англ. М.: Практика, 2006. С. 336 [Klinicheskaia farmakologija po Gudmanu i Gilmanu / pod obshh. red. A.G. Gilmana. T. 2 / per. s angl. M.: Praktika, 2006. S. 336 (in Russian)].
2. Inada Y., Ojima M., Kanagawa R. et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil — possible mechanisms of long-term antihypertensive action // J. Hum. Hypertens. 1999. Vol. 13 (Suppl. 1). P. 75–80.
3. McClellan K.J., Goa K.L. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension // Drugs. 1998. Vol. 56. P. 847–869.
4. Sica D.A., Gehr T.W., Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan // Clin. Pharmacokinet. 2005. Vol. 44. P. 797–814.
5. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31(7). P. 1281–1357.
6. Pfeffer M.F., Swedberg K., Granger C.B. et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: CHARM-overall program // Lancet. 2003. Vol. 362. P. 759–766.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>