

# Candesartan: ползи от приложението му при хипертония и сърдечна недостатъчност

Д-р Борислав Георгиев, г-р Атанас Генов, г-р Елена Костова  
Национална кардиологична болница

Артериалната хипертония и хроничната сърдечна недостатъчност (СН) са заболявания, свързани със значителна заболеваемост и смъртност и с големи финансови разходи.

СН е прогресивно заболяване, започващо с миокардно увреждане (левокамерна дисфункция и понижение на фракцията на изтласкване), последвано от процеси на ремоделиране (дилатация и/или хипертрофия на лявата камера) и развитие на специфична симптоматика (диспнея, умора и задръжка на течности).<sup>1-3</sup> Прогнозата за пациентите със СН обикновено е лоша – в 4-годишен срок от поставянето на диагнозата преживяемостта възлиза на 50%, а около половината от пациентите с тежка СН умират през първата година.<sup>2</sup>

Хипертонията играе важна роля в развитието на коронарната болест на сърцето (ИБС), СН, мозъчно-съдовата болест и бъбречната недостатъчност, и адекватната и навременна терапия може съществено да редуцира риска от инсулт и миокарден инфаркт.<sup>4, 5</sup> Хипертонията често се съпровожда от други рискови фактори (напр. диабет, хиперлипидемия, тютюнопушене, протеинурия и др.), което е свързано с повишение на сърдечно-съдовия риск.

В терапията на пациентите със СН<sup>1-3</sup> и хипертония<sup>4-8</sup> се използват тиазидни диуретици, АСЕ-инхибитори, бета-блокери, калциеви антагонисти и ангиотензин II-рецепторни антагонисти (АРБ). Съществуват различни терапевтични алгоритми за терапията на специфичните състояния. Отделните класове медикаменти проявяват различни протективни ефекти по отношение на таргетните органи. Така например при пациентите с висок риск за развитие на диабет особено изразен протективен ефект имат блокерите на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС).<sup>11</sup> Обратно, бета-блокерите и тиазидните диуретици имат диабетогенен ефект.<sup>9, 10, 12</sup>

Candesartan е блокер на рецепторите за ангиотензин II тип 1 (АРБ или сартан) за еднократен дневен прием под формата на candesartan cilexetil.<sup>13</sup> Индикации за употребата му в Европа и Америка са артериална хипертония и сърдечна недостатъчност с нарушена левокамерна функция (левокамерна фракция на изтласкване <40%).<sup>14-16</sup>

## Епидемиология и икономическа цена Хронична сърдечна недостатъчност

СН е болест на възрастната популация: около 80% от пациентите, хоспитализирани поради СН, са на възраст над 65 години. Освен че е основна причина за заболеваемост и смъртност, СН има много висока обществена цена. Така например в САЩ общата директна и индиректна цена на СН е оценена на 27.9 милиарда долара годишно (2005 г), заболяването е причина за 6.5 милиона болнични дни и над 15 милиона амбулаторни прегледи за година.<sup>1</sup> В европейските и другите индустриализирани страни цената на СН възлиза на 1-2% от общата сума за здравно осигуряване, като 60-75% от цената на СН се пада на разходите по хоспитализацията.<sup>17</sup>

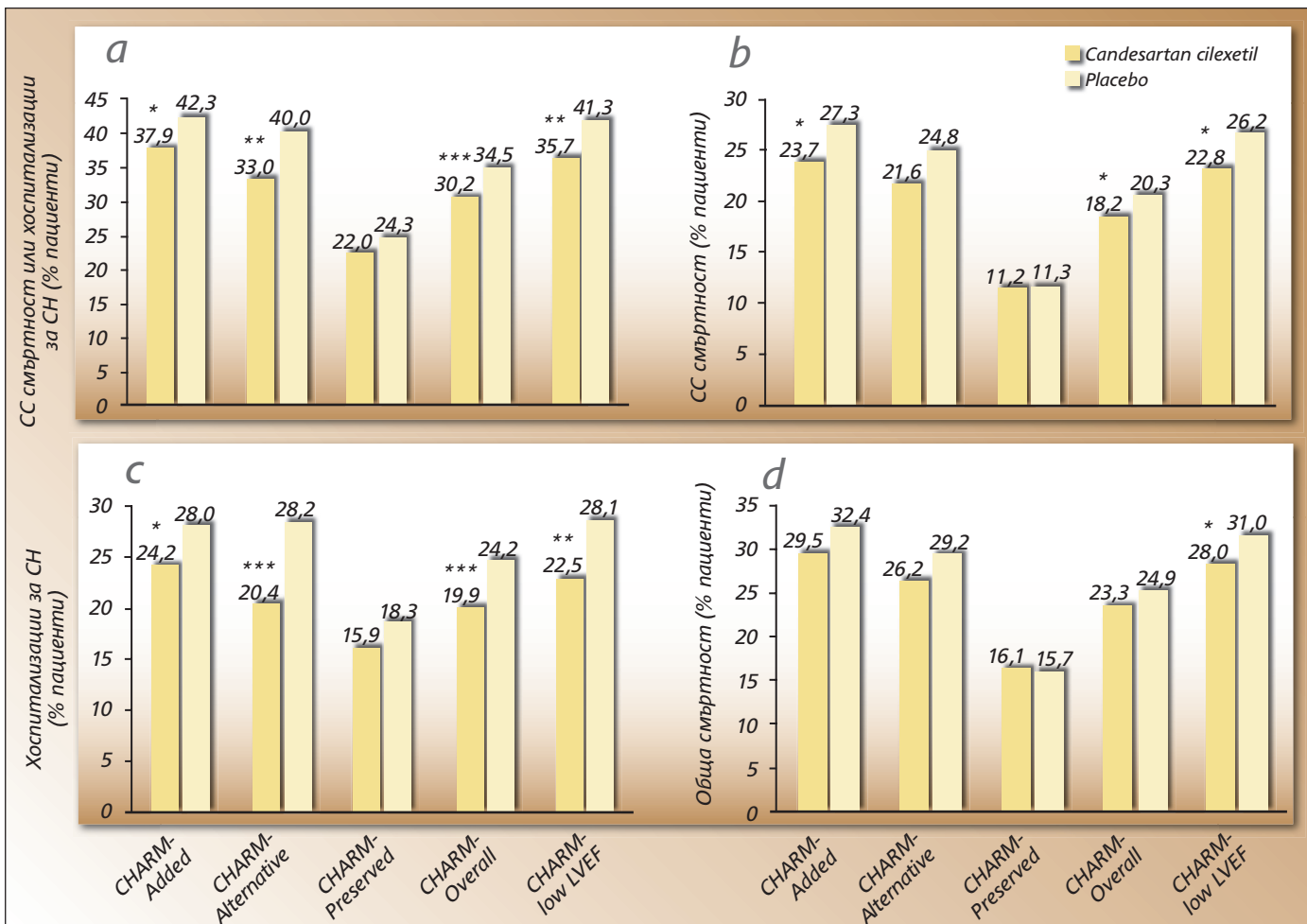
## Хипертония

Хипертонията засяга около 1/3 от възрастните в САЩ<sup>18</sup> и Великобритания<sup>19</sup> (предполага се че над 2 милиона са хипертониците в България) и е причина за преждевременната смърт на повече от 7 милиона души годишно в световен мащаб.<sup>4</sup> Общата цена на хипертонията за 2006 г. в САЩ е оценена за 63.5 милиарда долара.<sup>18</sup> Цената за антихипертензивните медикаменти възлиза на около 50% от директните разходи и на почти 40% от индиректните разходи, свързани с хипертонията.

Следователно една по-сигурна терапия, намаляваща усложненията на хипертонията и забавяща еволюцията до сърдечна недостатъчност, би имала значими ползи за населението и за здравната система. Основните насоки в изследването на Candesartan (Atacand) в световен мащаб са насочени към оценката на неговите ефекти върху еволюцията на СН от артериалната хипертония.

## Клиничен профил на Candesartan Cilexetil (Atacand)

Клиничната програма CHARM (Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) оцени ефективността на candesartan cilexetil по отношение на заболеваемостта и смъртността при пациенти със СН, а проучванията SCOPE и ALPINE – при пациенти с хипертония.



Фиг. 1. Ефикасност на candesartan в програмата CHARM

### Терапевтична ефективност на candesartan cilexetil при пациенти с артериална хипертензия

Проучването SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)

Цел на обширното, мултинационално проучване SCOPE е да оцени ефективността на candesartan cilexetil по отношение на честотата на сърдечно-съдовите инциденти, понижението на когнитивните функции и деменцията при възрастни пациенти (70-89 години) с лека до умерена хипертензия (160-179/90-99 mmHg).<sup>20</sup> Популацията на проучването включва общо 4937 пациенти, от които 2477 са рандомизирани към терапия с candesartan cilexetil, 8-16 mg дневно (дозата се титрира до достигане на адекватен отговор) и 2460 – към плацебо. След 3-месечен терапевтичен период е позволено добавянето на допълнителни медикаменти по решение на лекуващия лекар, най-често диуретик, бета-блокатор и/или калциев антагонист.

Основните резултати за сърдечно-съдовата смъртност от проучването SCOPE<sup>20</sup> и резултатите от последващия post hoc анализ, изключващ пациентите на допълнителна терапия след рандомизацията (49% в групата на candesartan и 66% в групата на плацебо),<sup>21</sup> доказват статистически значима разлика в полза на candesartan по отношение редукция на сърдечно-съдова смъртност и смъртност по всички

причини. Въпреки че разликата между двете терапевтични групи по отношение на първичния композитен критерий (сърдечно-съдова смърт, не-фатален инфаркт и инсулт) е незначителна, терапията с candesartan cilexetil е асоциирана със статистически значимата редукция на нефаталния инсулт с 27.8% ( $p=0.04$ ).<sup>20</sup> Средното понижение на артериалното налягане в групата на терапия с candesartan cilexetil е 21.7/10.8 mmHg в сравнение с 18.5/9.2 mmHg в плацебо-групата. Средните разлики за систолното и диастолното артериално налягане (след ажустирание по отношение на страна и изходни стойности) са статистически значими ( $p<0.001$ ).

Когнитивните функции са оценени с помощта на теста Mini-Mental State Examination. Когнитивните функции са се понижили слабо в двете групи, без значимата разлика по отношение на пациентите, развили деменция или значимото понижение на когнитивните функции.<sup>20</sup>

Проучването ALPINE (Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden Efficacy evaluation)

Проучването ALPINE сравни дългосрочните метаболитни и антихипертензивни ефекти на candesartan cilexetil, в монотерапия и в комбинация с felodipine, с ефектите на hydrochlorothiazide, в монотерапия или в комбинация с atenolol, при пациенти с наскоро диагностицирана лека до умерена хиперто-

ния (140-179/90-104 mmHg). От общо 392 пациенти 196 са рандомизирани към двойно-сляпа терапия с candesartan cilexetil, 16 mg дневно, и 196 – на терапия с hydrochlorothiazide, 25 mg дневно, за период от 1 година. За достигане на таргетните нива на артериалното налягане при 71% от пациентите е било необходимо добавяне на felodipine с удължено освобождаване, 2.5-5 mg дневно, към терапията с candesartan cilexetil, и при 84% от пациентите на терапия с hydrochlorothiazide – atenolol, 50-100 mg.

Понижението на артериалното налягане е сходно в двете терапевтични групи в края на 1-годишния терапевтичен период (21/13 mmHg в групата на candesartan cilexetil и 23/13 mmHg в групата на hydrochlorothiazide; разликата не е статистически сигнификантна).<sup>22</sup> Статистически сигнификантни промени в полза на терапията с candesartan cilexetil са установени по отношение на нивата на серумния инсулин на гладно (-0.3 vs. +1.35 mIU/L;  $p=0.003$ ), серумната глюкоза на гладно (-0.06 vs. +0.13 mIU/L;  $p<0.001$ ), HDL-холестерола (-0.02 vs. -0.07 mmol/L;  $p=0.003$ ), отношението LDL-/HDL-холестерол (-0.10 vs. +0.11 mmol/L;  $p=0.004$ ) и серумните триглицериди (+0.05 vs. +0.04 mmol/L;  $p<0.001$ ). Освен това, в групата на candesartan cilexetil са установени 8 пъти по-малко случаи на нововъзникнал диабет ( $p=0.003$ ) и 3.5 пъти по-малко случаи на метаболитен синдром ( $p=0.007$ ).

#### **Терапевтична ефективност на candesartan cilexetil при СН**

Клиничната програма CHARM включва три обширни, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, многонационални проучвания, изследващи терапевтичната ефективност на candesartan cilexetil (титриран до прицелна доза 32 mg, еднократно дневно) при три диференцирани популации пациенти с СН II-IV клас по NYHA. Проучването CHARM-Added включва пациенти с левокамерна фракция на изтласкване  $\leq 40\%$  на терапия с ACE-инхибитор и, следователно, оценява ефективността на комбинираната терапия ACE-инхибитор + candesartan cilexetil.<sup>23</sup> Критерий за включването е хоспитализация по сърдечна причина в предходните 6 месеца. Проучването CHARM-Alternative включва пациенти с левокамерна фракция на изтласкване  $\leq 40\%$ , не приемащи ACE-инхибитор поради непоносимост.<sup>38</sup> Проучването CHARM-Preserved включва пациенти с фракция на изтласкване  $>40\%$ ; терапията с ACE-инхибитори е позволена в това проучване и е използвана от 20% от пациентите. Пациентите в трите проучвания също са на стандартна терапия за СН, включваща бета-блокери, диуретици, дигоксин и спиронолактон. Основен критерий на всички проучвания е комбинираната честота на сърдечно-съдовата смъртност и хоспитализации по повод на влошаваща се СН.

Освен в отделните проучвания, оценката на ефективността на candesartan cilexetil е направена и в общото проучване – CHARM-Overall, включващо всички 7599 от трите проучвания.<sup>24</sup>

Първичен критерий на CHARM-Overall е общата смъртност.

Основните резултати от клиничната програма са представени на фиг. 1.<sup>23-27</sup> Смъртността и честотата на хоспитализациите са сигнификантно по-ниски при пациентите на терапия с candesartan cilexetil в сравнение с плацебо в проучванията CHARM-Added<sup>23</sup> и CHARM-Alternative.<sup>25</sup> Сърдечно-съдовата смъртност е сигнификантно понижена в групата на candesartan cilexetil в проучването CHARM-Added, а честотата на хоспитализациите – в CHARM-Added и CHARM-Alternative. И смъртността, и честотата на хоспитализациите се понижават в общото проучване CHARM-Overall.<sup>24</sup>

#### **Профил на поносимост**

В общия анализ на програмата CHARM се установява, че честотата на прекъсване на терапията поради нежелани ефекти и отклонения в лабораторните показатели е 21% в групата на терапия с candesartan cilexetil в сравнение с 16.7% в групата на плацебо ( $p<0.0001$ ).<sup>40</sup> Най-честите странични ефекти, наложили прекъсване на лечението, са повишение на серумното ниво на креатинина (6.2% vs. 3.0%;  $p<0.0001$ ), хипотония (3.5% vs. 1.7%;  $p<0.0001$ ) и хиперкалиемия (2.2% vs. 0.6%;  $p<0.0001$ ).

Според очакванията, най-висока честота на прекъсване на терапията е установена в проучването CHARM-Added, в което е използвана комбинирана терапия candesartan cilexetil + ACE-инхибитор.<sup>23</sup> В това проучване 24% от пациентите, приемащи candesartan cilexetil, преустановиха лечението си в сравнение с 18.3% от пациентите на плацебо ( $p=0.0003$ ). И тук най-честите нежелани ефекти са повишение на серумното ниво на креатинина (7.8% vs. 4.1%;  $p=0.0001$ ), хипотония (4.5% vs. 3.1%; без сигнификантност) и хиперкалиемия (3.4% vs. 0.7%;  $p<0.0001$ ).

В CHARM-Alternative честотата на отказа от терапията поради странични ефекти не се различава сигнификантно в двете терапевтични групи (25.1% vs. 19.3%).<sup>25</sup> Част от пациентите са прекъснали терапията си с candesartan cilexetil поради същите причини, поради които са прекъснали и предходната терапия с ACE-инхибитор. Така например, 31 от 134 пациенти (23.1%), които не могат да приемат ACE-инхибитори поради бъбречна дисфункция, са прекъснали терапията си с candesartan cilexetil поради повишение на нивото на креатинина. Само двама от 704 пациенти, прекъснали терапията с ACE-инхибитор поради кашлица, се преустановили лечението си с candesartan cilexetil по същата причина.

Резултатите от клиничните проучвания потвърждават добрата поносимост на candesartan cilexetil при пациентите с хипертония.<sup>13</sup> В проучването SCOPE най-чести странични ефекти от терапията с candesartan cilexetil в сравнение с плацебо са световъртеж (20.9% vs. 20.0%), нараняване/травма (18.4% vs. 18.4%), болка в гърба (19.2 vs. 17.1%) и бронхит (15.9% vs. 16.0%).



В общ анализ на данните за поносимостта на терапията с candesartan cilexetil (2-16 mg дневно, n=1388) от клинични проучвания II и III фаза при пациенти с хипертония е установено, че поносимостта на candesartan cilexetil е съпоставима с тази на плацебо. Най-чести нежелани ефекти са главоболието, инфекциите не горните дихателни пътища, болката в гърба, световъртежа и гаденето.<sup>28</sup> Болката в гърба е единственият страничен ефект, чиято честота е сигнификантно по-висока в групата на терапия с candesartan cilexetil (3.2 vs. 0.9% за плацебо).

Честотата на кашлицата при 154 пациенти с хипертония с анамнеза за изява на този страничен ефект при предходна терапия с ACE-инхибитор, в 8-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано проучване, е 68.2% в групата на enalapril, 10 mg дневно, 35.5% в групата на candesartan cilexetil, 8 mg дневно, и 26.9% в групата на плацебо.<sup>29</sup> Разликата в честотата на кашлицата в групата на enalapril и candesartan cilexetil е статистически сигнификантна ( $p < 0.001$ ), а между групите на candesartan cilexetil и плацебо сигнификантност не се установява.

#### **Фармако-икономически анализ на ефективността на candesartan cilexetil** **Хронична сърдечна недостатъчност**

Детайлен фармако-икономически анализ на резултатите от проучването CHARM е проведен от McMurray et al.<sup>30</sup> Въз основа на изходните данни и крайните резултати, изследователите извършват анализ цена/ефективност за всяко от съставните проучвания CHARM-Added, CHARM-Alternative и CHARM-Preserved и за общата програма CHARM-Overall, а така също и за проучванията при пациенти с понижена фракция на изтласкване - CHARM-Added и CHARM-Alternative.

Подробни данни са набрани за хоспитализациите поради сърдечно-съдови причини (вид манипулация, брой дни на хоспитализация за всеки отделен пациент).<sup>30</sup> Тъй като по-малко данни са набрани за хоспитализациите по други причини (само продължителност на болничния престой), приема се, че 10% от времето се пада на интензивната терапия и 90% - на общи грижи. Получена е информация за сърдечно-съдовите и хирургичните процедури, но не-сърдечно-съдовите процедури не са отбелязани, като се приема, че те са сходни в групите на candesartan cilexetil и плацебо. Поради тази причина в анализа са включени само данните за сърдечно-съдовата медицина.

Оценката на цената включва цената на болничния престой, на медикацията и на сърдечно-съдовите процедури.<sup>30</sup> За оценка на цената на болничния престой са използвани два подхода – цена според диагнозата и дневна цена. Оценката на медикаментозната терапия е извършена според стандартните ценоразписи в съответните страни, като са използвани цените на генеричните медикаменти, където е било възможно. Цената на candesartan cilexetil включва цената на закупуване, възнаграждението на

лекаря за назначаването на медикаментозната терапия и 4 допълнителни прегледа и цената за 4 лабораторни изследвания на кръвта за степенно титриране на гозата.

Разликата между групите на candesartan cilexetil и плацебо не достига статистическа сигнификантност в общата група хоспитализирани (62.4% vs. 63.8%;  $p=0.20$ ), но достига статистическа значимост по отношение на броя на хоспитализациите за отделен пациент (2.82 vs. 2.96;  $p=0.045$ ) в допълнение към по-малкия абсолютен брой на хоспитализациите (6691 vs. 7128) и хоспитализации за пациент за година (0.853 vs. 1.060;  $p=0.0001$ ).

Процентът на пациентите, хоспитализирани по повод на влошаваща се СН, е с около 20% по-нисък в групата на candesartan cilexetil в сравнение с плацебо в общата популация на CHARM-Overall (20.1% vs. 25.1%;  $p < 0.001$ ), като разликите по отношение на този параметър са сигнификантни във всяко от съставните проучвания на програмата CHARM.

В общата популация на CHARM общият брой хоспитализации по повод на СН е с около 28% по-нисък в групата на candesartan cilexetil в сравнение с групата на плацебо (1454 vs. 2010).<sup>30</sup> Въпреки че общият брой пациенти, хоспитализирани поради хипотония, е относително нисък (98 vs. 94), честотата им е сигнификантно по-висока в групата на candesartan cilexetil в сравнение с плацебо (2.6% vs. 1.3%;  $p < 0.001$ ).

Анализът цена/благоприятни ефекти дава информация за клиничните ползи от терапията с candesartan cilexetil спрямо плацебо по отношение на честотата на сърдечно-съдовата смърт и хоспитализациите за СН в клиничната програма CHARM.<sup>30</sup> Сърдечно-съдовата смъртност и хоспитализациите са регулирани съответно с 12% и 21% в CHARM-Overall, с 16% и 17% в CHARM-Added, с 15% и 32% в CHARM-Alternative и с 1% и 15% в CHARM-Preserved.

#### **Хипертония**

Публикувани са два пълни икономически анализа за употребата на candesartan cilexetil при хипертония. Lundkvist et al.<sup>31</sup> въз основа на данните от проучването SCOPE оценяват цената на ефективност от лечение с candesartan cilexetil за превенцията на нефаталния инсулт при възрастни пациенти с хипертония. Анализът на Lindholm et al.<sup>32</sup> се основава на данните на проучването ALPINE и оценява разликата в ценовата ефективност на терапията с candesartan cilexetil и терапията с други антихипертензивни медикаменти по отношение на честотата на нововъзникналите случаи на диабет.

В проучването SCOPE, включващо пациенти с лека до умерена хипертония, терапията с candesartan cilexetil е асоциирана със сигнификантна регулация на честотата на нефаталните инсулти в сравнение с контролната група. Lundkvist et al.<sup>31</sup> използват за целите на анализа си модел на Марков, като за всеки 1-годишен цикъл на модела има четири възможни състояния (здраве, остър инсулт, пост-инсулт,

смърт), всяко от които е асоциирано с определена цена. Периодът на проследяване практически е продължил 4 години (времето на проследяване на проучването SCOPE). Оценен е рискът от настъпване на нефатален инсулт или смърт, 4-годишната смъртност, а така също и стойността на терапията на нефаталния инсулт. Директните медицински и обществени разходи, асоциирани с инсульта, са категоризирани в 5 вида: съпровождаща медикация (над 20 прескрипции), разходи, свързани с местообитанието (сестрински грижи вкъщи, дългосрочни хоспитализации), хоспитализации, болнични процедури и извънредни презледи. Цената на антихипертензивната терапия е определена чрез броя на дните на терапия, умножени по продажната цена на медикаментите (в Швеция) и конвертирана в евро.

Терапията с candesartan cilexetil е свързана с по-висока цена в сравнение с конвенционалната антихипертензивна терапия (1230 евро vs. 510 евро за пациент), но с по-ниска цена на различните процедури в първата година (255 vs. 380 евро) и втората година (464 vs. 688 евро) след преживян инсулт. Следователно, общата цена на терапията с candesartan cilexetil е 371 евро за пациент. Продължителността на живота и продължителността на живота с повишено качество са повишени съответно с 0.0434 и 0.0289 години, в резултат от понижена честота на нефаталните инсулти в групата на терапия с candesartan cilexetil.

През 1 година на проучването ALPINE, включващо пациенти с лека до умерена хипертония, в групата на терапия с candesartan cilexetil ( $\pm$  felodipine) е наблюдавана сигнификантна регулция на нововъзникналите случаи на диабет в сравнение с групата на терапия с hydrochlorothiazide ( $\pm$  atenolol). Lindholm et al.<sup>74</sup> включват данните от проучването ALPINE в модел на Марков с цел да оценят ценовата ефективност на терапията с candesartan cilexetil в сравнение с терапията с hydrochlorothiazide по отношение на честотата на нововъзникнал диабет в Швеция. 1-годишният цикъл на модела на Марков включва три възможни състояния – липса на диабет, диабет, смърт.<sup>32</sup> Моделът е приложен към популация от пациенти на 55-годишна възраст (средната възраст в проучването ALPINE). Цената на терапията за пациент за година е по-ниска в групата на candesartan cilexetil в сравнение с hydrochlorothiazide (549 долара vs. 1105 долара) и абсолютната регулция на случаите на нововъзникнал диабет е 3.6% (0.5% vs. 4.1%;  $p < 0.005$ ).<sup>32</sup>

#### Фармако-икономическо позициониране на candesartan cilexetil

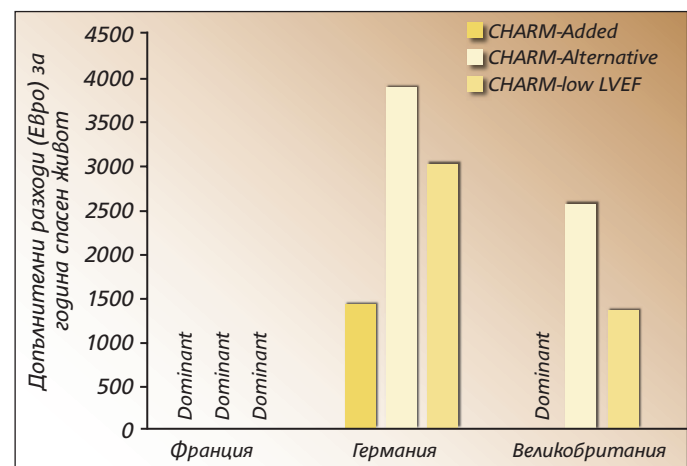
Терапевтичните препоръки за хроничната сърдечна недостатъчност в Европа<sup>2</sup> и САЩ<sup>1</sup> показват, че ангиотензин-рецепторните блокери, като candesartan cilexetil, представляват ефективна алтернатива на ACE-инхибиторите при пациенти с левокамерна систолна дисфункция, особено за па-

циентите с непоносимост или контраиндикации за терапия с ACE-инхибитори. АРБ могат да бъдат използвани и в комбинация с ACE-инхибитори (и други стандартни медикаменти, като бета-блокери и диуретици) при пациенти с по-тежки заболявания, въпреки че някои комбинации са асоциирани с повишен риск за развитие на хипотония, бъбречна дисфункция и хиперкалиемия. Комбинацията от АРБ, ACE-инхибитори и spironolactone (всички повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система), не се препоръчва поради повишения риск от бъбречна дисфункция и хиперкалиемия.<sup>1</sup>

Добавката на candesartan cilexetil към стандартната терапия на СН сигнификантно регулция комбинирания първичен критерий, включващ сърдечно-съдова смъртност и хоспитализации по повод на СН, в проучванията CHARM-Added и CHARM-Alternative (и двете включващи пациенти с левокамерна фракция на изтласкване  $\leq 40\%$ ). Комбинираният анализ на данните от CHARM-Added и CHARM-Alternative показва и сигнификантна регулция на общата смъртност.

Резултатите от детайлния фармако-икономически анализ на McMurray et al.,<sup>30</sup> които са базирани на клиничния изход и проспективно-набраните данни от проучванията CHARM при пациенти с понижена левокамерна фракция на изтласкване (CHARM-Added и CHARM-Alternative), демонстрират, че добавката на candesartan cilexetil към стандартната терапия на СН осигурява сигнификантни клинични ползи при незначимо повишение на цената на терапията във Франция, Германия и Великобритания (фиг. 2). В някои анализи понижението на цената на хоспитализациите надвишава цената на терапията с candesartan cilexetil и по такъв начин се регулцират общите разходи за тази болест.

Терапевтичните препоръки за хипертонията продължават да се развиват и между националните препоръки съществуват известни различия. Така например в САЩ VIII Доклад на Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) препоръчва употребата на тиазидни диуретици (в монотерапия или в ком-



Фиг. 2. Анализ на цена-ефективност. Разходи за година спасен живот (LYG) при добавяне на candesartan към лечението на болни със СН и подтисната ЛК ФИ.

бинация с групи антихипертензивни медикаменти) при повечето пациенти с неусложнена хипертония.<sup>33</sup> Тази препоръка се базира на резултатите от голямото, рандомизирано, двойно-сляпо проучване ALLHAT, включващо повече от 33 000 пациенти с хипертония на възраст над 55 години и поне още един рисков фактор за развитие на СН.<sup>34</sup> Въпреки че не се установяват статистически значими разлики между групите на терапия с chlorthalidone, amlodipine или lisinopril по отношение на първичния комбиниран критерий на проучването (фатална СН или нефатален миокарден инфаркт), ефективността на chlorthalidone е сигнификантно по-висока в сравнение с ефективността на калциевите антагонисти и АСЕ-инхибиторите в превенцията на вторичните критерии на проучването (инсулт, сърдечна недостатъчност) след 6-годишен период на проследяване, а цената му остава най-ниска.

Според европейските препоръки, публикувани по времето на JNC 7, всеки един от петте основни класа антихипертензивни медикаменти е подходящ за начална и поддържаща терапия при хипертония, въпреки че терапевтичният режим трябва да бъде индивидуализиран.<sup>6</sup> Новите препоръки на Великобритания обаче са против използването на бета-блокери като медикаменти на първа линия.<sup>7, 35</sup> Тези препоръки отчасти са базирани на резултатите от проучването ASCOT-BPLA, които доказаха, че терапията с amlodipine води до сигнификантно понижение на честотата на големите сърдечно-съдови инциденти и случаите на нововъзникнал диабет при лечение с калциевия антагонист са по-малко в сравнение с терапията с atenolol.<sup>12</sup> Резултатите от това проучване са подкрепени и от обширен мета-анализ, доказващ по-високия относителен риск за настъпване на инсулт при терапия с бета-блокери в сравнение с групи антихипертензивни медикаменти. Новите препоръки на Великобритания предлагат началната терапия на хипертонията да започне с АСЕ-инхибитор или, при непоносимост, АРБ,<sup>7, 35</sup> а при пациенти над 55-годишна възраст – с калциев антагонист или тиазиден диуретик.<sup>7</sup>

Сравнителни проучвания при пациенти с хипертония потвърдиха, че ефективността на candesartan cilexetil е подобна на ефективността на amlodipine и е значимо по-висока в сравнение с losartan, enalapril и hydrochlorothiazide по отношение на понижението на артериалното налягане. В клинични проучвания е доказана добрата поносимост на candesartan cilexetil, като сигнификантно по-ниска е честотата на периферния оток в сравнение с калциевия антагонист amlodipine и честота на кашлицата в сравнение с АСЕ-инхибиторите. Добрата поносимост и възможността за еднократно дневно приложение на candesartan cilexetil повишават съпричастността на пациента към терапията и позволяват комбинацията на медикамента с представители на групи класове антихипертензивни медикаменти при необходимост.<sup>9</sup>

Различните класове антихипертензивни медикаменти имат различни протективни ефекти по отношение на прицелните органи, като сравнението е в полза на новите класове медикаменти – АСЕ-инхибитори и АРБ, спрямо по-старите – бета-блокери и тиазидни диуретици. Благоприятните органо-протективни ефекти на candesartan cilexetil бяха потвърдени в проучванията SCOPE и ALPINE. Понижението на риска от възникване на нефатален инсулт при възрастни пациенти с хипертония, рандомизирани към терапия с candesartan cilexetil в проучването SCOPE, е свързано и с по-благоприятна цена-ефект. Този резултат е подобен на резултатите за losartan в един икономически анализ, оценяващ превенцията на инсулта при високо-рискови пациенти с хипертония във Великобритания.<sup>36</sup> По-изразено е и понижението на риска за новопоявил се диабет при пациенти с новодиагностицирана хипертония, рандомизирани към терапия с candesartan cilexetil (в монотерапия или в комбинация с felodipine) в проучването ALPINE, в сравнение с hydrochlorothiazide (в монотерапия или в комбинация с atenolol).

В заключение, икономическите анализи въз основа на данните от програмата CHARM потвърдиха икономическата ефективност от добавката на candesartan cilexetil към стандартната терапия на СН при пациенти със СН и нарушена левокамерна систолна функция. Потвърдена е и икономическата ефективност на candesartan cilexetil като компонент на антихипертензивната терапия при възрастни пациенти с хипертония, дължаща се основно на понижения риск за възникване на нефатален инсулт (което е доказано и в проучването SCOPE).

### Книзопус

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005 Sep 20; 112 (12): e154-235
2. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005 Jun; 26 (11): 1115-40
3. Arnold JM, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006 Jan; 22(1): 23-45
4. 2003 World Health Organization (WHO, International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. *J Hypertension* 2003; 21: 1983-92
5. De Backer G, Amhrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical trials. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003 Dec; 10 Suppl. 1: S1-78
6. 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertension* 2003; 21: 1011-53

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.