

# Ефективност на кандесартан при хипертония с/без диабет: мета-анализ на 5 рандомизирани клинични проучвания

Д-р Борислав Георгиев

Университетска национална кардиологична болница

*В наскоро публикуван мета-анализ е изследван ефектът на кандесартан в терапията на артериалното налягане при пациенти с диабет и без диабет. Анализирани са пет рандомизирани, двойно-слепи, клинични проучвания за антихипертензивна терапия с кандесартан. Всички проучвания имат подобен дизайн – след 4-седмичен плацебо-период за 4–6-седмици се прилага кандесартан 8 тг веднъж дневно и дозата се удвоява в случай на необходимост за постигане на прицелни стойности за артериалното налягане (<140/90 или <130/80 mmHg при диабет). Оценява се и ефективността на терапията. Резултатите от мета-анализ сочат, че кандесартан е ефективен антихипертензивен медикамент при пациенти с диабет и без диабет.*

Есенциалната хипертония е най-честата сърдечно-съдова болест и основен проблем на общественото здраве. Честотата ѝ нараства във възрастната популация и възлиза на около 30% в развитите страни. Артериалната хипертония, при която инсулиновата резистентност е честа, е тясно свързана с наличието на диабет тип 2. Разпространението на захарния диабет тип 2 силно нараства в световен мащаб и тъй като много пациенти с хипертония развиват диабет, тази комбинация от рискови фактори допринася в голяма степен за сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност.

Международните препоръки за терапия на хипертонията подчертават, че антихипертензивната терапия може да редуцира честотата на макросъдовите усложнения при пациентите с диабет и може да се окаже по-важна от глюкозния контрол. Резултатите от различни проучвания показват, че агресивното понижаване на диастолното артериално налягане (ДАН) при пациенти с диабет се съпровожда с редукция на макро- и микросъдовите инциденти. При пациенти с диабет и систолна хипертония агресивната антихипертензивна терапия има благоприятни резултати по данни на няколко проучвания.

За начална терапия при диабет се препоръчва използването на диуретици, бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), калциеви

антагонисти и ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ). Изборът на антихипертензивна терапия при диабет е от съществено значение поради няколко причини: при диабет има тенденция за метаболитна декомпенсация и диабетното състояние може да промени фармакокинетиката на много сърдечно-съдови медикаменти. Така например е установено, че терапията с АСЕ-инхибитори превъзхожда терапията с диуретик/бета-блокери при пациенти с диабет и особено при метаболитна декомпенсация. Също така режимът на дозиране при липса на диабет, приложен при пациенти с диабет, може да доведе до недостатъчност или предозиране на медикамента и нежелани странични ефекти. Някои епидемиологични и клинични проучвания показват причинно-следствена връзка между терапията с тиазидни диуретици и последващото развитие на диабет тип 2. Бета-блокерите нямат специални индикации за терапия на хипертонията при диабет, а калциевите антагонисти имат слаби или незначителни ефекти върху плазменото ниво на глюкозата и инсулиновото ниво при пациенти с или без диабет.

АРБ имат благоприятни бъбречни ефекти при пациенти с диабет и нефропатия. Някои проучвания установяват, че някои ангиотензин-рецепторни блокери индуцират активирания от пероксизомните пролифератори рецептор (PPAR $\gamma$ ), което е свързано с инсулин-сензитизиращи/антидиабетни ефекти и възможност за

превенция и терапия на диабета и сърдечно-съдовата болест във високорисковата популация. Сред АРБ кандесартан е мощен, високо-селективен, ангиотензин II тип 1-рецепторен блокатор. Поради здравето му свързване и бавната му дисоциация от рецептора, кандесартан осигурява силен, дозо-зависим и продължителен антихипертензивен ефект. Той не повлиява глюкозната хомеостаза и серумния липиден профил и ефективно редуцира артериалното налягане и микроалбуминурията при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2. Пет рандомизирани, двойно-слепи проучвания<sup>1, 2, 3</sup> потвърдиха ефективността на кандесартан (8–16 mg) в контрола на хипертонията. Все още не е установено дали тази ефективност е еднаква при пациенти с и без диабет. Чрез мета-анализ е анализиран ефекта на кандесартан върху артериалното налягане при тези две популации въз основа на данните от посочените пет рандомизирани, двойно-слепи, клинични проучвания.

Това е ретроспективен мета-анализ на данни от рандомизирани, двойно-слепи клинични проучвания, оценяващи ефективността на кандесартан (8–16 mg). Тези проучвания имат подобен дизайн – 2–4-седмичен изчистващ плацебо-период, последван от 4–6-седмичен двойно-сляп период, в който пациентите получават активен медикамент еднократно дневно. След този период, ако артериалното налягане не е понижено до прицелни стойности (САН или ДАН  $\geq 140/90$  mmHg или  $\geq 130/80$  mmHg при пациенти с диабет), терапията продължава с още 4–6 седмици. Ефективността на терапията е анализирана в два момента – V1 (след първия 4–6-седмичен период на терапия с кандесартан) и V2 (след втория терапевтичен период). Анализът включва общо 702 пациенти.

Характеристиките на пациентите са представени в табл. 1. Анализът включва 702 пациенти с хипертония, разделени в две групи – 153 пациенти с диабет (21.8%) и 549 пациенти без диабет (78.2%). Преобладаващата част от пациентите са мъже (57%), средната възраст на популацията е  $60 \pm 11$  години. Телесното тегло е по-високо в групата на пациентите с диабет. Изходните стойности на систолното и диастолното артериално налягане са по-високи в групата на пациентите без диабет (табл. 1).

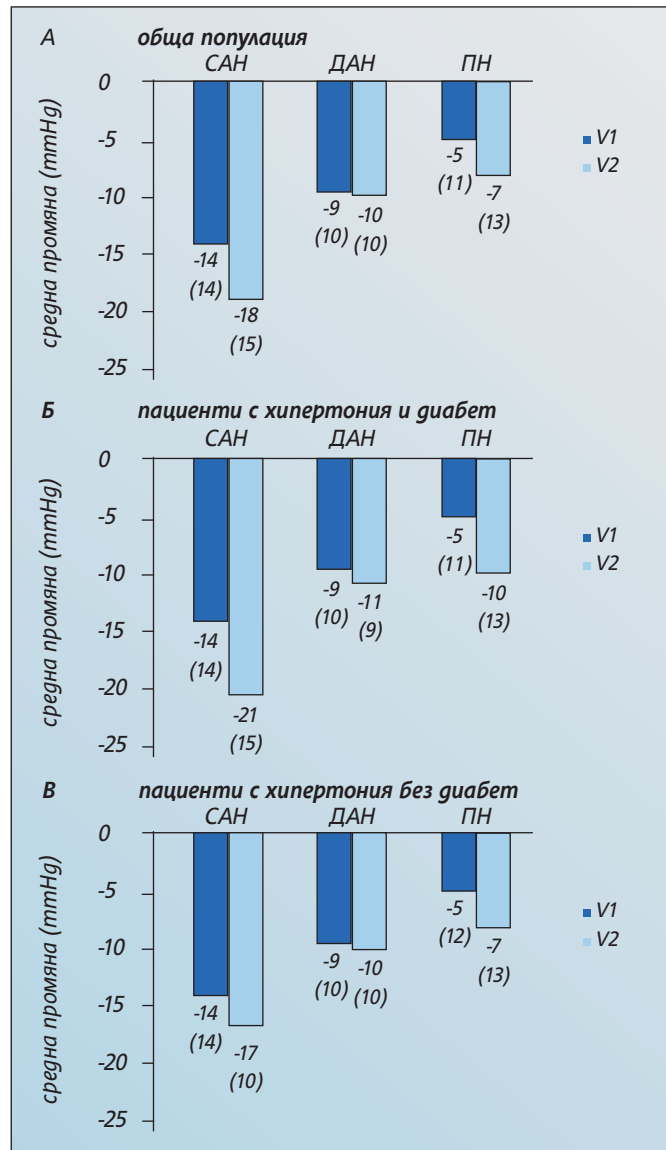
### Редукция на артериалното налягане в общата популация

Промените в нивото на САН, ДАН и пулсовото налягане (ПН) след терапия с кандесартан за всички пациенти са представени на фиг. 1. Стойностите за артериалното налягане показват сигнификантно понижение в моментите V1 и V2. В общата популация е установена сигнификантна редукция на САН, ДАН и ПН във V1 ( $p < 0.001$ ) и V2 ( $p < 0.001$ ) (фиг. 1А). Най-значима промяна се установява между изходните стойности и стойностите във V1 (САН/ДАН/ПН: -14/-9/-5 mmHg), но стойностите на артериалното налягане

	С диабет n = 153	Без диабет n = 549	Общо n = 702	P
Възраст, години	60 ± 9	60 ± 12	60 ± 11	NS
Мъже, n(%)	68 (57.5)	309 (56.3)	397 (56.6)	NS
Тегло, kg	84 ± 17	75 ± 15	77 ± 15	<0.001
Ръст, cm	165 ± 8	167 ± 9	167 ± 9	NS
САН, mmHg	158 ± 13	160 ± 13	160 ± 13	0.03
ДАН, mmHg	92 ± 9	95 ± 10	94 ± 10	<0.001
Пулсово налягане, mmHg	66 ± 13	65 ± 14	65 ± 14	NS
Сърдечна честота, уг/min	75 ± 10	73 ± 10	73 ± 10	NS

Резултатите се представят като средни ± SD

Табл. 1. Изходни характеристики на пациентите



Фиг. 1. Средна промяна на систолното (САН), диастолното (ДАН) и пулсовото (ПН) артериално налягане в сравнение с изходните стойности във V1 (4–6 седмици) и V2 (8–12 седмици) в общата популация на проучването, в групата с диабет и в групата без диабет при терапия с кандесартан циклехсетил 8–16 mg. Представени са средните стойности и стандартното отклонение (в скоби).

прогължават да се понижават до V2 (ДАН/ДАН/РН: -18/-10/-7 mmHg) до достигане на окончателни стойности 141/83/58 mmHg съответно за САН, ДАН и ПН (фиг. 1А). Средната промяна в сърдечната честота не е сигнификантна във V1 (-0.2 уг./мин.) и във V2 (-1.1 уг./мин.) и достига крайна стойност от 72 уг./мин.

### Редукция на артериалното налягане при пациенти с диабет

В групата на пациентите с диабет е наблюдавана сигнификантна редукция за САН, ДАН и ПН във V1 ( $p < 0.001$ ) и V2 ( $p < 0.001$ ) (фиг. 1Б). Най-изразена промяна е наблюдавана между изходните стойности и V1 (САН/ДАН/РН: -14/-9/-5 mmHg), като се достигат крайни стойности за САН/ДАН/РН съответно 137/82/55 mmHg (фиг. 1Б). Средната промяна в сърдечната честота не е сигнификантна във V1 (-0.3 уг./мин.) и във V2 (-1.3 уг./мин.), достигайки крайна стойност от 73 уг./мин.

### Редукция на артериалното налягане при пациентите без диабет

В групата на пациентите без диабет е наблюдавана сигнификантна редукция за САН, ДАН и ПН във V1 ( $p < 0.001$ ) и V2 ( $p < 0.001$ ) (фиг. 1В). По-изразена е промяната между изходните стойности и V1 (САН/ДАН/РН: -14/-9/-5 mmHg) в сравнение с промяната от изходните стойности до V2 (САН/ДАН/РН: -17/-11/-7 mmHg) като се достигат крайни стойности за САН/ДАН/РН съответно 143/84/59 mmHg (фиг. 1В). Средната промяна в сърдечната честота не е сигнификантна във V1 (-0.2 уг./мин.) и във V2 (-1.1 уг./мин.) и достига крайна стойност от 72 уг./мин.

### Сравнение на антихипертензивния ефект на кандесартан при пациенти с диабет и без диабет

В табл. 2 са сравнени стойностите на артериалното налягане и сърдечната честота между групата с диабет и без диабет. Във V1 е наблюдавана редукция на артериалното налягане и сърдечната честота в сравнение с началните стойности и при пациентите с диабет, и при пациентите без диабет. Във V2 е наблюдавана по-изразена редукция на САН, ДАН и ПН в групата на пациентите с диабет ( $p < 0.001$ ) в сравнение с пациентите без диабет (табл. 2). Средната промяна на сърдечната честота не е статистически сигнификантна между групата с диабет и без диабет.

Преходни проучвания показаха, че антихипертензивните медикаменти могат да оказват различен ефект върху гликемичния контрол. АСЕ-инхибиторите, АРБ и калциевите антагонисти имат неутрален или благоприятен ефект, докато бета-блокери и тиазидните диуретици влошават инсулиновата резистентност. Някои проучвания обаче показаха спорни резултати, дори между представители на един и същи медикаментозен клас. Много проучвания сравняват ефективността на два или повече антихипертензивни медикамента при пациенти с диабет (UKPDS, 1998; HOPE, 2000) или активен медикамент спрямо плацебо (SHER Cooperative Research Group, 1991), но малко проучвания са изследвали антихипертензивната ефективност на един и същи медикамент, сравнявайки пациенти с диабет и без диабет.<sup>4, 5, 6</sup> Публикуваният мета-анализ цели да установи ефективността на терапията с кандесартан при пациенти с диабет и без диабет. Антихипертензивният ефект на кандесартан 8–16 mg е оценен чрез промяна-

	Хипертония с диабет (n = 153)		Хипертония без диабет (n = 549)		P
	Средна стойност $\pm$ SD	Средна промяна $\pm$ SD	Средна стойност $\pm$ SD	Средна промяна $\pm$ SD	
<b>aV1</b>					
САН, mmHg	143 $\pm$ 17	-14 $\pm$ 14	146 $\pm$ 16	-14 $\pm$ 15	NS
ДАН, mmHg	84 $\pm$ 10	-9 $\pm$ 10	86 $\pm$ 10	-9 $\pm$ 10	NS
Пулсово налягане, mmHg	59 $\pm$ 12	-5 $\pm$ 11	60 $\pm$ 13	-10 $\pm$ 9	NS
Сърдечна честота, уг./min	74 $\pm$ 9	-0.3 $\pm$ 7	73 $\pm$ 9	-0.2 $\pm$ 9	NS
<b>bV2</b>					
САН, mmHg	137 $\pm$ 15	-21 $\pm$ 15	143 $\pm$ 15	-17 $\pm$ 14	<0.001
ДАН, mmHg	82 $\pm$ 9	-11 $\pm$ 9	84 $\pm$ 10	-10 $\pm$ 10	0.034
Пулсово налягане, mmHg	55 $\pm$ 10	-10 $\pm$ 13	60 $\pm$ 13	-7 $\pm$ 13	<0.001
Сърдечна честота, уг./min	73 $\pm$ 9	-1.3 $\pm$ 7	72 $\pm$ 9	-1 $\pm$ 9	NS
Средните стойности са получени чрез сравнение с изходните стойности aV1: 4–6-седмичен период на терапия с кандесартан цилексетил 8 mg веднъж дневно bV2: 8–12-седмичен период на терапия с кандесартан цилексетил 8–16 mg веднъж дневно					

Табл. 2. Промени в артериалното налягане при пациенти с хипертония с/без диабет

та на артериалното налягане в продължение на 12-седмичен период. Стойностите на артериалното налягане са обикновено по-високи при пациенти без диабет въпреки провежданата антихипертензивна терапия. Терапията води до силно понижаване на артериалното налягане, но докато нивото на ДАН почти без вариации се понижава до <90 mmHg и дори до <80 mmHg, нивото на САН остава >140 mmHg. При пациенти с хипертония и диабет терапията с ирбесартан 300 mg или амлодипин 10 mg води до понижаване на средните стойности на САН/ДАН съответно до 140/77 mmHg и 141/77 mmHg. Терапията с ирбесартан 150 mg и ирбесартан 300 mg при пациенти с хипертония, диабет и нефропатия води до понижаване на САН/ДАН съответно до 143/83 и 141/83 mmHg. Терапията с лосартан при пациенти с хипертония и диабет води до понижаване на стойностите за САН/ДАН до 140/74 mmHg спрямо плацебо и до 146/79 mmHg спрямо атенолол.

В по-ранно проучване терапията с кандесартан 8–16 mg е довела до понижаване на стойностите за САН/ДАН до 149/89 mmHg в сравнение с 151/90 mmHg при плацебо. В настоящия анализ е установена по-значима редукция в средните стойности за САН, ДАН и ПН при пациентите с диабет (137/82/55 mmHg) в сравнение с пациентите без диабет (143/84/59 mmHg). Независимо от добрия отговор на артериалното налягане към терапията с кандесартан, не винаги е възможно постигането на прицелни стойности за САН <130 mmHg при пациенти с диабет. Разликата в отговора на артериалното налягане към терапията между пациентите с диабет и без диабет отчасти може да бъде обяснена чрез различните физиологични процеси, протичащи при наличие и отсъствие на диабет.

Няколко рандомизирани клинични проучвания показват, че инхибицията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система редуцира риска от новопоява на захарен диабет тип 2 при пациенти с артериална хипертония или застойна сърдечна недостатъчност. Предвид разпространяващата се пандемия от захарен диабет тип 2, този фармакологичен ефект заслужава задълбочено изследване в контекста на профилактичните стратегии.

Профилактичният ефект на инхибицията на ренин-ангиотензиновата система трябва да включва механизми от комплексната патофизиология на захарния диабет тип 2. Японско проучване показва, че хипоадипонектиемията е свързана с инсулинова резистентност при есенциална хипертония, а така също и че терапията с кандесартан сигнификантно понижава артериалното налягане и повишава инсулин-медираното отлагане на глюкоза и плазмената концентрация на адипонектин.

За АРБ се предполага и друг възможен механизъм на действие. Наскоро проведено проучване показва, че някои ангиотензин-рецепторни блокери индуцират активността на PPAR $\gamma$  чрез взаимодействие с неговия лиганд-свързващ домейн. Съществуват АРБ с PPAR $\gamma$ -активизиращи свойства в ниска (телмисартан), умерена (илбесартан) и много висока концентрация (лосартан), а така също и АРБ, които нямат такава активност (епросартан). Изследователите заключават, че молекулите, които едновременно могат да блокират рецептора за ангиотензин II и да активират PPAR $\gamma$ , имат потенциал в терапията както на хемодинамичните, така и на биохимичните нарушения.

Кандесартан се използва успешно в терапията на пациенти с хипертония, които имат непоносимост към други антихипертензивни медикаменти. Той има добра поносимост и благоприятни ефекти по отношение на увреждането на прицелните органи, заболяемостта и смъртността, показват резултатите от дългосрочни проучвания. Ниската честота на новите случаи на диабет в групата на терапия с кандесартан в сравнение с контролната група в проучването SCOPE е съпоставима с тази, наблюдавана за лосартан в сравнение с бета-блокадата в проучването LIFE. По-благоприятен метаболитен профил и по-нисък риск за развитие на диабет при терапия с кандесартан 16 mg при пациенти с хипертония показва и проучването ALPINE.

Кандесартан е ефективен медикамент за начална терапия на хипертония както при пациенти с диабет, така и при пациенти без диабет, и води до сигнификантно понижаване на систолното, диастолното и пулсовото налягане при диабет.

## Книгопис

1. Denolle T, Vaisse B, Perie F, et al. 2001. Feasibility of ambulatory blood pressure and home blood pressure measurement in therapeutic trials. *Am J Hypertens*, 14:42A.
2. Imbs JL, Nisse-Durgeat S; French Collaborative Candesartan Study Group. 2005. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil vs. amlodipine as assessed by home blood pressure in hypertensive patients. *Int J Clin Pract*, 59:78–84.
3. Baguet JP, Nisse-Durgeat S, Mouret S, et al. 2006. A placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of candesartan cilexetil, 8 mg, and losartan, 50 mg, as monotherapy in patients with essential hypertension, using 36-h ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Clin Pract*, 60:391–8.
4. Jaichenko J, Fudin R, Shostak A, et al. 1998. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with diabetic and non diabetic chronic renal diseases: a need for reassessment. *Nephron*, 80:367–8.
5. Preston RA, Chung M, Gaffney M, et al. 2001. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in hypertensive patients with and without type II diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*, 41:1215–24.
6. Gottlieb S, Leor J, Shotan A, et al. 2003. Comparison of effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction in diabetic versus nondiabetic patients. *Am J Cardiol*, 92:1020–5.