

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL LOSARTANU

MUDr. Tomáš Doležal

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Losartan je nepeptidový antagonistu angiotenzinu II. Farmakologické in vitro a in vivo studie ukázaly, že se losartan kompetitivně váže na AT_1 receptor bez vnitřní agonistické aktivity. Losartan je v organizmu metabolizován na 5-karboxylovou kyselinu (E-3174), která má silnější vazbu (10–40 násobně) na AT_1 receptor než vlastní losartan, pomalejší disociaci a také delší dobu působení.

Blokádou koncového receptoru pro angiotenzin II je dosaženo úplnější inhibice jeho působení. Nedochází k hromadění ostatních metabolických produktů angiotenzinu konvertujícího enzymu (ACE) jako je bradykinin nebo substance P, čímž klesá riziko suchého kašle nebo angioedému.

Po perorálním podání je losartan vstřebáván s biologickou dostupností kolem 33% a maximální plazmatické koncentrace dosahuje během 1 hodiny. Losartan má významný efekt prvního průchodu játry a 14% podané dávky je přeměněno na aktivní metabolit E3174. Enzymatickým systémem zodpovědným za tvorbu E3174 je cytochrom P450 3A4 (1). Maximální antihypertenzní účinek dosahuje losartan po 6 hodinách od perorálního podání a přetrvává po dobu 24 hodin (2). Současný příjem potravy ovlivňuje vstřebávání losartanu jen nevýznamně, když snižuje hodnotu plochy pod křivkou plazmatické koncentrace losartanu a jeho metabolitu asi o 10 %.

Losartan byl prvním dostupným blokátorem angiotenzinových receptorů a jedním z nejčastěji užívaných kardiovaskulárních léků. V současné době z léčby losartanem profituje více než 12 milionů nemocných na celém světě. Největší klinické zkušenosti jsou s léčbou hypertenze, avšak losartan je používán i u dalších patologických stavů jako je diabetická a nediabetická nefropatie nebo srdeční selhání.

Srovnávací studie ukázaly antihypertenzní účinnost srovnatelnou s ostatními skupinami antihypertenziv a metaanalýza rovněž potvrdila srovnatelnou účinnost jednotlivých zástupců antagonistů angiotenzinu II. Podle nejnovějších doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi patří antagonisté angiotenzinu mezi léky první volby v terapii hypertenze. Vhodné jsou zejména pro pacienty, kteří nemohou být

léčeni inhibitory ACE pro suchý dráždivý kašel, ale z léčby antagonisty angiotenzinu II profitují rovněž pacienti s diabetickou nefropatií (proteinurií nebo mikroalbuminurií) a pacienti s hypertrofií levé komory.

Pro kombinaci léčby hypertenze je vhodné kombinovat losartan s thiazidovými diuretiky, které významně potencují antihypertenzní účinnost (3). Pro tuto kombinaci jsou výhodné známé urikosurické vlastnosti losartanu, potenciálně zabraňující nežádoucímu zvýšení hladiny kyseliny močové. Méně zkušeností je s kombinací s kalciovými blokátory, ale i tato modalita léčby může být přínosná. Kombinace losartanu s ACE-inhibitory může vést k potenciaci nefroprotektivního účinku, avšak aditivní antihypertenzní působení je menší (4). Pro posouzení antihypertenzního účinku losartanu s dalšími třídami antihypertenziv není zatím dostatek údajů. Lze však očekávat, že podobně jako kombinace ACE-inhibitorů s beta-blokátory bude mít i kombinace losartanu s beta-blokátory nižší aditivní antihypertenzní potenciál.

Dosud provedené klinické studie přesvědčivě dokumentují velice nízký výskyt vedlejších účinků u AT_1 blokátorů. Zdá se, že tolerance AT_1 blokátorů je ve srovnání s ostat-

ními třídami antihypertenziv vyšší a prakticky srovnatelná s placebem. Stejná data jsou k dispozici i pro losartan (5, 6). Narozdíl od ACE-inhibitorů losartan nevyvolává suchý kašel. Podobně jako ACE-inhibitory mohou i AT_1 blokátory (losartan) zvyšovat hladiny draslíku v séru a zhoršovat renální funkce (7). Výskyt angioedému je ve srovnání s ACE-inhibitory po losartanu významně nižší (8). Losartan stejně jako všechny další AT_1 blokátory je kontraindikován v těhotenství. Dlouhodobé podávání losartanu vedlo u hypertoniků ve studii LIFE k signifikantně nižšímu výskytu vedlejších účinků ve srovnání s beta-blokátorem atenolem (9). Stejně přesvědčivé a signifikantní rozdíly ve prospěch losartanu (oproti captoprilu) byly zaznamenány i u pacientů s chronickým srdečním selháním ve studii ELITE I a ELITE II (10, 11).

Losartan jako první zástupce sartanů má za sebou několik mortalitních klinických studií (LIFE, ELITE, RENAAL, COOPERATE). Losartan ve studii LIFE potvrdil příznivé kardiovaskulární účinky u pacientů s hypertenzí a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (hypertrofie levé komory srdeční) při současné velmi dobré snášenlivosti a to oproti dříve prověřené standardní terapii atenolem.

Literatura

1. Zaidenstein R, Soback S, Gips M et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. *Ther. Drug Monit.* 2001; 23: 369–373.
2. Ohtawa M, Takayama F, Saitoh K, Yoshinaga T, Nakashima M. Pharmacokinetics and biochemical efficacy after single and multiple oral administration of losartan, an orally active nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, in humans. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 35: 290–297.
3. Conlin PR, Spence JD, Williams B et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 418–426.
4. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
5. Chan P, Tomlinson B, Huang TY, Ko JT, Lin TS, Lee YS. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J. Clin. Pharmacol.* 1997; 37: 253–257.
6. Weber MA. Clinical experience with the angiotensin II receptor antagonist losartan. A preliminary report. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 247S–251S.
7. Grossman E, Messerli FH, Neutel JM. Angiotensin II receptor blockers: equal or preferred substitutes for ACE inhibitors? *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1905–1911.
8. Grossman E, Messerli FH, Neutel JM. Angiotensin II receptor blockers: equal or preferred substitutes for ACE inhibitors? *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1905–1911.
9. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
10. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–752.
11. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.