

Současná role candesartanu v terapii a prevenci kardiovaskulárních onemocnění

MUDr. Marek Janka

Koronární jednotka Interního oddělení, Oblastní nemocnice Kladno

V oblasti prevence a terapie arteriální hypertenze a srdečního selhání, které patří k nejvýznamnějším příčinám morbidity a mortality v západních zemích, bylo v poslední době dosaženo výborných výsledků. Se stále hlubším porozuměním patofyziologickým a klinickým projevům těchto chorob se objevují nové přístupy v jejich prevenci a terapii. Velmi úspěšnou skupinou léčiv na tomto poli jsou blokátory receptorů pro angiotenzin (ARB). Z nich zejména candesartan dosáhl v řadě studií excelentních výsledků při zachování velmi dobrého bezpečnostního profilu. Díky tomu se tento lék se v současné době řadí na celoevropské úrovni ke standardní terapii arteriální hypertenze a srdečního selhání.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, srdeční selhání, candesartan, CHARM.

The Role of Candesartan in the Therapy and Prevention of Cardiovascular Diseases

In the past years there has been a big progress on the field of prevention and therapy of arterial hypertension and heart failure, which are the most important risk factors of morbidity and mortality in the developed countries. As the understanding of the pathophysiology and clinical presentation of these diseases gets deeper, new approaches in the prevention and therapy have been developed. Very successful group of medication are the angiotensin-receptor blockers (ARB). Especially candesartan has reached great results with maintained excellent safety profile. For this reason candesartan nowadays belongs to the standard therapy of hypertension and heart failure.

Key words: arterial hypertension, heart failure, candesartan, CHARM.

Interní Med. 2012; 14(10): 386–388

Úvod

V patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění hraje významnou roli systém osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Její koncový produkt, angiotenzin II, se váže na tkáňové receptory a následně dochází k vazokonstrikci, retenci tekutin a sodíku, rozvoji endoteliální dysfunkce, hypertrofii myokardu a stimulaci tvorby aldosteronu. Porucha regulace této osy patří k základním příčinám hypertenze a významně se uplatňuje také v progresi srdečního selhání.

Již poměrně dlouhou dobu jsou známy léky ze skupiny inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (iACE), jejichž pozitivní preventivní a terapeutický efekt byl prokázán již v celé řadě studií a díky tomu se tyto léky staly standardem v kardiovaskulární terapii. Podobné skutečnosti jsou pozorovány i ve skupině blokátorů receptorů pro angiotenzin (ARB), které ještě účinněji inhibují RAAS. Do skupiny těchto léků, tzv. santonů, patří také candesartan, který se celosvětově řadí k nejvíce osvědčeným a nejužívanějším přípravkům této skupiny.

Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti candesartanu

Candesartan je podáván ve formě proléčiva, candesartan cilextilu, který je v tenkém střevě lépe resorbován. V průběhu absorpce tohoto proléčiva dochází k jeho kompletní konver-

zi na candesartan. V tomto procesu nehraje, na rozdíl od jiných léků této skupiny, roli jaterní cytochrom P450 (CYP 2C9), a proto prakticky neexistuje riziko interakcí konverze na aktivní látku (1–3). Současně je prokázán lineární vzestup účinné látky v závislosti na zvyšující se dávce léku.

Maximální plazmatické koncentrace dosahuje candesartan za 3–4 hodiny, jeho biologický poločas je přibližně 9 hodin a tato skutečnost vysvětluje jeho prodloužený účinek (1–3).

Candesartan je vylučován převážně v nezměněné podobě, ze dvou třetin ledvinami a přibližně z jedné třetiny ve žluči. Pouze minimální množství je metabolizováno pomocí CYP 2C9.

Aktivní metabolit se selektivně váže na tkáňové angiotenzinové receptory AT1 a tím snižuje periferní cévní rezistenci bez ovlivnění srdeční frekvence či srdečního výdeje. Afinita k těmto receptorům je výraznější než u jiných léků ze skupiny santonů a vazba přetrvává významně déle (4). Z těchto důvodů je zjevný kontinuální pokles systolického i diastolického krevního tlaku v závislosti na podávané dávce (5).

Candesartan v terapii hypertenze

Arteriální hypertenze je významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění a její terapie má prokázaný preventivní efekt. Účinkem candesartanu se zabývala celá řada randomizovaných studií, do kterých bylo zařazeno vysoké množství pacientů. V rámci

prospektivní multicentrické randomizované studie SCOPE (6) byl hodnocen vliv candesartanu na starší populaci pacientů s hypertenzí. Zařazeno bylo celkem 4 964 hypertenziků s krevním tlakem 160–179/90–99 mmHg. Jako primární ukazatel bylo určeno úmrtí z kardiovaskulárních příčin, výskyt nefatálního infarktu myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod. K vedlejším ukazatelům patřil vývoj kognitivních funkcí, nefroprotektivita léčiva, rozvoj diabetu u zařazených pacientů, četnost hospitalizací, kvalita života a ekonomické faktory terapie. Ve větvi léčené candesartanem byla v případě primárního ukazatele prokázána 11% redukce rizika a v případě nefatálních cévních mozkových příhod snížení výskytu až o 28 %, přičemž riziko všech cévních mozkových příhod bylo sníženo o 24 % (hraničně signifikantně).

I v přímém srovnání jednotlivých santonů (9) vykázal candesartan výborné výsledky. Do studie bylo zařazeno celkem 14 100 pacientů a ve větvi léčené candesartanem byl dosaženo nižšího relativního rizika kardiovaskulární smrti (o 14 %), srdečního selhání (o 36 %), poruch rytmu (o 20 %) a ischemické choroby dolních končetin (dokonce o 39 %). Zajímavým zjištěním bylo, že takovýchto výsledků bylo dosaženo i při srovnatelném poklesu krevního tlaku ve srovnávaných skupinách. Tato skutečnost hovoří i pro jiný mechanismus účinku než pro pouhé antihypertenzní působení, jako je například

ovlivnění oxidativního stresu a koagulačního systému léčených pacientů.

V rámci studie DIRECT (7) (1905 pacientů, sledovaní v průměru 4,7 roku) bylo prokázáno, že terapie candesartanem signifikantně snižuje výskyt makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu.

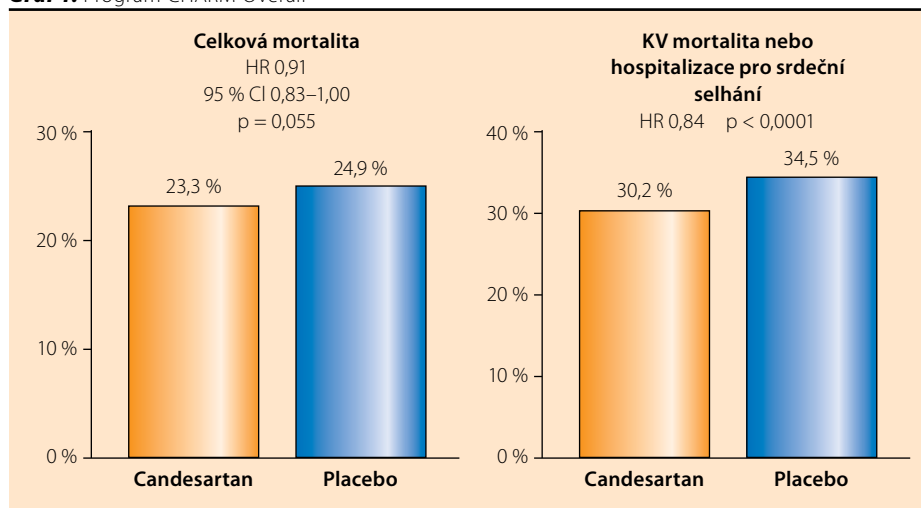
Dále byla prokázána významná nefroprotektivita candesartanu, který při podávání po dobu 12 týdnů pacientům s diabetem 2. typu vedl ve srovnání s placebem k signifikantnímu poklesu mikroalbuminurie.

Významným faktorem při volbě antihypertenzní medikace je bezpečnost jednotlivých léčiv. V rámci dvojité slepých studií na více než 5000 zařazených probandech bylo prokázáno, že podávání candesartanu v dávce 2–16 mg jednou denně je spojeno s velmi nízkým výskytem nežádoucích účinků srovnatelným s placebem. Současně nebyly popisovány nežádoucí účinky závislé na dávce a lék byl velmi dobře tolerován bez ohledu na doprovodnou medikaci, pohlaví či věk. V průběhu sledování nebyl prokázán negativní vliv na metabolismus glukózy a lipidů (8). Candesartan je proto ve srovnání s jinými antihypertenzivy velmi dobře tolerovanou a účinnou alternativou.

Candesartan v terapii srdečního selhání

Chronické srdeční selhání patří k nejčastějším příčinám morbidit a mortality v západních zemích. Řada klinických studií již prokázala symptomatické a prognostické účinky iACE, betablokátorů a antagonistů aldosteronu u pacientů se srdečním selháním a poruchou systolické funkce levé komory srdeční (LK). Po uvedení sartanů prokázaly další studie RESOLVD, Val-HeFT aj.) další zlepšení na tomto poli. Jedním z nejrozsáhlejších příspěvků v oblasti terapie srdečního selhání byla série studií programu CHARM (10, 11). Program CHARM byl rozdělen do celkem 3 randomizovaných dvojité zaslepených placebo kontrolovaných studií – CHARM-Alternative (pacienti s poruchou systolické funkce LK netolerující terapii iACE), CHARM-Added (pacienti s poruchou systolické funkce LK již užívající iACE) a CHARM-Preserved (pacienti se srdečním selháním při zachovalé systolické funkci LK, bez ohledu na to, zda užívali nebo neužívali iACE). Primárním ukazatelem v každé ze studií bylo kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání, společným primárním ukazatelem bylo úmrtí z jakýchkoliv příčin. Celkem bylo zařazeno 7 601 pacientů, vyhodnocení výsledků proběhlo pro každou část zvlášť a dále společně v rámci programu CHARM-Overall.

Graf 1. Program CHARM Overall



Jak ukazuje uvedený graf, bylo v rámci programu bez ohledu na etiologii srdečního selhání prokázáno relativní riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání 0,84 ve srovnání s placebem, přičemž tento výsledek byl patrný ve všech třech větvích programu. Zajímavým vedlejším výsledkem studie byl snížený výskyt nového diabetu u pacientů užívajících candesartan. Tyto efekty byly aditivní k již prokázaným účinkům ostatní medikace podávané při srdečním selhání (iACE, betablokátorů, diuretika). V průběhu celého programu CHARM byla prokázána vynikající adherence k terapii candesartanem.

Závěr

Candesartan cilexetil je lék s vynikajícími farmakokinetickými účinky patřící do skupiny blokátorů receptorů pro angiotenzin, tzv. sartanů. V rámci celé řady studií byla prokázána jeho bezpečnost, snášenlivost s následnou výtečnou adherencí k terapii. Tyto studie prokázaly jeho účinnost a pozitivní prognostický efekt v terapii arteriální hypertenze a srdečního selhání bez ohledu na etiologii. Z těchto důvodů patří candesartan celoevropsky ke standardně užívaným přípravkům v těchto indikacích.

Literatura

- Hübner R, Högemann AM, Sunzel M, Riddell JG. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers. *J Hum Hypertens.* 1997 Sep; 11(Suppl 2): S19–25.
- Van Lier JJ, van Heiningen PN, Sunzel M. Absorption, metabolism and excretion of ¹⁴C-candesartan and ¹⁴C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *J Hum Hypertens.* 1997 Sep; 11(Suppl 2): S27–28.
- Bönnert G, Fuchs W. Long-acting blood pressure reduction by candesartan cilexetil in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2005 Jun; 21(6): 935–940.
- Morsing P. Candesartan: a new-generation angiotensin II AT1 receptor blocker: pharmacology, antihypertensive efficacy, renal function, and renoprotection. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Jan; 10 (Suppl 11): S248–254.

- 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 Sep; 11 (Suppl 2): S49–53.
- Deglinn A, Elmfeldt D, Hansson L, Breteler M, James O, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A, Wiklund I. Cognitive function and health-related quality of life in elderly patients with hypertension—baseline data from the study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *Blood Press.* 2002; 11(3): 157–165.
- Tillin T, Orchard T, Malm A, Fuller J, Chaturvedi N. The role of antihypertensive therapy in reducing vascular complications of type 2 diabetes. Findings from the Diabetic Retinopathy Candesartan Trials-Protect 2 study. *J Hypertens.* 2011 Jul; 29(7): 1457–1462.
- Belcher G, Hübner R, George M, Elmfeldt D, Lunde H. Candesartan cilexetil: safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension. *J Hum Hypertens.* 1997 Sep; 11(Suppl 2): S85–89.
- Kjeldsen SE, Ståhlhammar J, Hasvold P, Bodegard J, Olsson U, Russell D. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *J Hum Hypertens.* 2010 Apr; 24(4): 263–273. Epub 2009 Nov 5.
- McMurray JJ, Ostergren J, Pfeffer M, Swedberg K, Granger C, Yusuf S, Held P, Michelson E, Olofsson B; CHARM committees and investigators. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure—Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail.* 2003 Jun; 5(3): 261–270.
- Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, Granger CB, Hradec J, Kuch J, McKelvie RS, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Held P, Solomon SD, Yusuf S, Swedberg K; Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation.* 2004 Oct 26; 110(17): 2618–2626. Epub 2004 Oct 18.
- Sliva J. Candesartan v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. *Farmakoterapie.* 1/2012; 8: 118–122.

Článek přijat redakcí: 29. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 18. 9. 2012

MUDr. Marek Janka

Koronární jednotka Interního oddělení,
Oblastní nemocnice Kladno
Vančurova 1548, 272 59 Kladno
marek.janka@centrum.cz