

Klinické zkušenosti s fixní kombinací candesartanu 32 mg a hydrochlorothiazidu

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. lékařská fakulta UK, Praha

Hypertenze se dnes řadí k nejčastějším onemocněním postihujícím kardiovaskulární systém. U mnoha hypertoniků se bohužel často při monoterapii nedaří dosáhnout optimální kontroly krevního tlaku, a jsme tak nuceni volit léčbu kombinační. V rámci tohoto článku je podán přehled dosavadních klinických zkušeností s candesartanem v kombinaci s thiazidovým diuretikem hydrochlorothiazidem.

Klíčová slova: hypertenze, sartany, candesartan, diuretika, hydrochlorothiazid.

Clinical experience with a fixed combination of candesartan 32 mg and hydrochlorothiazide

Currently, hypertension is one of the most common disease affecting cardiovascular system. Even if the monotherapy by antihypertensives is used, many patients are not controlled adequately, thus combination treatment has to be started. This article summarizes up to date clinical experience with candesartan in a combination with a thiazide diuretic agent, hydrochlorothiazide.

Key words: hypertension, sartans, candesartan, diuretics, hydrochlorothiazide.

Interní Med. 2013; 15(2): 78–79

Candesartan cilexetil (dále C) se řadí mezi antagonisty receptorů AT_1 (sartany), přičemž se vyznačuje poměrně vysokou afinitou k těmto receptorům a současně pomalu probíhající disociací – vazba je tak silná, že není rozrušena ani vysokou koncentrací přirozeného ligandu, angiotenzinu II (1). Ta je výrazně vyšší např. ve srovnání s losartanem (2), o čemž mj. svědčí i pozorované signifikantní snížení krevního tlaku s odstupem 48 hodin po vynechání dávky, a to i při užití pouze 16 mg tablety (3; 4). Jeho antihypertenzní účinek je dostatečně prokázán řadou studií, ze kterých je patrný jeho na dávce závislý účinek.

Hydrochlorothiazid (dále HCTZ) patří k nejúžívanějším thiazidovým diuretikům, kteréžto mj. blokují reabsorpci sodíku a chlóru v tubulárním systému ledvin, čímž je zajištěna zvýšená diuréza. Ačkoliv jsou dnes thiazidy jednou ze čtyř základních skupin antihypertenziv, jejich přesný antihypertenzní účinek je stále diskutován. Obecně však lze říci, že snížení krevního tlaku je dáno nejspíše snížením objemu cirkulujících tekutin, a tedy i srdečního výdeje (5).

Klinické zkušenosti

Každá z uvedených látek může být podávána jednak v monoterapii, jednak je vzhledem k prokázanému vzájemně synergickému účinku možné terapeuticky podávat i jejich fixní kombinaci. Klinické zkušenosti s touto kombinací jsou poměrně bohaté a k dispozici nemáme pouze srovnávací studie s placebem, ale i studie porovnávací účinek oproti aktivnímu komparátoru. V následujícím textu budou diskutovány

především studie, ve kterých bylo užito 32 mg candesartanu, neboť přestože dávky nižší, tj. 8 a 16 mg jsou rovněž účinné, u mnohých pacientů není tato dávka postačující k adekvátní kontrole hypertenze, a to ani při koadministraci HCTZ v dávce 12,5 mg.

V jedné z prvních randomizovaných dvojitě zaslepených studií byla účinnost kombinace C/HCTZ 32/12,5 mg nebo C/HCTZ 32/25 mg u osob s primární hypertenzí porovnávána oproti samotnému candesartanu 32 mg ($n = 1\,975$). Průměrné hodnoty krevního tlaku při randomizaci 153/97 mm Hg s odstupem 8 týdnů poklesly o 6,1/5,6 mm Hg u osob léčených monoterapií, o 13,0/8,8 mm Hg u kombinace s nižší dávkou HCTZ a o 15,5/10,0 mm Hg při léčbě kombinací s vyšší dávkou HCTZ ($p < 0,01$ vs. obě zbylá ramena studie), přičemž léčba byla nemocnými dobře snášena – obrázek 1 (6).

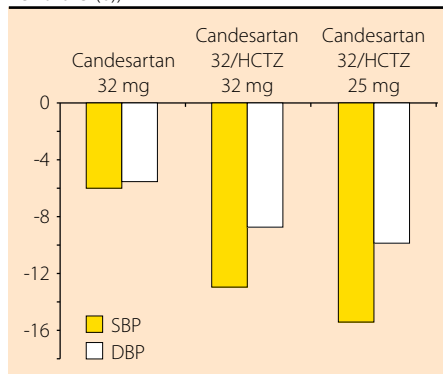
V 8týdenní randomizované dvojitě zaslepené studii s ambulantně léčenými mírnými

až středně těžkými esenciálními hypertoniky ve věku 20–80 let ($n = 1\,524$) vedlo podávání fixní kombinace C/HCTZ 32/25 mg k výraznému poklesu průměrných hodnot systolického i diastolického krevního tlaku o 21/14 mm Hg, což bylo signifikantně více než při léčbě samotným C 32 mg (13/9 mm Hg), HCTZ 25 mg (12/8 mm Hg) či při užívání placeba (4/3 mm Hg) – $p < 0,001$ pro veškerá srovnání. Tento účinek korespondoval i s nejvyšším počtem nemocných, jejichž hodnota krevního tlaku na konci studie byla nižší než 140/90 mm Hg – 63 % ($p < 0,001$ pro všechna srovnání). Veškerá léčba podávaná v rámci studie byla přitom nemocnými obecně dobře snášena (7).

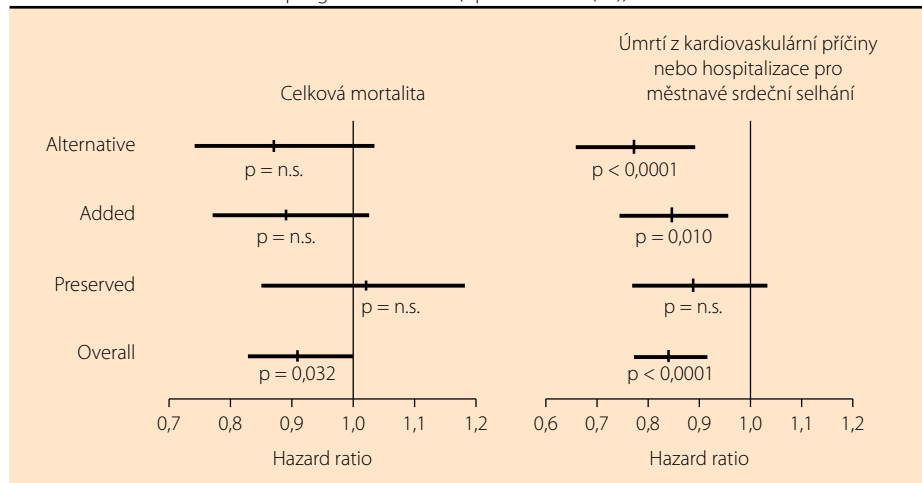
Důležité výsledky přináší novější prospektivní observační studie CHILL Triple T, do které byli zařazeni nemocní s nekontrolovanou hypertenzí s kardiovaskulárním rizikem ($n = 4\,600$; průměrný věk 63 let), kteří byli léčeni fixní kombinací C/HCTZ (ovšem v nižší dávce obou látek, tj. 16/12,5 mg) nebo monoterapií C v dávce 32 mg. Její autoři zde popisují prakticky srovnatelný a současně vysoce signifikantní antihypertenzní účinek, přičemž při užívání fixní kombinace poklesl krevní tlak o 28,5/14,2 mm Hg ($p < 0,001$ vs. baseline) a při užívání vysoké dávky C o 29,73/14,1 mm Hg ($p < 0,001$ vs. baseline). V obou ramenech studie byla léčba výborně snášena s incidencí závažných nežádoucích účinků nižší než 0,1 % (8).

Z téhož roku pochází i korejská studie CAESAR (Candesartan Effect in Second Stage Arterial Hypertension), jejíž autoři porovnávali účinnost fixní kombinace C/HCTZ v dávkách

Obrázek 1. Vliv užívání candesartanu či jeho kombinace s HCTZ na pokles krevního tlaku (upraveno dle (6))



Obrázek 2. Vliv candesartanu na celkovou mortalitu, kardiovaskulární mortalitu či hospitalizaci z důvodu srdečního selhání v programu CHARM (upraveno dle (10))



16/12,5 mg a 32/12,5 oproti candesartanu v dávkách 16 mg a 32 mg, přičemž nižší dávka candesartanu byla v průběhu prvních čtyř týdnů podávána všem nemocným, teprve následně byla titrována až na 32 mg. Studie byla koncipována jako 8týdenní multicentrická a randomizovaná a zúčastnilo se jí 253 hypertoniků, přičemž 80,4 % z nich dosud nikdy neužívalo jakékoliv antihypertenzivum. Iniciální hodnoty krevního tlaku vsedě byly 160,7/104,6 mm Hg. S odstupem 4 týdnů došlo u osob léčených kombinací C/HCTZ 16/12,5 mg k signifikantnímu poklesu systolického i diastolického krevního tlaku (snížení o 28,7/17,8 mm Hg), což bylo výraznější ve srovnání s monoterapií C 16 mg (snížení o 20,5/14,1 mm Hg) – $p < 0,01$ (mezi oběma skupinami pro systolický i diastolický krevní tlak). Zvýšením dávky candesartanu bylo dosaženo ještě dalšího snížení, a sice o 4,1/3,8 mm Hg u kombinace a o 4,0/2,0 mm Hg při monoterapii candesartanem – $p < 0,001$ pro obě skupiny ve srovnání s hodnotami ve 4. týdnu. Při léčbě fixní kombinací bylo dosaženo cílových hodnot u vyššího počtu nemocných – 70,6 % vs. 53,2 % ($p = 0,014$) (9).

Z hlediska indikace srdečního selhání jsou zásadní výsledky klinického programu **CHARM** (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) zahrnující 3 rozsáhlé randomizované, dvojité zaslepené

a placebem kontrolované mezinárodní studie, v rámci kterých byla dávka candesartan cilexetilu postupně titrována až na 32 mg 1x denně. Následnou analýzou byla prokázána vysoká míra adherence nemocných k nastavené léčbě, která byla prakticky srovnatelná s užíváním placeba, a současně i nižší celková a kardiovaskulární mortalita či nižší potřeba hospitalizace z důvodu srdečního selhání při léčbě candesartanem – obrázek 2 (10–12).

Závěr

Candesartan je aktuálně nejčastěji užívaným zástupcem sartanů v rámci zemí západní Evropy. Užití jeho vyšší dávky ve fixní kombinaci s hydrochlorothiazidem představuje zajímavou a současně v klinických studiích ověřenou alternativu v léčbě hypertoniků dostatečně nereagujících na stávající terapii (13). Bezpečnostní profil takové kombinace se přitom nikterak významně neliší od obou látek užívaných samostatně nebo případně v kombinaci s využitím nižších dávek. Zaznamenáno nebylo ani zvýšené riziko farmakokinetických interakcí (14).

Literatura

1. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am.J.Hypertens.* 2000; 13: 185–245.
2. Fuchs B, Breithaupt-Grogler K, Belz GG, et al. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of candesartan and losartan in man. *J.Pharm.Pharmacol* 2000; 52: 1075–1083.

3. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–1287.
4. Lacourciere Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. *Candesartan/Losartan study investigators. Am.J.Hypertens.* 1999; 12: 1181–1187.
5. Slíva J, Votava M. *Farmakologie, Lékařské repertorium* Edition, Praha: Triton, 2011: 400 pp.
6. Bonner G. Antihypertensive efficacy and tolerability of candesartan-hydrochlorothiazide 32/12.5 mg and 32/25 mg in patients not optimally controlled with candesartan monotherapy. *Blood Press Suppl* 2008; 2: 22–30.
7. Edes I. Combination therapy with candesartan cilexetil 32 mg and hydrochlorothiazide 25 mg provides the full additive antihypertensive effect of the components: A randomized, double-blind, parallel-group study in primary care. *Clin Drug Investig.* 2009; 29: 293–304.
8. Bonner G, Landers B, Bramlage P. Candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide combination treatment versus high-dose candesartan cilexetil monotherapy in patients with mild to moderate cardiovascular risk (CHILL Triple T). *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 85–95.
9. Lee HY, Hong BK, Chung WJ, et al. Phase IV, 8-week, multicenter, randomized, active treatment-controlled, parallel group, efficacy, and tolerability study of high-dose candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. *Clin Ther.* 2011; 33: 1043–1056.
10. Mengden T, Vetter H, Tousset E, Uen S. Management of patients with uncontrolled arterial hypertension—the role of electronic compliance monitoring, 24-h ambulatory blood pressure monitoring and Candesartan/HCTZ. *BMC.Cardi-vasc.Disord.* 2006; 6: 36.
11. Slíva J. Candesartan v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. *Farmakoterapie* 2012; 8: 53–57.
12. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 2005–2011.
13. Mugellini A, Nieswandt V. Candesartan plus hydrochlorothiazide: an overview of its use and efficacy. *Expert.Opin. Pharmacother.* 2012; 13: 2699–2709.
14. Aberg JG, Olofsson B, Karlson BW. Pharmacokinetic interaction study with fixed high dose combinations of candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide. *Int.J.Clin Pharmacol Ther.* 2011; 49: 750–755.

Článek přijat redakcí: 15. 1. 2013
Článek přijat k publikaci: 31. 1. 2013

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha
Ruská 2411/87, 100 00 Praha 10
jiri.sliva@lf3.cuni.cz