

Kandesartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych

Candesartan in the treatment of arterial hypertension and its cardiovascular complications

Summary

Candesartan, a selective angiotensin II AT₁ receptor blocker is used in arterial hypertension in monotherapy or in combined treatment. On the contrary to ACE inhibitors candesartan does not influence the bradykinine levels hence incidence of dry cough and angioedema is much lower. Majority of the hypotensive effect of the drug is being observed after the first two weeks of chronic therapy and full influence after 4–6 weeks of regular pharmacotherapy and does not diminish in longitudinal annual observation. The publication aims at brief description, in the light of data from available large clinical trials, of the candesartan's hypotensive effectiveness in comparison with other hypotensive agents or in combination with them, its influence on left ventricle hypertrophy, heart failure, cerebrovascular risk and new-onset diabetes incidence.

key words: candesartan, arterial hypertension, hypotensive effectiveness, cardiovascular complications
Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 5, pages 311–320.

Wstęp

Kandesartan jest swoistym, wybiórczym antagonistą receptora AT₁ dla angiotensyny II, który ma ponad 10 000 razy większe powinowactwo do receptora AT₁ niż AT₂, dzięki czemu nie blokuje korzystnych dla układu sercowo-naczyniowego efektów stymulacji drugiego z nich. Zablokowanie re-

ceptora AT₁ prowadzi do redukcji obkurczenia naczyń tętniczych, a w późniejszym etapie również żylnych, co w rezultacie doprowadza do obniżenia ciśnienia tętniczego. Częściowo za efekt wazodylatacji odpowiedzialna jest redukcja liczby wolnych rodników neutralizujących tlenek azotu, które powstałyby podczas stymulacji receptora AT₁. Drugi mechanizm działania hipotensyjnego leku to nasilenie diurezy i natriurezy, w dużej mierze związane ze zmniejszeniem stężenia aldosteronu, a trzeci to wpływ sartanu na układ współczulny poprzez zablokowanie presynaptycznych receptorów AT₁ odpowiedzialnych za uwalnianie noradrenaliny. Dodatkowo stymulacja receptorów AT₁ prowadzi do przerostu błony mięśniowej naczyń i lewej komory serca. Zablokowanie receptorów AT₁ redukuje nasilenie tego procesu, przez co ogranicza wzrost obwodowego oporu naczyniowego i hipertrofii lewej komory serca. Ograniczenie przerostu błony mięśniowej naczyń i przerostu lewej komory serca skutkuje niższymi wartościami ciśnienia tętniczego, jak również mniejszym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym pacjenta [1–5].

Kandesartan w nadciśnieniu tętniczym może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Stosowany doustnie raz na dobę skutecznie i długotrwale obniża zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem, niezależnie od wieku i płci. W przeciwieństwie do inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), nie wpływa na rozpad bradykininy, co zmniejsza częstość takich działań niepożądanych, jak kaszel czy obrzęk naczynioruchowy. Dzięki blokadzie na poziomie receptorów nie dochodzi również do przełamania efektu hipotensyjnego leku podczas długotrwałej farmakoterapii, związanego ze wzrostem stężenia reniny i angiotensyny II. Wykazano utrzymanie się działania hipotensyjnego leku przez po-

Adres do korespondencji: Dr n. med. Ludwina Szczepaniak-Chicheł
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań, tel./faks: (061) 854–90–90
e-mail: szczepaniak-chichel@o2.pl



Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

nad 24 godziny ze wskaźnikiem T/P (*trough-to-peak*) rzędu 80%. Nie stwierdzono w przypadku kandesartanu występowania „efektu pierwszej dawki” ani „efektu z odbicia” przy nagłym odstawieniu leku [6, 7]. Ze względu na słabe wchłanianie z przewodu pokarmowego kandesartan jest stosowany w postaci proleku — cyleksetylu kandesartanu, który podczas wchłaniania ulega hydrolizie z estru do postaci aktywnej, metabolitu CV 11974, czyli kandesartanu, aktywnego związku selektywnie blokującego receptory AT₁ dla angiotensyny II [8]. Maksymalne stężenie kandesartanu w osoczu (C_{max}) pojawia się po 3–6 godzinach. Czas połowicznej eliminacji kandesartanu wynosi około 9 godzin. Większość kandesartanu po doustnym podaniu jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem (30%) i żółcią (ok. 70%), a tylko w niewielkim stopniu lek ten podlega O-deetylacji w wątrobie do nieaktywnego metabolitu [7, 9]. Efekt hipotensyjny po podaniu jednorazowym pojedynczej dawki leku pojawia się po 2 godzinach. Przy długotrwałym stosowaniu kandesartanu większość siły działania hipotensyjnego jest widoczna po 2 tygodniach, pełen efekt po 4–6 tygodniach regularnej farmakoterapii i nie ustępuje w długoterminowej, rocznej obserwacji przy stałym przyjmowaniu preparatu [10].

Skuteczność kandesartanu i innych leków hipotensyjnych porównywano w wielu badaniach. Jednym z pierwszych było badanie *The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)*, w którym po średnio 4-letniej obserwacji redukcja ciśnienia tętniczego okazała się nieznacznie większa w grupie kandesartanu (o 21,7/10,8 v. 18,5/9,2), a redukcja częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego (śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru) wyniosła 11% (p = 0,19). Stwierdzono natomiast, że częstość występowania udaru mózgu niezakończonych zgonem oraz nowych przypadków cukrzycy typu 2 były mniejsze o odpowiednio 28% i 20% w grupie kandesartanu. Badanie SCOPE wykazało, że kandesartan jest co najmniej tak dobrym lekiem hipotensyjnym, jak inne, a możliwe, że nawet lepszym ze względu na tendencję w kierunku większej redukcji ciśnienia tętniczego i liczby incydentów sercowo-naczyniowych [11–13]. Zmniejszenie liczby nowych przypadków cukrzycy i udarów mózgu pokrywa się z wnioskami z badania *Left Ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril (LIFE)* — również dotyczącego leku z grupy sartanów, a przeprowadzonego z udziałem większej populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Z **metaanalizy Turnbulla i wsp.** porównującej wpływ różnych grup leków hipotensyjnych (obejmującej również wyniki badania SCOPE) wynika, że redukcja liczby incydentów sercowo-naczyniowych

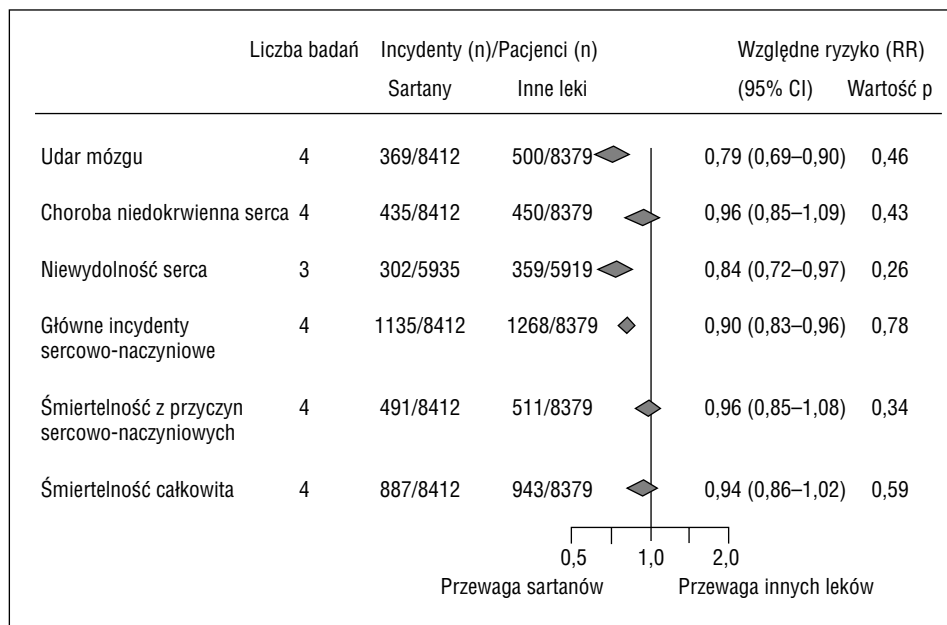
zależy od stopnia obniżenia ciśnienia tętniczego, niezależnie od rodzaju zastosowanego leku. Porównanie sartanów z innymi grupami leków w tej metaanalizie nie wykazało różnicy w redukcji śmiertelności, a jedynie różnice w częstości występowania udaru mózgu i niewydolności serca na korzyść pacjentów stosujących leki blokujące receptor AT₁, przy czym różnica o 2/1 mm Hg w stopniu redukcji średniego ciśnienia tętniczego może tylko częściowo tłumaczyć wpływ na liczbę incydentów mózgowo-naczyniowych (ryc. 1) [14].

Skuteczność hipotensyjną kandesartanu w monoterapii, jak również w skojarzeniu z innymi lekami przeanalizowano w badaniu **Weira i wsp.** z 2001, które objęło prawie 6,5 tysiąca pacjentów. Wykazano w nim, że lek ten jest skuteczny hipotensyjnie i dobrze tolerowany, niezależnie od płci, wieku i rasy. W przypadku monoterapii kandesartan obniżał ciśnienie tętnicze w nadciśnieniu pierwotnym skurczowo-rozkurczowym i izolowanym skurczowym o odpowiednio 18,7/13,1 mm Hg i 17,0/4,4 mm Hg, natomiast w przypadku dodawania tego preparatu do innego wcześniej stosowanego efekt hipotensyjny wahał się od 17,8/11,3 do 11,6/4,5 mm Hg, w zależności od rodzaju nadciśnienia i leku stosowanego jako terapia I rzutu [15]. Największą skuteczność hipotensyjną spośród badanych połączeń stwierdzono w przypadku kandesartanu i diuretyku tiazydowego (tab. I).

Addytywne działanie hipotensyjne kandesartanu i hydrochlorotiazydu zostało udowodnione w wielu badaniach. Połączenie to jest korzystne ze względu na dobry efekt hipotensyjny, przy zachowanym, mimo dodania diuretyku tiazydowego, typowym dla sartanów małym ryzyku działań niepożądanych (ryc. 2) [16].

Innym często stosowanym, dobrze tolerowanym i skutecznym hipotensyjnie połączeniem jest stosowanie kandesartanu i długodziałającego dihidropirydynowego antagonisty wapnia, na przykład amlodipiny. Takie skojarzenie może być przydatne w przypadku stanów spastycznych naczyń, na przykład dławicy piersiowej Prinzmetal’a [17].

Połączenie sartanów z inhibitorami ACE budzi aktualnie dużo kontrowersji ze względu na potencjalne ryzyko pogorszenia funkcji nerek, ale należy pamiętać, że jest to połączenie stosowane w niektórych przypadkach przez nefrologów i diabetologów celem redukcji ryzyka wystąpienia mikroalbuminurii lub nasilenia białkomoczu — pod warunkiem ścisłej kontroli funkcji nerek u leczonego pacjenta i dobrej tolerancji takiego połączenia. Uzasadnieniem dla stosowania takiego połączenia są wyniki m.in. badania **Koh i wsp.**, gdzie połączenie ramiprilu i kandesartanu nie tylko poprawiało kontrolę wartości ciśnienia tętniczego, ale i funkcję śródbrzońka [ocena FMD (*flow mediated dilata-*



Rycina 1. Wyniki metaanalizy Turnbulla i wsp. porównującej wpływ sartanów i innych grup leków hipotensyjnych.

Figure 1. Results of the comparison between candesartan and other antihypertensive drugs according to metaanalysis by Turnbull and coauthors

Tabela I. Skuteczność hipotensyjna kandesartanu jako drugiego leku w terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego (wyniki badania ACTION)

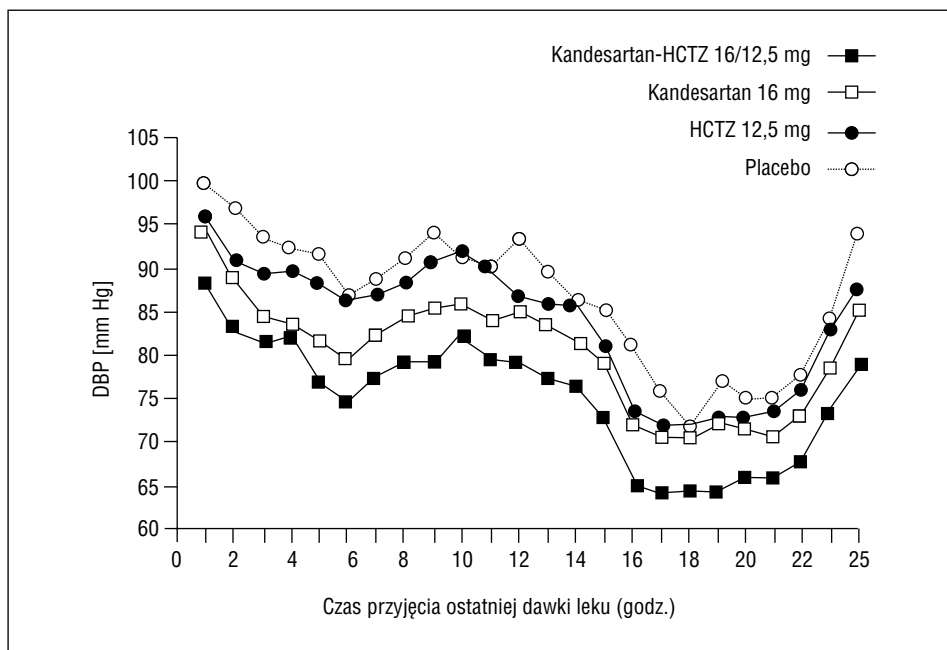
Table II. Hypotensive effectiveness of candesartan as an added-on drug within two-drug treatment regimen in arterial hypertension – results of the ACTION study

Lek stosowany jako pierwszy	Nadciśnienie tętnicze pierwotne (n = 5446)	Izolowane nadciśnienie skurczowe (n = 1014)
	Wyjściowo średnie ciśnienie tętnicze 156/97 mm Hg	Wyjściowo średnie ciśnienie tętnicze 158/81 mm Hg
Diuretyk	17,8/11,3 mm Hg	17,4/5,1 mm Hg
Antagonista wapnia	16,6/11,2 mm Hg	15,6/3,6 mm Hg
Beta-adrenolityk	16,5/10,4 mm Hg	14,0/4,8 mm Hg
Inhibitor ACE	15,3/10,0 mm Hg	13,4/4,3 mm Hg
Alfa-adrenolityk	16,4/10,4 mm Hg	11,6/4,5 mm Hg

tion)] oraz poprawiało profil stężeń adiponektyny i leptyny w porównaniu z wartościami wyjściowymi i efektami monoterapii każdym z tych leków z osobna. Stwierdzono obecność korelacji między stężeniem adiponektyny a insulinowrażliwością w każdej z trzech badanych grup [18]. Z kolei w badaniu *Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study (CALM)* połączenie kandesartanu i lisinoprylu wiązało się ze znacząco większą redukcją ciśnienia tętniczego oraz tendencją do redukcji częstości występowania mikroalbuminurii u osób leczonych [19, 20].

Poza leczeniem nadciśnienia tętniczego leki blokujące receptor dla angiotensyny II są stosowane również w skurczowej niewydolności serca (korzystny

wpływ na obciążenie wstępne i następcze, remodeling, regresja przerostu lewej komory serca, redukcja stężeń aldosteronu i noradrenaliny) [21] i poprawiają rokowanie u pacjentów z wywiadem niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego. Sartany mogą stanowić korzystne uzupełnienie terapii w cukrzycy typu 2, zwłaszcza ze współistniejącą nefropatią, i w przypadku przewlekłej choroby nerek z mikroalbuminurią lub białkomoczem o etiologii innej niż cukrzycowa (ochronny wpływ na funkcję nerek, postulowana redukcja insulinoporności, korzystny wpływ na profil glikemii, neutralność względem parametrów lipidogramu, mniejsze nasilenie procesów włóknienia wysepek Langerhansa, redukcja stresu oksydacyjnego).



Rycina 2. Wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki leku — porównanie kandesartanu, hydrochlorotiazidu (HCTZ), terapii złożonej i placebo (na podstawie: Baumgart P. i wsp., 2000)

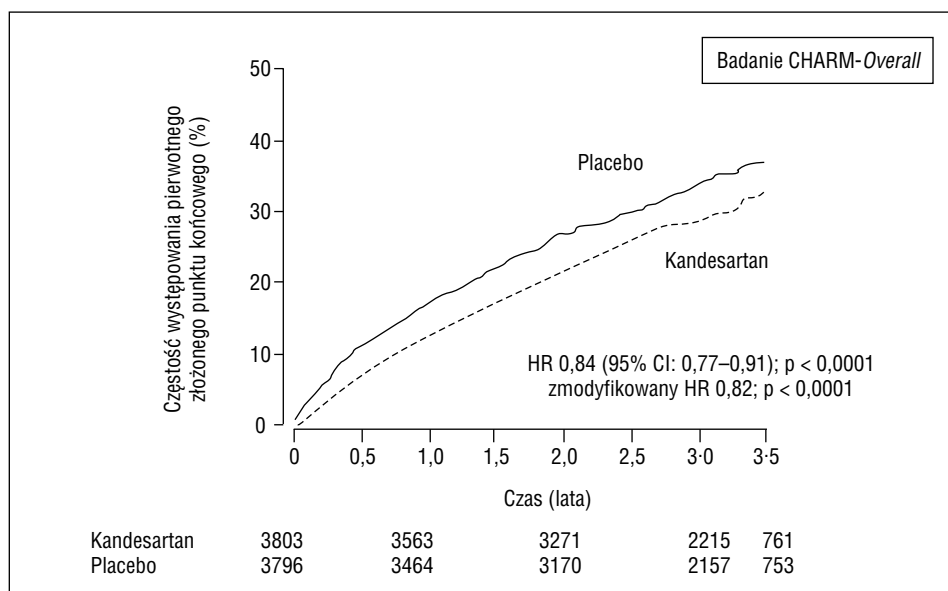
Figure 2. Diastolic blood pressure values after 24 hours from administration of the last dose of drug — comparison of candesartan, hydrochlorothiazide, combined therapy and placebo [acc. to Baumgart P. et al., 2000]

Jednym z większych badań klinicznych, w których udowodniono wpływ kandesartanu na redukcję **przerostu lewej komory serca** było badanie *Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH)* porównujące prospektywnie wpływ kandesartanu i enalaprilu na redukcję ocenianej echokardiograficznie masy lewej komory z jej przerostem w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Okazało się, że oba leki, przy podobnym obniżeniu wartości ciśnienia, w podobnym stopniu zredukowały masę lewej komory u leczonych pacjentów ($-10,9\%$ v. $-8,4\%$; $p < 0,001$). Odsetek osób uzyskujących normalizację masy lewej komory był nieistotnie statystycznie większy w grupie kandesartanu ($36,3\%$ v. $28,6\%$) [22].

Stosowanie sartanów w **niewydolności serca** sprawdzono w wielu badaniach klinicznych. Dla kandesartanu najistotniejszym było badanie *Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)* [23], na które złożyły się: **CHARM-Added** (dodanie kandesartanu u pacjentów przyjmujących długotrwale inhibitor ACE), **CHARM-Alternative** (zastosowanie kandesartanu u osób z nietolerancją inhibitora ACE) i **CHARM-Preserved** (zastosowanie kandesartanu u pacjentów z izolowaną rozkurczową dysfunkcją lewej komory serca). Łącznie do badania CHARM włączono 7599 chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Pierwotnym punktem końcowym każde-

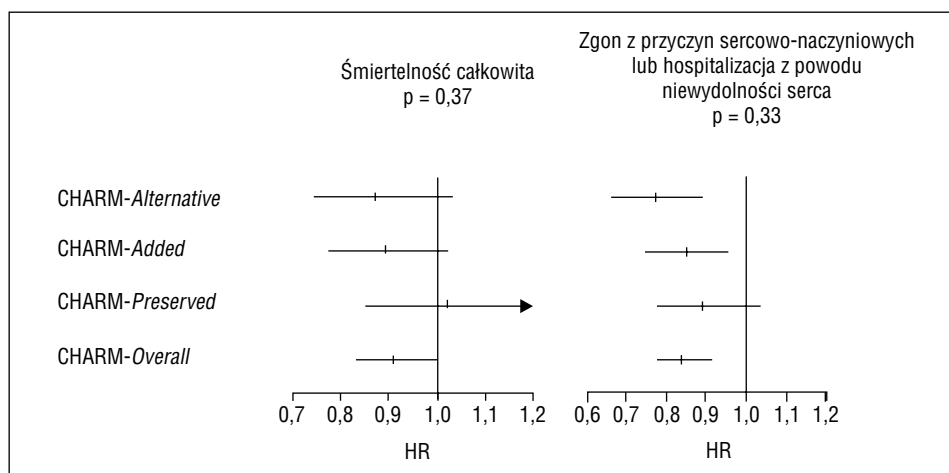
go z tych badań była śmiertelność sercowo-naczyniowa lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, natomiast w przypadku badania **CHARM-Overall** analizującego łącznie dane dotyczące wszystkich zakwalifikowanych pacjentów — śmiertelność całkowita [24].

W badaniu **CHARM-Added** pierwotny złożony punkt końcowy wystąpił u 483 pacjentów (37,9%) w grupie kandesartanu i 538 pacjentów w grupie placebo (42,3%) ($p = 0,01$). Terapia kandesartanem w badaniu **CHARM-Added** wiązała się z redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 16% i redukcją liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 17%. Dane z badania **CHARM-Added** nie wykazały istnienia jakichkolwiek powikłań związanych z zastosowaniem jednocześnie beta-adrenolityku, inhibitora ACE i kandesartanu u osób z niewydolnością serca [25]. W badaniu **CHARM-Alternative** w grupie osób, które nie mogły stosować inhibitora ACE ze względu na niewydolność nerek tylko u 23% wystąpiła ich dysfunkcja przy stosowaniu sartanu. Obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu inhibitora ACE był obecny w wywiadzie 39 osób z badanych — tylko u 3 z nich wystąpił ponownie po podaniu sartanu. Terapia kandesartanem wiązała się z redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 15% i redukcją liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 32% [26].



Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla pierwotnego złożonego punktu końcowego badania CHARM-Overall (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca)

Figure 3. Kaplan-Meier curves for primary combined end-point in CHARM-Overall study (death of cardiovascular causes or hospitalization due to exacerbation of heart failure symptoms)



Rycina 4. Śmiertelność całkowita oraz częstość występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego w badaniach CHARM-Added, CHARM-Alternative, CHARM-Preserved i CHARM-Overall

Figure 4. Overall mortality and incidence of primary combined end-point in CHARM-Added, CHARM-Alternative, CHARM-Preserved and CHARM-Overall trials

W badaniu CHARM-*Preserved* pierwotny punkt końcowy wystąpił u 24,3% w grupie placebo i 22% pacjentów w grupie kandesartanu ($p = 0,118$). Terapia kandesartanem wiązała się z redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 1% i redukcją liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 15% [27].

W podsumowaniu danych ze wszystkich trzech programów w jednym — CHARM-*Overall* podczas obserwacji zmarło ogółem 23% pacjentów z grupy

kandesartanu i 25% z grupy nieprzyjmującej tego leku ($p = 0,055$), natomiast redukcja śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w grupie kandesartanu okazała się istotna statystycznie (ryc. 3 i 4). Dodatkowo wykazano, że kandesartan redukował częstość zarówno nagłych zgonów sercowych ($p = 0,036$), jak i zgonów związanych ze stopniową progresją choroby ($p = 0,008$), aczkolwiek wpływ ten dotyczył przede wszystkim pacjentów

z frakcją wyrzutową poniżej 40%. Zastosowanie leku redukowało również zaawansowanie objawów niewydolności serca w klasyfikacji NYHA ($p = 0,003$) [28, 29].

Poprawę tolerancji wysiłku i redukcję nasilenia objawów zastoinowej niewydolności serca przy stosowaniu kandesartanu w sposób zależny od dawki leku wykazało również badanie *Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH)* [30].

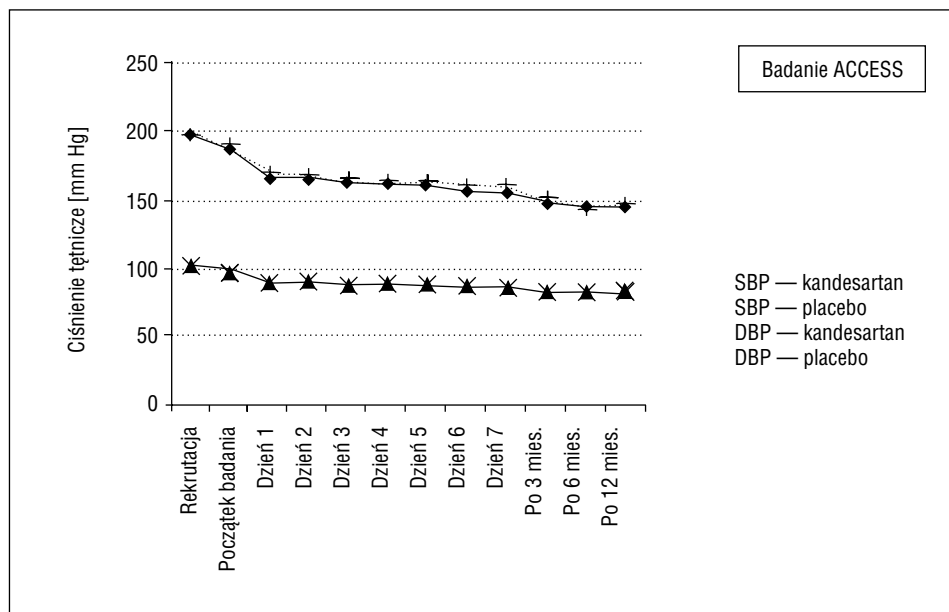
Rola antagonistów receptora angiotensyny II w leczeniu osób z **chorobą niedokrwinną serca** nie jest jeszcze w pełni określona. Inhibitory ACE wydają się nadal, spośród preparatów blokujących układ renina–angiotensyna, lekami preferowanymi w tym przypadku. Sartany mogą stanowić uzupełnienie standardowego leczenia albo alternatywę w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE. Potwierdzają to stanowisko wyniki **metaanalizy Al Khalaf i wsp.** z 2009 roku oceniającej częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca, u pacjentów bez niewydolności serca [31]. Objęła ona populację ponad 89 tysięcy chorych z 37 badań, leczonych różnymi sartanami, w tym również kandesartanem. Na podstawie wyników autorzy metaanalizy stwierdzili, że nie ma podstaw by uznać, że u osób bez niewydolności serca sartany dają podobną ochronę przed zawałem serca co inhibitory ACE (OR 1,09; 95% CI: 1,00–1,18; $p = 0,05$). Stwierdzono jednocześnie, podobnie jak w przytaczanej wcześniej metaanalizie Turnbulla i wsp. tendencję do mniejszej częstości udaru mózgu u osób leczonych sartanami.

Ryzyko **incydentów mózgowo-naczyniowych** u osób z nadciśnieniem tętniczym maleje w przypadku skutecznej redukcji ciśnienia do wartości prawidłowych, ale poza działaniem hipotensyjnym istotna jest obecność innych mechanizmów specyficznych dla poszczególnych grup leków. Wiadomo na podstawie danych z badań klinicznych, że ryzyko udaru mózgu i obszar ewentualnego niedokrwienia są w większym stopniu redukowane przez diuretyki i antagonistów receptora dla angiotensyny II niż przez beta-adrenolityki czy inhibitory ACE. Pozahipotensyjny ochronny wpływ sartanów na ośrodkowy układ nerwowy wynika z selektywnego blokowania receptorów AT_1 , z jednoczesnym pobudzeniem receptorów AT_2 z racji zwiększenia się stężenia wolnej $ATII$, bez towarzyszącego wzrostu stężenia bradykininy typowego dla inhibitorów ACE. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie dożylnie $ATII$ może zmniejszać obszar niedokrwienia i redukować śmiertelność związaną z udarem, natomiast bradykinina w sytuacji niedo-

krwienia nasila zmiany w neuronach i zwiększa ryzyko obrzęku oraz obszar niedokrwienia — prawdopodobnie poprzez stymulację receptorów Bk_2 . Z badań doświadczalnych przeprowadzanych na zwierzętach wynika, że sartany obniżają napięcie ścian naczyń w ośrodkowym układzie nerwowym, poprawiają przepływ w naczyniach i wydolność krążenia obocznego podczas niedokrwienia, co skutkuje w przypadku wcześniejszej terapii lekami z tej grupy: zmniejszeniem obszaru zajętego udarem, gdy do niego dojdzie, i mniejszym ryzykiem wystąpienia obrzęku, jak również redukcją grubości *intima-media* w tętnicy środkowej mózgu. Te efekty są niezależne od działania hipotensyjnego leków z tej grupy [32, 33]. Dodatkowo w pracy **Raynera i wsp.** stosowanie kandesartanu lub losartanu wiązało się ze zmniejszeniem stężenia fibrynogenu ($p < 0,02$), co może również przekładać się na redukcję ryzyka incydentów mózgowych przy stosowaniu leków z tej grupy [34].

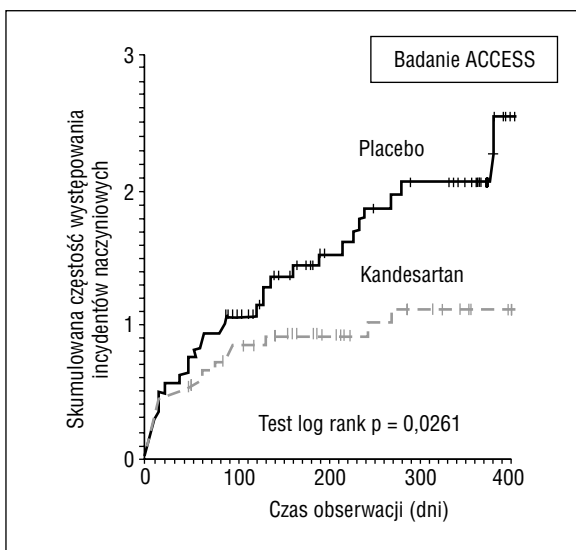
Wyniki badań na zwierzętach znajdują potwierdzenie w badaniach klinicznych. W badaniu **SCOPE** zaobserwowano nieznamiennej 11-procentową redukcję założonego w badaniu pierwotnego punktu końcowego (złożonego ze śmiertelności sercowo-naczyniowej, wystąpienia udaru mózgu lub zawału serca), istotną redukcję liczby udarów mózgu niezakończonych zgonem o 28% ($p = 0,04$) i znajdującą się na granicy istotności statystycznej redukcję liczby wszystkich udarów mózgu ($p = 0,056$). W przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego leczenie kandesartanem wiązało się z redukcją ryzyka udaru mózgu o 42%, mimo niewielkiej różnicy w stopniu redukcji ciśnienia tętniczego między badanymi grupami [11, 12]. Niektóre analizy danych z badania SCOPE sugerują również korzystny wpływ sartanów na zachowanie funkcji poznawczych u osób starszych i tempo pojawiania się zmian otępiennych związanych z wiekiem [35, 36].

Mimo przesłanek o neuroprotekcijnym wpływie antagonistów receptora AT_1 i dowodów na ich skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru mózgu, ta grupa leków ze względu na ryzyko wtórnego uszkodzenia niedokrwionych obszarów mózgu związane z hipotonią, długo nie była stosowana w ostrej fazie niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego. Dopiero dane z badania **ACCESS** porównujące leczenie kandesartanem od pierwszej doby z leczeniem po tygodniu od incydentu pozwoliły na wprowadzenie leku do terapii udaru mózgu we wczesnej jego fazie. Randomizację przerwano po włączeniu 342 chorych (na 500 planowanych) ze względu na znamiennej statystycznie różnicę w liczbie incydentów naczyniowych na korzyść wczesnego



Rycina 5. Wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów w badaniu ACCESS

Figure 5. Blood pressure values in ACCESS study



Rycina 6. Częstość występowania incydentów naczyniowych w badaniu ACCESS

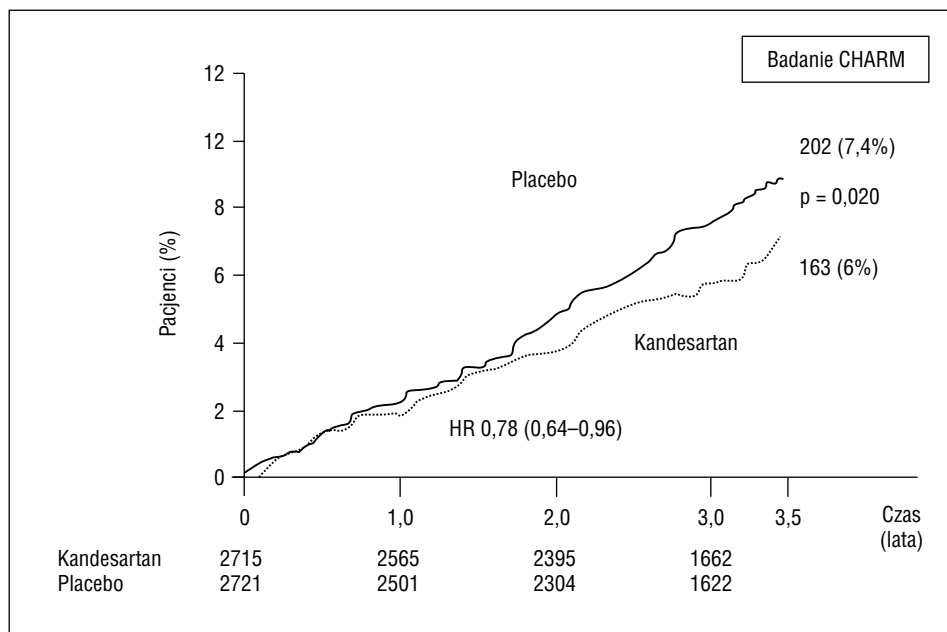
Figure 6. Incidence of vascular accidents in the ACCESS study

zastosowania kandesartanu (9,8% *v.* 18,7%), przy nieróżniących się wartościach ciśnienia w obu ramionach badania (ryc. 5 i 6) [37].

Analizując dane z licznych badań klinicznych dotyczących sartanów, zauważono, że liczba osób zgłaszających **bóle głowy lub migrenę** jest niższa u osób przyjmujących leki z tej grupy niż otrzymujących placebo. Możliwe przyczyny takiego stanu rzeczy poza działaniem hipotensyjnym to wpływ na układ współ-

czulny, neuroendokryny, gospodarkę wodno-elektrolitową, działanie wazodylatacyjne pośrednie i bezpośrednie, jak również poprawa przepływów w naczyniach ośrodkowego układu nerwowego czy obniżenie stężenia dopaminy i metabolitów serotoniny stwierdzone w badaniach doświadczalnych [38]. Brakuje dużych badań ukierunkowanych na ten problem i porównujących różne leki hipotensyjne pod tym względem. Jednym z dostępnych jest badanie **Tronvika i wsp.** — randomizowane, kontrolowane placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym podawano 16 mg kandesartanu przez 12 tygodni 60 ochotnikom w wieku 18–65 lat z wywiadem 2–6 napadów migrenowych bólów głowy w miesiącu. Okazało się, że częstotliwość, czas trwania i natężenie bólu głowy były mniejsze, co istotnie zredukowało na przykład liczbę dni absencji w pracy, aczkolwiek bez poprawy jakości życia w samoocenie badanych [39].

Ryzyko rozwoju **cukrzycy typu 2** jest 2,5 razy wyższe w przypadku osób z nadciśnieniem niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Skuteczne leczenie hipotensyjne redukuje ryzyko wystąpienia cukrzycy [40]. Efekt ten jest związany nie tylko z samą redukcją wartości ciśnienia, ale również z innymi właściwościami leków hipotensyjnych. W przypadku antagonistów receptora angiotensyny postulowane są dwa mechanizmy, które mogą odpowiadać za pozytywny wpływ tej grupy leków na redukcję liczby nowych przypadków cukrzycy typu 2. Pierwszy z nich to ochronny wpływ sartanów na komórki beta wysp Langerhansa w trzustce — reduk-



Rycina 7. Wpływ leczenia kandesartanem na częstość występowania nowych przypadków cukrzycy — wyniki badania CHARM
Figure 7. Influence of candesartan on number of new-onset diabetes — results of the CHARM study

cja nasilenia procesów włóknienia wysepek Langerhansa i zwiększenie wydzielania insuliny oraz redukcja stresu oksydacyjnego, na który komórki beta są bardzo wrażliwe [41]. Drugi mechanizm — pozostający przedmiotem kontrowersji — to korzystny wpływ kandesartanu i telmisartanu na zjawisko insulinooporności w tkankach obwodowych. Postuluje się też wzrost stężenia bradykininy podczas terapii jako odpowiedzialny za ten efekt w przypadku kandesartanu [42–44]. W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono istotnego bezpośredniego wpływu kandesartanu na wartości glikemii czy stężenie hemoglobiny glikowanej.

Korzystny wpływ leczenia kandesartanem na częstość wystąpienia cukrzycy *de novo* wykazano w badaniach wspomnianych powyżej: **CHARM** (6,0% *v.* 7,4%; $p = 0,02$) [42] (ryc. 7), **SCOPE** (o 20%) [11], w badaniu **ALPINE** (1/195 *v.* 8/188; $p = 0,03$) [45]. Z kolei w badaniu **Féghali i wsp.** porównano efektywność hipotensyjną kandesartanu w zależności od współistnienia cukrzycy, wykazując, że po 8–12 tygodniach leczenia w grupie osób ze współistniejącą cukrzycą redukcja ciśnienia była istotnie większa niż w grupie bez cukrzycy ($p < 0,001$ dla SBP i PP; $p = 0,034$ dla DBP) [46]. Autorzy tłumaczyli uzyskane wyniki analizy różnicami w patofizjologii nadciśnienia tętniczego w zależności od współistnienia lub nie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, niemniej wskazuje to na szczególną skuteczność sartanów u chorych na cukrzycę.

Przedstawione powyżej dane dla kandesartanu — przedstawiciela antagonistów receptora dla an-

giotensyny znajdują odzwierciedlenie w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku, które rekomendują stosowanie sartanów jako jednej z 5 podstawowych grup leków w leczeniu hipotensyjnym [47]. Wytyczne podkreślają szczególne znaczenie tych leków zwłaszcza w przypadku współistnienia przerostu lewej komory serca, zespołu metabolicznego, cukrzycy, albuminurii lub białkomoczu, przewlekłej choroby lub niewydolności nerek, jak również zaburzeń potencji — kiedy to sartany powinny być stosowane jako leki I rzutu na równi z inhibitorami ACE, natomiast w sytuacji przebytego udaru mózgu lub astmy oskrzelowej mają nad inhibitorami ACE przewagę. U osób z chorobą niedokrwienną serca, po przebyłym zawale serca, z niewydolnością serca sartany stanowią nieodzowny element terapii jeśli inhibitory ACE są źle tolerowane lub przeciwwskazane.

Streszczenie

Kandesartan, wybiórczy antagonist receptoru AT1 dla angiotensyny II, jest stosowany w nadciśnieniu tętniczym w monoterapii lub w terapii skojarzonej. W przeciwieństwie do inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) nie wpływa na rozpad bradykininy, co zmniejsza częstość takich działań niepożądanych, jak kaszel czy obrzęk naczynioruchowy. Przy

długotrwałym stosowaniu kandesartanu większość siły działania hipotensyjnego jest widoczna po 2 tygodniach, pełen efekt po 4–6 tygodniach regularnej farmakoterapii i nie ustępuje w długoterminowej, rocznej obserwacji przy stałym przyjmowaniu preparatu. Publikacja omawia pokrótce skuteczność kandesartanu w leczeniu nadciśnienia tętniczego w porównaniu lub w połączeniu z innymi grupami leków oraz jego wpływ na przerost lewej komory serca, niewydolność serca, ryzyko incydentów mózgowo-naczyniowych oraz wystąpienie cukrzycy typu 2, z przytoczeniem najważniejszych danych z dostępnych dużych badań klinicznych.

słowa kluczowe: kandesartan, nadciśnienie tętnicze, skuteczność hipotensyjna

Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 5, strony 311–320.

Piśmiennictwo

- Carey R.M., Wang Z.Q., Siragy H.M. Update: role of the angiotensin type-2 AT2 receptor in blood pressure regulation. *Curr. Hypertens. Rep.* 2000; 2: 198–201.
- Easthope S.E., Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–1287.
- Fridman K.U., Elmfeldt D., Wysocki M. i wsp. Influence of AT1 receptor blockade on blood pressure, renal haemodynamics and hormonal responses to intravenous angiotensin II infusion in hypertensive patients. *Blood Press.* 2002; 11: 244–252.
- Inada Y., Ojima M., Kanagawa R. i wsp. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil — possible mechanisms of long-acting antihypertensive action. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13 (supl. 1): S75–80.
- Januszewicz W., Januszewicz A., Florczak E. Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2006: 171–182.
- Morsing P. Candesartan: a new-generation angiotensin II AT1 receptor blocker: pharmacology, antihypertensive efficacy, renal function, and renoprotection. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10 (supl. 11): S248–254.
- Gleiter C.H., Jägle C., Gresser U., Mörike K. Candesartan. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2004; 22: 263–284.
- Meineke I., Feltkamp H., Högemann A., Gundert-Remy U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan after administration of its pro-drug candesartan cilexetil in patients with mild to moderate essential hypertension — a population analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 53: 221–228.
- Nishikawa K., Naka T., Chatani F., Yoshimura Y. Candesartan cilexetil: a review of its preclinical pharmacology. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11 (supl. 2): S9–17.
- Bönnner G., Fuchs W. Long-acting blood pressure reduction by candesartan cilexetil in patients with hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 935–940.
- Zanchetti A., Elmfeldt D. Findings and implications of the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) — a review. *Blood Press.* 2006; 15: 71–79.
- Papademetriou V., Farsang C., Elmfeldt D. i wsp. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1175–1180.
- Lithell H., Hansson L., Skoog I. i wsp. The study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind interventional trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–886.
- Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535.
- Weir M.R., Weber M.A., Neutel J.M. i wsp. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: a clinical experience trial. ACTION Study Investigators. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 567–572.
- Baumgart P. Efficacy and safety of candesartan cilexetil in combination with hydrochlorothiazide as measured using 24 hr ambulatory blood pressure measurement. *J. Hypertens.* 2000; 18 (supl. 2): S47.
- Hirai N., Kawano H., Yasue H. i wsp. Attenuation of nitrate tolerance and oxidative stress by an angiotensin II receptor blocker in patients with coronary spastic angina. *Circulation* 2003; 108: 1446–1450.
- Koh K.K., Quo M.J., Lee Y. i wsp. Additive beneficial cardiovascular and metabolic effects of combination therapy with ramipril and candesartan in hypertensive patients. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1440–1447.
- Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. i wsp. Randomised controlled trial of dual blockade of rennin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–1444.
- Andersen N.H., Poulsen P.L., Knudsen S.T. i wsp. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28: 273–277.
- Ripley T.L., Chonlahan J.S., Germany R.E. Candesartan in heart failure. *Clin. Interv. Aging* 2006; 1: 357–366.
- Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. i wsp. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2293–2300.
- McMurray J.J., Ostergren J., Olofsson B. i wsp. Candesartan improves functional class across a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results of the candesartan in heart failure - assessment of reduction in mortality and morbidity programme (CHARM). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (supl. A): 206A.
- Solomon S.D., Wang D., Finn P. i wsp. Effect of Candesartan on Cause-Specific Mortality in Heart Failure Patients The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2004; 110: 2180–2183.
- McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function treated with an ACE inhibitor: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
- Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced

- left ventricular systolic function and intolerant to ACE inhibitors: the CHARM-Alternative Trial. *Lancet* 2003; 362: 772–776.
27. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.
28. O'Meara E., Solomon S., McMurray J. i wsp. Effect of candesartan on New York Heart Association functional class Results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 920–1926.
29. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. i wsp. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
30. Riegger G.A.J., Bouzo H., Petr P. i wsp. Improvement in Exercise Tolerance and Symptoms of Congestive Heart Failure During Treatment With Candesartan Cilexetil (STRETCH). *Circulation* 1999; 100: 2224–2230.
31. Al Khalaf M.M., Thalib L., Doi S.A. Cardiovascular outcomes in high-risk patients without heart failure treated with ARBs: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2009; 9: 29–43.
32. Poon I.O. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 366–375.
33. Ito T., Yamakawa H., Bregonzio C. i wsp. Protectin against ischemia and improvement of cerebral blood flow in genetically hypertensive rats by chronic pretreatment with an angiotensin II AT1 antagonist. *Stroke* 2002; 33: 2297–2303.
34. Rayner B.L., Trinder Y.A., Baines D. i wsp. Effect of losartan versus candesartan on uric acid, renal function, and fibrinogen in patients with hypertension and hyperuricemia associated with diuretics. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 208–213.
35. Skoog I., Lithell H., Hansson L. i wsp. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1052–1059.
36. Saxby B.K., Harrington F., Wesnes K.A. i wsp. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008; 70: 1858–1866.
37. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. The ACCESS Study. Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703.
38. Etminan M., Levine M.A., Tomlinson G., Rochon P.A. Efficacy of angiotensin II receptor antagonists in preventing headache: a systematic overview and meta-analysis. *Am. J. Med.* 2002; 112: 642–646.
39. Tronvik E., Stovner L.J., Helde G. i wsp. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 65–69.
40. Scheen A.J. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004; 64: 2537–2565.
41. Robertson R.P., Harmon J., Tran P.O. i wsp. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (supl. 1): S119–124.
42. Yusuf S., Ostergren J.B., Gerstein H.C. i wsp. Effects of Candesartan on the Development of a New Diagnosis of Diabetes Mellitus in Patients With Heart Failure. *Circulation* 2005; 112: 48–53.
43. Suzuki K., Nakagawa O., Aizawa Y. Improved early-phase insulin response after candesartan treatment in hypertensive patients with impaired glucose tolerance. *Clin. Exp. Hypertens.* 2008; 30: 309–314.
44. Jandeleit-Dahm K.A., Tikellis C., Reid C.M. i wsp. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J. Hypertens.* 2005; 23: 463–473.
45. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P. i wsp. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J. Hypertens.* 2003; 21: 1563–1574.
46. Féghali R.E., Nisse-Durgeat S., Asmar R. Effect of candesartan cilexetil on diabetic and non-diabetic hypertensive patients: meta-analysis of five randomized double-blind clinical trials. *Vasc. Health Risk Manag.* 2007; 3: 165–171.
47. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.