

Kandesartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca — co nowego w 2015 roku?

Candesartan in arterial hypertension and heart failure — what is new in year 2015?

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Kandesartan jest przedstawicielem grupy sartanów, który znalazł powszechne zastosowanie zarówno w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak i niewydolności serca. W niniejszym opracowaniu przypomniano najważniejsze badania, które wprowadziły go do praktyki klinicznej, oraz wybrane nowości opublikowane w ostatnim czasie. Przedstawione dane wskazują, że kandesartan jest lekiem o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie — molekułą wykazującą coraz nowsze, pożądane u pacjentów, działania.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 207–212

Słowa kluczowe: kandesartan, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze

ABSTRACT

Candesartan is a member of sartans group, which has found a widespread use in both the treatment of hypertension as well as heart failure. In the present paper we present the most important studies that implemented it into clinical practice and selected news, which was published recently. All presented data indicate that candesartan is a drug with proven effectiveness and safety — a molecule exhibiting new, desirable for patients actions.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 207–212

Key words: candesartan, heart failure, hypertension

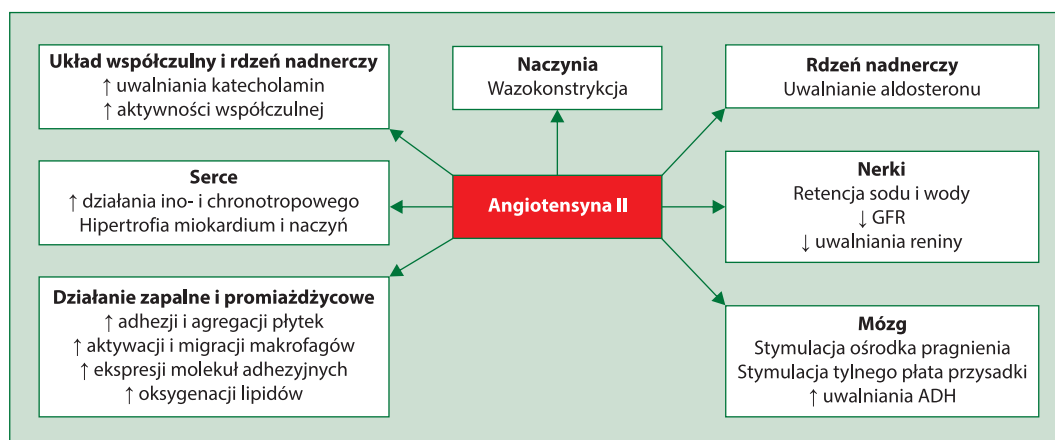
WPROWADZENIE

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) jest jednym z najczęstszych celów farmakoterapii układu sercowo-naczyniowego. Dzieje się tak ze względu na jego nadrzędny wpływ na kontrolę wartości ciśnienia tętniczego, ale także wielokierunkowe działanie na inne funkcje serca i naczyń krwionośnych, między innymi takie jak utrzyma-

nie prawidłowej funkcji śródbłonna naczyniowego, sterowanie mechanizmami remodelingu mięśnia sercowego czy wydzielania peptydów natriuretycznych [1]. Najpowszechniej stosowanymi lekami oddziałującymi na układ RAA są antagoniści receptora dla angiotensyny II (sartany), inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści aldosteronu. Rola blokady układu RAA w codziennej praktyce jest jednak na tyle istotna, że — mimo udowodnionej skuteczności tych leków — ciągle poszukuje się nowych metod wpływania na jego równowagę. Przykładem jest wydanie przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w lipcu tego roku pozwolenia na wprowadzenie na rynek przedstawiciela

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel. 22 599 19 58
faks 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl



Rycina 1. Wpływ angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; ADH (*antidiuretic hormone*) — hormon antydiuretyczny; ↑ — wzrost; ↓ — obniżenie

nowej grupy leków — ARNI (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitors*), którego jeden ze składników stanowi sartan [2]. Obecnie jedną z najczęściej i najchętniej stosowanych grup leków o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, które oddziałują na układ RAA, są sartany blokujące receptorowe działanie angiotensyny II — substancji wykazującej wielokierunkowe złożone działanie na układ sercowo-naczyniowy. Schematycznie podsumowano je na rycinie 1. Jednym z przedstawicieli tej grupy, który znalazł powszechne zastosowanie — zarówno w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak i niewydolności serca — jest kandesartan. W niniejszym opracowaniu przypomniano najważniejsze badania, które wprowadziły go do praktyki klinicznej, oraz wybrane nowości opublikowane w ostatnim czasie.

FARMAKOKINETYKA I MECHANIZMY DZIAŁANIA KANDESARTANU

Mechanizm działania kandesartanu polega na jego wiązaniu się z receptorem AT_1 dla angiotensyny II. Wiązanie z tym receptorem jest 10 000-krotnie silniejsze niż z receptorem AT_2 [3]. Kandesartan nie tylko silnie się wiąże z receptorem AT_1 , ale także wolno od niego odysocjowuje, co powoduje silne i długotrwałe działanie leku. Wszystko to powoduje zmianę aktywności reninowej osocza oraz wpływa na stężenie w surowicy i działanie angiotensyny, noradrenaliny i aldosteronu [4–6]. Wpływ na wszystkie wymienione wyżej układy sprawił, że kandesartan cechuje się szerokim spektrum działań obserwowanych zarówno w badaniach z zakresu nauk podstawowych, jak i w badaniach klinicznych, obejmujących różne grupy pacjentów. Krótkie podsumowanie działań leku przedstawiono w tabeli 1 [7, 8].

Kandesartan należy do leków długodziałających, co pozwala na jego przyjmowanie raz na dobę. Maksymalne stężenie w surowicy lek osiąga już po 3–4 godzinach od podania, ale działanie hipotensyjne ujawnia się już 2 godziny po podaniu, choć pełny efekt obserwuje się dopiero po około 4 tygodniach regularnego stosowania. Lek jest wiązany z białkami osocza w ponad 99%, jego wydalanie następuje w 34% z moczem, a w 66% — z kałem, głównie w postaci niezmienionej. Na farmakodynamikę kandesartanu w pewnym stopniu wpływają niewydolność nerek i wątroby, powodując wzrost maksymalnego obserwowanego stężenia w surowicy. Dwa podstawowe wskazania do jego stosowania to niewydolność serca oraz nadciśnienie tętnicze.

STOSOWANIE KANDESARTANU U PACJENTÓW Z NIWYDOLNOŚCIĄ SERCA

Niewątpliwie sytuacja kliniczna, z jaką najsilniej jest związany kandesartan, to niewydolność serca. Stało się to za sprawą badania, a w zasadzie serii randomizowanych, przeprowadzonych metoda podwójnie ślepej próby badań CHARM (*Candesartan in Heart failure — Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*), które objęły pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej lub nieniedokrwiennej [9]. Łącznie w badaniach CHARM wzięło udział 7599 pacjentów, których poddano randomizacji do leczenia kandesartanem lub przyjmowania placebo. W badaniu CHARM-Added opisano wpływ zastosowania kandesartanu na wystąpienie pierwotnego, złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, u pacjentów, którzy wyjściowo otrzymywali już inhibitor konwertazy angio-

Tabela 1. Działania kandesartanu zaobserwowane w badaniach klinicznych [7, 8]

Zależne od dawki obniżenie DBP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zdrowych ochotników
Istotne zwiększenie aktywności reniny oraz stężenia angiotensyny II u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zdrowych ochotników
Istotne zmniejszenie stężenia aldosteronu w surowicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ale nie u zdrowych ochotników
Brak wpływu na stężenia katecholamin w surowicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
Istotne obniżenie DBP, SBP, MAP i całkowitego obwodowego oporu naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
Brak wpływu na rzut serca, częstość akcji serca oraz objętość wyrzutową u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
Ograniczenie występującej dysfunkcji śródbłonna przez poprawę wydzielania tlenu azotu oraz zmniejszenie odpowiedzi naczynioskurczowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
Zapobieganie przerostowi lewej komory serca lub redukcja istniejącego przerostu, równocześnie z obniżeniem ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
Zwiększanie przepływu osocza przez nerki u zdrowych ochotników
Zachowanie lub poprawa funkcji nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą
Zmniejszenie wydalania albumin i białka z moczem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i mikroalbuminurią
Zachowanie przepływu krwi w naczyniach mózgowych u pacjentów po przebytych udarach mózgu z nadciśnieniem tętniczym
Brak wpływu na metabolizm lipidów oraz glukozy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą cukrzycą lub bez niej

DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczone ciśnienie tętnicze; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczone ciśnienie tętnicze; MAP (*mean blood pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze

Tabela 2. Wpływ kandesartanu na rokowanie pacjentów z niewydolnością serca. Wyniki serii badań CHARM (*Candesartan in Heart failure — Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*) (źródło [8])

Badanie	Śmiertelność sercowo-naczyniowa lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca		Śmiertelność sercowo-naczyniowa		Hospitalizacja z powodu niewydolności serca		Śmiertelność całkowita	
	HR (95% CI)	Redukcja ryzyka (%)	HR (95% CI)	Redukcja ryzyka (%)	HR (95% CI)	Redukcja ryzyka (%)	HR (95% CI)	Redukcja ryzyka (%)
CHARM- <i>Added</i>	0,85 (0,75–0,96)	15	0,84 (0,72–0,98)	16	0,83 (0,71–0,96)	17	0,89 (0,77–1,02)	–
CHARM- <i>Alternative</i>	0,77 (0,67–0,89)	23	0,85 (0,71–1,02)	–	0,68 (0,57–0,81)	23	0,87 (0,74–1,03)	–
CHARM- <i>Preserved</i>	0,89 (0,77–1,03)	–	0,99 (0,80–1,22)	–	0,85 (0,72–1,01)	–	Nie podano	–
Łącznie	0,84 (0,77–0,91)	16	0,88 (0,79–0,87)	12	0,79 (0,72–0,87)	21	0,91 (0,83–1,00)	9

HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

ensyny [10]. W badaniu CHARM-*Alternative* uczestniczyli pacjenci, którzy nie tolerowali leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny [11]. Natomiast badanie CHARM-*Preserved* objęło specyficzną grupę chorych z rozkurczową niewydolnością serca, z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory [12]. W dwóch ostatnich badaniach pierwotnym punktem końcowym również był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. W tabeli 2 podsumowano wpływ stosowania kandesartanu na wystąpienie pierwotnego punktu końcowego oraz jego komponent u pacjentów z niewydolnością serca w poszczególnych subpopulacjach badania CHARM oraz w całej leczonej kohorcie [8]. Można zauważyć, że u osób z niewydolnością serca i obniżo-

ną frakcją wyrzutową lewej komory oraz w całej grupie pacjentów kandesartan — niezależnie od tego, czy był stosowany w monoterapii, czy jednocześnie z inhibitorem konwertazy angiotensyny — istotnie obniżał ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Redukcja ryzyka śmiertelności całkowitej w całej badanej populacji (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,91; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,83–1,00; $p = 0,055$) wynosiła 9%. Z populacji wyselekcjonowano także wszystkich pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory serca nie większą niż 40% (populacje CHARM-*Added* i CHARM-*Alternative*), wykazując, że w ich przypadku kandesartan spowodował redukcję częstości występowania złożonego

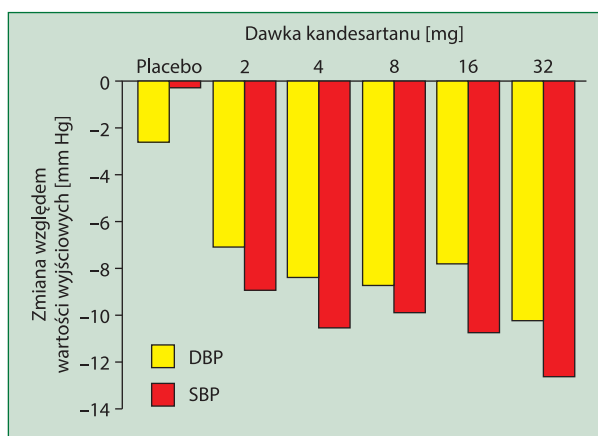
punktu końcowego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizację z powodu niewydolności serca lub zgon z dowolnej przyczyny [13]. Dowiedziono zatem, że kandesartan skutecznie poprawiał rokowanie pacjentów z niewydolnością serca, nawet gdy był dodany do leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny — lekiem już częściowo blokującym układ RAA.

Skuteczność leku u pacjentów z niewydolnością serca potwierdzono także w innych badaniach, na przykład ARCH-J [14]. Objęto nim pacjentów z niewydolnością serca, u których przed włączeniem do badania nie stosowano inhibitora konwertazy angiotensyny bądź przerwano podawanie go. Zaobserwowano, że zastosowanie kandesartanu łączyło się w tym przypadku z 67-procentową redukcją ryzyka progresji niewydolności serca. W innych badaniach stwierdzono także korzystny wpływ leku na frakcję wyrzutową lewej komory serca, remodeling rozumiany jako spadek wymiaru końcowo-skurczowego lewej komory oraz zmiany stężeń peptydów natriuretycznych [14–16]. We wszystkich badaniach kandesartan wykazywał właściwą dla sartanów bardzo dobrą tolerancję leczenia i niski odsetek działań niepożądanych.

STOSOWANIE KANDESARTANU U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Kandesartan to również przykład leku, którego działanie hipotensyjne potwierdzono w badaniach klinicznych służących ocenie zasadności podawania leku pacjentom z różnych grup. Wykazano, że u osób z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego skuteczność hipotensyjna kandesartanu utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania [17]. W tej grupie dawki leku 4–16 mg/dobę powodowały, że kontrolę ciśnienia tętniczego, definiowaną w tym badaniu jako wartości ciśnienia skurczowego poniżej 90 mm Hg, osiągnięto u 80,1% badanych po 6 miesiącach terapii i u 73,8% po 12 miesiącach. Obniżenie ciśnienia tętniczego zależało od dawki kandesartanu, co przedstawiono na rycinie 2 [18].

Skuteczność kandesartanu porównywano również ze skutecznością różnych innych powszechnie stosowanych leków hipotensyjnych, wykazując, że kandesartan jest skuteczniejszy niż enalapril [19] i hydrochlorotiazyd [20] oraz cechuje się podobną skutecznością, co amlodipina i felodipina [21, 22]. Kandesartan przebadano także w połączeniach lekowych z hydrochlorotiazydem, amlodipiną i lekami z innych grup. Obecnie można go bezpiecznie łączyć z większością leków hipotensyjnych, pomijając inhibitory konwertazy angiotensyny.



Rycina 2. Zależne od dawki kandesartanu obniżenie ciśnienia tętniczego po 8 tygodniach stosowania leku u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym (opracowano na podstawie [18]); DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

Bezpieczeństwo stosowania i dobra tolerancja kandesartanu sprawiły, że został on przebadany i znalazł zastosowanie także w szczególnych grupach pacjentów, takich jak na przykład osoby starsze. W tej grupie pacjentów wykazano, że kandesartan powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego o 14,3 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego i o 8,7 mm Hg w przypadku ciśnienia rozkurczowego [23, 24]. W innym badaniu potwierdzono skuteczność leku w takich grupach pacjentów, jak osoby z niewydolnością nerek, po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu oraz z rozpoznaną cukrzycą typu 2 [12]. W tej ostatniej grupie dowiedziono, że lek nie tylko wykazuje skuteczność hipotensyjną, ale także wpływa korzystnie na parametry kontroli cukrzycy oraz wydalanie albumin z moczem.

Badania te stały się podstawą dla ujęcia zalecenia do stosowania kandesartanu, podobnie jak innych sartanów, w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku [25]. Szczegółowe wskazania do stosowania sartanów pochodzące z tego dokumentu przedstawiono na rycinie 3. Można zauważyć, że — poza wskazaniami do stosowania sartanów jako leków pierwszego wyboru, między innymi u pacjentów z przerostem lewej komory serca, po przebytych udarze mózgu, z zespołem metabolicznym i cukrzycą oraz zaburzeniami funkcji nerek — sam kandesartan zaleca się jako preferowany sartan u chorych z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca lub pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem, którzy nie tolerują leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny [25].

Rycina 3. Wskazania do stosowania sartanów u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym według zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (na podstawie [25])

Sartany	
Leki 1. wyboru	Leki 2. wyboru
Przerost lewej komory serca	Choroba niedokrwienna serca C 2
Przebyte udar mózgu	Niewydolność serca C 4
Zespół metaboliczny	Pacjent z grupy wysokiego ryzyka (mnogie powikłania CVD i metaboliczne) C 4
Cukrzyca	Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku
Dna moczanowa 8	Izolowane nadciśnienie skurczowe
Albuminuria/białkomocz	
Cukrzycowa/ /niecukrzycowa CKD	
Niewydolność nerek	
Zaburzenia potencji	
Astma oskrzelowa/COPD	
C — w przypadku nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny	
2 — preferowane telmisartan i walsartan	
4 — preferowane kandesartan i walsartan	
8 — preferowany losartan	

CVD (*cardiovascular disease*) — choroby układu sercowo-naczyniowego; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek; COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) — przewlekła obturacyjna choroba płuc

CO NOWEGO W 2015 ROKU?

Również celem nowszych badań było potwierdzenie skuteczności kandesartanu zarówno w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak i z niewydolnością serca. Do pierwszego z nich włączono stabilnych klinicznie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w II–III klasie według *New York Heart Association* (NYHA), nietolerujących leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny. W badaniu oceniano wpływ kandesartanu na funkcję lewej komory serca (określaną na podstawie jej frakcji wyrzutowej), stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) oraz nasilenie objawów według klasyfikacji NYHA. Leczenie kandesartanem rozpoczynano od dawki 2 lub 4 mg i w przypadku tolerancji zwiększano ją do 8 mg/dobę [26]. Na podstawie osiągniętej dawki chorych podzielono na grupę przyjmującą małe dawki kandesartanu (2 lub 4 mg/d.) oraz duże dawki (8 mg/d.). Obserwowano, że — w stosunku do wartości wyjściowych — zastosowanie obu dawek kandesartanu łączyło się z redukcją stężenia BNP w surowicy, która była istotnie wyższa w przypadku zastosowania większej dawki leku. Podobną tendencję stwierdzono w stosunku do korzystnego wpływu leku na frakcję wyrzutową lewej komory, nie uległo natomiast zmianie natężenie objawów w skali NYHA.

Kolejne badania dotyczyły wpływu kandesartanu na profil metaboliczny pacjentów. Już wcześniej prezentowano dane ukazujące brak niekorzystnego wpływu leku; tym razem udowodniono, że może on nawet wykazywać działanie protekcyjne. W grupie 3390 pacjentów cechujących się wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, u których nie udało się osiągnąć prawidłowej kontroli wartości ciśnienia tętniczego (< 140/90 mm Hg) w ciągu co najmniej 8 tygodni leczenia poprzedzającego włączenie do badania, zastosowano kandesartan oraz hydrochlorotiazyd [27]. Zaobserwowano zmiany parametrów kontroli glikemicznej i lipemicznej. Wykazano, że kandesartan korzystnie obniża stężenie:

- glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*);
- hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c});
- cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*);
- triglicerydów;
- potasu;
- kreatyniny

oraz podwyższa:

- stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*);
- wskaźnik filtracji kłębuszkowej.

Powyższe zjawisko to wyraz korzystnego wpływu leku nie tylko na te parametry, ale również na ryzyko sercowo-naczyniowe. Jak łatwo się domyśleć, przekłada się to także na obniżone ryzyko rozwoju takich schorzeń, jak cukrzyca.

W kolejnym badaniu, obejmującym 15 990 pacjentów (11 725 leczonych enalaprilem i 4265 leczonych kandesartanem), oceniano wpływ leczenia kandesartanem i inhibitorem konwertazy angiotensyny — enalaprilem (w monoterapii lub w połączeniu z hydrochlorotiazylem) na ryzyko rozwoju cukrzycy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. [28]. Analiza dowiodła, że kandesartan wykazuje korzystny wpływ, obniżając ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Cukrzyca była istotnie rzadziej rozpoznawana u pacjentów leczonych kandesartanem. W analizie wieloczynnikowej udowodniono, że w obserwacji odległej zastosowanie tego leku łączyło się z ryzykiem rozwoju cukrzycy o 19% niższym niż obserwowane w przypadku podawania inhibitora konwertazy angiotensyny — enalaprilu.

PODSUMOWANIE

Wszystkie przedstawione wyżej dane wskazują, że kandesartan jest lekiem o udowodnionej skuteczności

i bezpieczeństwie stosowania zarówno u pacjentów z niewydolnością serca, jak nadciśnieniem tętniczym. Ponadto cechują go wielorakie, korzystne, dodatkowe działania w zakresie układu sercowo-naczyniowego. Również w kontekście nowszych badań kandesartan wydaje się pozostawać nowoczesną molekułą, wykazującą coraz nowsze, pożądane u pacjentów, działania.

PIŚMIENNICTWO

- Rocha R., Funder J.W. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 970: 89–100.
- <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm453845.htm>. Data dostępu: 7.09.2015.
- AstraZeneca. Atacand candesartan cilexetil US prescribing information [online]. Dostępne na: <http://www.astrazeneca-us.com/pi/Atacand.pdf>. Dostęp 23.06.2004.
- Adams Jr K.F. Pathophysiologic role of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2004; 61: S4–S13.
- Mann D.L., Kent R., Parsons B. i wsp. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790–804.
- Goodfriend T.L., Elliott M.E., Catt K.J. Angiotensin receptors and their antagonists. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1649–1654.
- Easthope S.E., Jarvis B. Candesartan cilexetil. An update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–1287.
- Fenton C., Scott L.J. Candesartan cilexetil. A review of its use in the management of chronic heart failure. *Drugs* 2005; 65: 537–558.
- 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.
- McMurray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
- Granger C.B., McMurray J.J.V., Yusuf S. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–776.
- Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.
- Young J.B., Dunlap M.E., Pfeffer M.A. i wsp. 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; 110: 2618–2626.
- Matsumori A. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5: 669–677.
- McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. i wsp. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–1064.
- Mitrovic V., Willenbrock R., Miric M. i wsp. Acute and 3-month treatment effects of candesartan cilexetil on hemodynamics, neurohormones, and clinical symptoms in patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.* 2003; 145: E14.
- Sever P., Holzgreve H. Long-term efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in patients with mild to moderate hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: S69–S73.
- Reif M., White W.B., Fagan T.C. i wsp. Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension. Candesartan Cilexetil Study Investigators. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 961–965.
- 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.
- Malmqvist K., Kahan T., Dahl M. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor blockade in hypertensive women: benefits of candesartan cilexetil versus enalapril or hydrochlorothiazide. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 504–511.
- Kloner R.A., Weinberger M., Pool J.L. i wsp. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. Comparison of Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy (CASTLE) Study Investigators. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 727–731.
- Morgan T.O., MacInnis R., Bertram D. i wsp. The effect of candesartan, felodipine or their combination on 24h ambulatory blood pressure [abstract no. O-57]. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 27A.
- Neldam S., Forsen B. Antihypertensive treatment in elderly patients aged 75 years or over: a 24-week study of the tolerability of candesartan cilexetil in relation to hydrochlorothiazide. *Drugs Aging* 2001; 18: 225–232.
- McInnes G.T., O’Kane K.P., Jonker J. i wsp. The efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in an elderly hypertensive population. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: S75–S80.
- Tykariski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1–70.
- Matsuzaki M., Yamamoto K., Yano M. i wsp. Efficacy and safety of a 60-week treatment with candesartan in Japanese patients with mild to moderate chronic heart failure. *J. Cardiol.* 2013; 61: 267–274.
- Bramlage P., Buhck H., Zemmerich C. Candesartan cilexetil 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg in unselected patients with high or very high cardiovascular risk: efficacy, safety, and metabolic impact. *Clin. Drug Investig.* 2014; 34: 241–249.
- Hasvold L.P., Bodegård J., Thuresson M. i wsp. Diabetes and CVD risk during angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment in hypertension: a study of 15 990 patients. *J. Hum. Hypertens.* 2014; 28: 663–669.

Komentarz. Kandesartan — *come back* 2015?

The commentary. Candesartan — *come back* 2015?

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kandesartan to przedstawiciel grupy sartanów, który w nowych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku [1] potraktowano w dość szczególny sposób. Wszystkie sartany zrównano co do zasady z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE [*angiotensin-converting enzyme*]) w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego z takimi chorobami/stanami patofizjologicznymi, jak: cukrzyca, zespół metaboliczny, przewlekła choroba nerek, albuminuria/białkomocz, dna moczanowa czy przerost lewej komory, przebyte udar mózgu czy zaburzenia potencji (ryc. 1) [1]. W zakresie współistnienia z nadciśnieniem tętniczym wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, choroby niedokrwiennej serca czy niewydolności serca sartanom nadano status „leków II wyboru” (inhibitory ACE to „leki I wyboru”), ale do tej zasady przypisano kilka ważnych wyjątków. U chorych z niewydolnością serca, sartan staje się obligatoryjnym lekiem w przypadku nietolerancji inhibitora ACE, ale za przebadane w tym wskazaniu uznano tylko **walsartan** i **kandesartan** (ryc. 2) [1].

Ten wyjątkowy status kandesartanu w przypadku niewydolności serca jest oczywiście pochodną wyników badania CHARM (*Candesartan in Heart failure — Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*) omówionych w artykule Pana Docenta Filipa M. Szymańskiego. Pamiętamy, że łącznie w całej serii badań CHARM wzięło udział 7599 pacjentów, których podano randomizacji do leczenia kandesartanem lub

podawania placebo. W badaniu CHARM-*Added* opisano wpływ zastosowania kandesartanu na wystąpienie pierwotnego złożonego punktu końcowego, obejmującego wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów, którzy wyjściowo otrzymywali już inhibitor ACE. Badaniem CHARM-*Alternative* objęto pacjentów, którzy nie tolerowali leczenia inhibitorem ACE, a badanie CHARM-*Preserved* dotyczyło specyficznej grupy chorych z rozkurczową niewydolnością serca, z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, u których nie występowały klasyczne wskazania do terapii inhibitorem ACE.

Co interesujące, wykazano, że kandesartan skutecznie poprawiał rokowanie pacjentów z niewydolnością serca, nawet gdy był dodany do leczenia inhibitorem ACE, a więc w modelu, który nie jest dziś standardem leczenia niewydolności serca. Wypada w tym miejscu skomentować, że nie jest to model zalecany — głównie z powodu obaw przed nadmierną blokadą układu renina-angiotensyna-aldosteron (ryzyko indukcji niewydolności nerek, hiperkaliemii i zbytnej hipotonii), ponieważ chory z niewydolnością serca przyjmuje obligatoryjnie jeszcze dwa inne leki antagonizujące ten układ: lek β -adrenolityczny (zmniejszający uwalnianie reniny) oraz antagonistę aldosteronu (spironolakton lub lepiej — eplerenon).

We współczesnych wytycznych zaleca się zatem stosowanie sartanu tylko w przypadku nietolerancji inhibitora ACE, ale nie zwalania nas to z komentowania i przypominania wyników badania CHARM, w którym do inhibitora ACE dodawano kandesartan (CHARM-*Added*) lub tylko stosowano go zamiast inhibitora ACE (CHARM-*Preserved*, CHARM-*Alternative*). We wszystkich tych sytuacjach kandesartan

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 22 599 19 58, faks: 22 599 19 57
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

Stan kliniczny	Leki preferowane w I i II rzucie					
	diuretyki	β -adrenolityki	antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydynowe)	antagoniści wapnia (pochodne niedihydropirydynowe)	inhibitory ACE	sartany
Cukrzyca	II		II		I	I
Zespół metaboliczny			II	II	I	I
CKD (cukrzycowa i niecukrzycowa)					I	I
Niewydolność nerek					I	I
Albuminuria/białkomocznica			II	II	I	I
Dna moczanowa			II		I	I
Przerost lewej komory					I	I

SARTAN — podobny status jak INHIBITOR ACE

Rycina 1. Status inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE [*angiotensin-converting enzyme*]) w porównaniu z sartanem w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku — przykładowe zasady doboru leków „I wyboru” w przypadku współistnienia określonych schorzeń (zmodyfikowano na podstawie [1]); CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek

Stan kliniczny	Leki preferowane w I i II rzucie							
	diuretyki	β -adrenolityki	antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydynowe)	antagoniści wapnia (pochodne niedihydropirydynowe)	inhibitory ACE	sartany	Antagoniści aldosteronu	diuretyki pętłowe
Choroba niedokrwienności serca		I	II	II	I	II C	II	
Niewydolność serca	II	I			I	II C 4	II	II
Przebyte udary mózgu	I				II	I		
Wysokie ryzyko					I	II C		
Miażdżycy tętnic kończyn dolnych			I	II	I			
Zaburzenia potencji			II		I	I		

4 — preferowane kandesartan i walsartan
C — w przypadku nietolerancji inhibitora ACE

Rycina 2. Status inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE [*angiotensin-converting enzyme*]) w porównaniu z sartanem w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku — przykładowe zasady doboru leków „I wyboru” lub „II wyboru” w przypadku współistnienia określonych schorzeń, w tym niewydolności serca, wraz z uwagami twórców wytycznych (zmodyfikowano na podstawie [1])

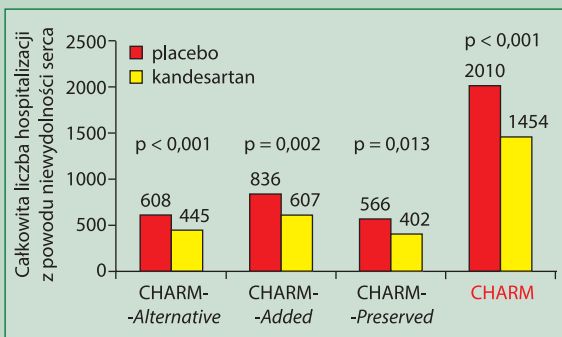
niezwykle skutecznie obniżał ryzyko zaostrzenia niewydolności serca, a zatem hospitalizacji z tej przyczyny. Wyniki badań CHARM jeszcze raz przypomniano na rycinie 3.

Co najbardziej interesujące, kandesartan — nawet dodany do inhibitora ACE (co nie jest aktualnie standardem leczenia) — również poprawiał rokowanie chorych, o czym przypomniano na rycinie 4.

Czy przypominanie sobie tych faktów wpłynie na zwiększenie stosowania kandesartanu u naszych pacjentów? U tych z nadciśnieniem tętniczym, a — być może — w pierwszej kolejności u tych z nadciśnieniem tętniczym i uszkodzeniem lewej komory?

Warto w konkluzji stwierdzić, że:

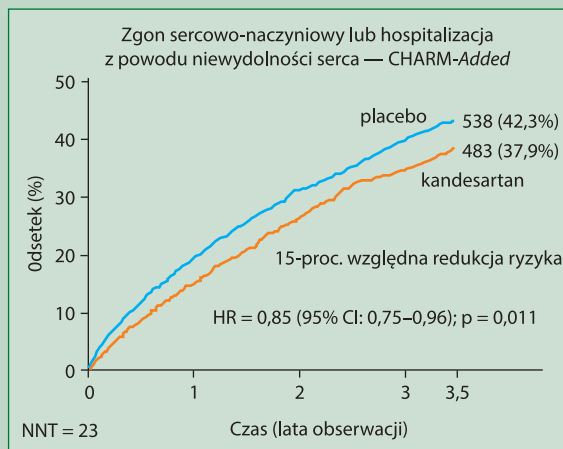
- kandesartan jest skuteczną alternatywą dla inhibitora ACE w niewydolności serca;



Rycina 3. Wyniki randomizowanego, prospektywnego badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby — badania CHARM i jego trzech odnóg — w zakresie zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca

- kandesartan przebadano w niewydolności rozkurczowej (upośledzonej podatności lewej komory);
- w przypadku potrzeby stosowania sartanu przy uszkodzonej lewej komorze w wytycznych zaleca się stosowanie jedynie walsartanu lub kandesartanu (leki odpowiednio przebadane w tych sytuacjach klinicznych).

Być może, te fakty już powodują, że według danych IMS Poland, w zakresie molekuł kardiologicznych, w okresie „rok do roku”, kandesartan znalazł się wśród pierwszej dziesiątki leków stosowanych i wypisywanych na receptach w Polsce coraz częściej.



Rycina 4. Efekty dodania kandesartanu lub placebo do terapii inhibitorem angiotensyny (inhibitora ACE [angiotensin-converting enzyme]) u pacjentów z niewydolnością serca — jeden z wyników badania CHARM-Added; HR (*hazard ratio*) — współczynnik względnego ryzyka; NNT (*number-needed-to-treat*) — liczba chorych, których trzeba leczyć badanym lekiem w okresie odpowiadającym perspektywie badania, aby uniknąć jednego obserwowanego punktu końcowego; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

Dodajmy, że w dziesiątce tej jest tylko jeszcze jeden sartan — telmisartan. Kandesartan *come back* 2015?

PIŚMIENNICTWO

1. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1–70.

Komentarz

The commentary

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

W swojej pracy Pan Docent Filip Szymański przedstawił w kompleksowy sposób najważniejsze badania kliniczne (zarówno te „klasyczne” sprzed kilku lat, jak i te najnowsze z ostatnich miesięcy) oraz przesłanki patofizjologiczne, które ugruntowują silną pozycję kandesartanu w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Nadciśnienie tętnicze w Polsce dotyczy ponad 10 milionów chorych. Pozostaje najważniejszym czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Jest jedną z najważniejszych przyczyn niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek i demencji. Skuteczne leczenie nadciśnienia obniża ryzyko sercowo-naczyniowe, między innymi udaru mózgu o 1/3, a niewydolności serca aż o połowę. Potencjalne korzyści terapii hipotensyjnej są zatem olbrzymie.

Jak wygląda wykorzystanie tego potencjału w praktyce? W naszym kraju leczy się trochę więcej niż połowa chorych; wśród leczonych cel terapeutyczny (ciśnienie < 140/90 mm Hg) osiąga mniej niż co drugi pacjent. Ogromnym problemem pozostaje kwestia braku współpracy, co dotyczy zwłaszcza chorych rozpoczynających terapię. Ponad połowa z tych chorych zaprzestaje leczenia w ciągu 6 miesięcy [1], często z powodu braku edukacji, ale także braku skuteczności leczenia, złożonych schematów terapeutycznych i działań niepożądanych [2].

Co możemy zrobić, by poprawić sytuację? Po pierwsze, zwracać uwagę na brak przestrzegania zaleceń, rozmawiając z chorymi i edukując chorych oraz ich rodziny. Po drugie, stosować skuteczne leki o bardzo dobrej tolerancji, korzystnym wpływie na inne czynniki ryzyka i długim okresie działania.

Sartany są klasą leków o doskonałej tolerancji. To jedyna grupa preparatów hipotensyjnych, w przypadku której zwiększenie dawki leku nie wiąże się ze wzrostem

ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Należy jednak podkreślić, że w obrębie sartanów istnieją znaczne różnice dotyczące wytrzymałości terapeutycznej, która jest lepsza w odniesieniu do nowych sartanów (takich jak kandesartan) w porównaniu z losartanem [3]. Kandesartan wyróżnia się trwałością blokady receptora AT₁, czego konsekwencjami są silny efekt hipotensyjny oraz wysoki wskaźnik *trough/peak* (T/P). We wcześniejszych publikacjach jednoznacznie wykazano bardzo korzystny wpływ kandesartanu u chorych z przerostem lewej komory. Najnowsze badania wskazują, że stopień regresji powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego koreluje z obniżeniem ciśnienia centralnego w trakcie terapii hipotensyjnej kandesartanem [4]. Na podkreślenie zasługuje przydatność tego leku w terapii nadciśnienia u chorych na cukrzycę oraz zapobieganie rozwojowi cukrzycy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym. Warto pamiętać, że kandesartan jest jedynym lekiem hamującym układ renina-angiotensyna o udokumentowanej redukcji liczby incydentów migrenowych bólów głowy [5, 6].

PIŚMIENNICTWO

- Christensen A., Christrup L.L., Fabricius P.E. i wsp. The impact of an electronic monitoring and reminder device on patient compliance with antihypertensive therapy: a randomized controlled trial. *J. Hypertens.* 2010; 28: 194–200.
- Chrostowska M., Narkiewicz K. Improving patient compliance with hypertension treatment: mission possible? *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010; 8: 804–807.
- Mancia G., Parodi A., Merlino L., Corrao G. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *J. Hypertens.* 2011; 29: 1012–1018.
- Shimizu M., Hoshida S., Ishikawa J. i wsp. Correlation of central blood pressure to hypertensive target organ damages during antihypertensive treatment: the J-TOP Study. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28: 980–986.
- Tronvik E., Stovner L.J., Helde G., Sand T., Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 65–69.
- Pringsheim T., Davenport W., Mackie G. i wsp.; Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can. J. Neurol. Sci.* 2012; 39 (supl. 2): S1–59.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk
e-mail: nmark@gumed.edu.pl