

Клинико-фармакологични аспекти на ангиотензин-рецепторния антагонист Candesartan

Д-р Борислав Георгиев
Национална кардиологична болница

Блокадата на ангиотензиновите рецептори тип 1 (AT1) представлява ефективна терапевтична стратегия в лечението на хипертонията и сърдечната недостатъчност поради инхибицията на множество процеси, медиранни от AT1-рецепторите, като вазоконстрикция, съгово възпаление, сърдечно-съдово ремоделиране, фиброза и протеинурия.^{1,2} Тъй като плазмената концентрация на ангиотензин II се повишава при терапия с AT1-рецепторни блокери, може да се очаква, че селективната блокада на AT1-рецепторите води до хиперстимулация на AT2-рецепторите, стимулирайки AT2-медираната вазодилатация и антипролиферативни ефекти.³ AT1-рецепторната блокада предлага и потенциални предимства пред блокадата на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), тъй като инхибира ефектите на ангиотензин II, реализиращи се както по ACE-зависими, така и по ACE-независими механизми, и предотвратява повишението на концентрацията на кинините, наблюдавано при терапията с ACE-инхибиторите и свързано със страничните ефекти като ангиоедем и кашлица.

От въвеждането в клиничната практика на първия AT1-рецепторен блокер – losartan, през 1994 г., се появиха и много други представители на класа – candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan и olmesartan. С изключение на eprosartan, всички те притежават бифенилтетразолна структура, която благоприятства свързването с AT1-рецептора. Candesartan и olmesartan се образуват в резултат на first-pass-метаболизма на пре-медикаменти за перорален прием (candesartan cilexetil и olmesartan medoxomil), докато част от резорбираното количество losartan се превръща до по-активния метаболит EXP-3174; останалите компоненти също притежават биологична активност.

AT1-рецепторните блокери се свързват селективно с AT1-рецептора, осигурявайки по-пълна инхибиция на ренин-ангиотензиновата система в сравнение с тази, осигурена от ACE-инхибиторите. Съществуват обаче изразени различия между отделните представители на класа по отношение на свързващите им характеристики с AT1-рецептора. В клиничен аспект AT1-рецепторните блокери предизвикват

ефективна и добре поносима редукция на артериалното налягане. Все повече данни потвърждават, че AT1-блокери оказват и протективен ефект по отношение на таргетните органи – лявата камера, бъбрека и мозъка, а резултатите от проучването CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) демонстрират сигнификантно понижение на заболяемостта и смъртността при болни със застойна сърдечна недостатъчност при терапия с candesartan.⁴

Характеристики на свързването на AT1-рецепторните блокери с AT1-рецепторите

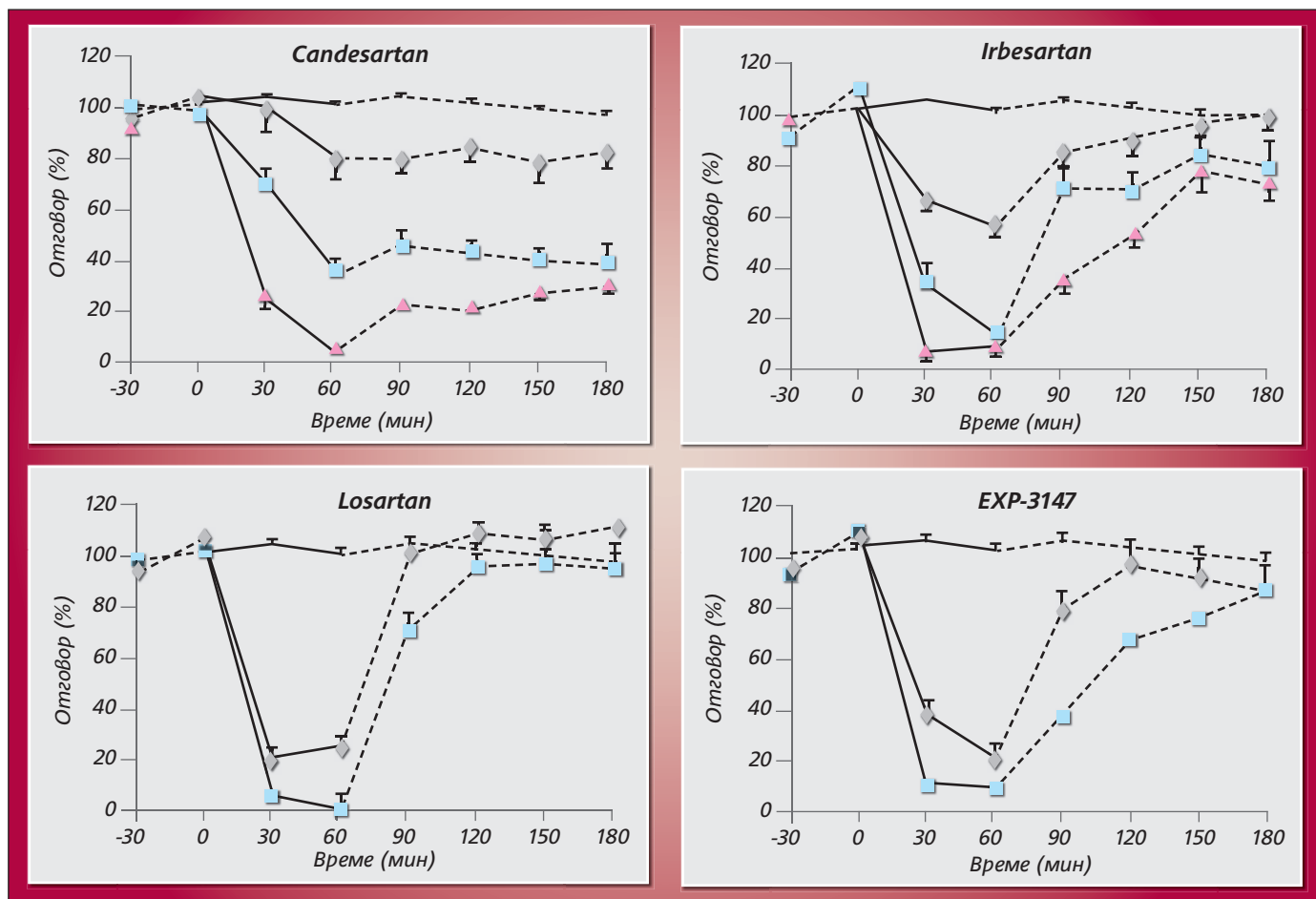
В проучвания, използващи изолирани кръвоносни съдове от лабораторни животни, е установено, че AT1-рецепторните блокери се свързват с AT1-рецепторите с висок афинитет и селективност, но афинитетът на отделните представители на класа варира значително. Така например, афинитетът на candesartan към рецептора е около 80 пъти по-висок в сравнение с този на losartan и 10 пъти по-висок в сравнение с афинитета на EXP-3174.^{5,6} Сред наличните блокери на AT1-рецепторите с най-висок рецепторен афинитет се характеризира candesartan, последван от irbesartan, valsartan, telmisartan, losartan и eprosartan.⁷

Продължителността на свързването на отделните AT1-рецепторни блокери към рецептора варира широко. При изолирани кръвоносни съдове е установено, че candesartan освобождава рецептора сигнификантно по-бавно в сравнение с други AT1-рецепторни блокери (фиг. 1).^{8,9} В проучване с яйчникови клетки (от китайски хамстер), експресиращи човешки AT1-рецептор, се наблюдава затруднено изместване на свързания с AT1-рецепторите [3H]-candesartan от losartan; така също се наблюдава удължена продължителност на инхибицията и индуцираната от ангиотензин II акумулация на инозитол-фосфат при третиране с candesartan в сравнение с losartan и irbesartan.¹⁰ Средното време на полу-дисоциация на блокери от AT1-рецепторите в това проучване варира от 5.2 минути за losartan до 152 минути за candesartan.¹⁰

Друга важна разлика между АТ1-рецепторните антагонисти съществува по отношение на природата на ангиотензин II-антагонизма, реализиран на нивото на рецептора. При инкубиране на ангиотензин II-чувствителна тъкан с АТ1-рецепторен блокер, някои медикаменти, като losartan, водят до преместване на кривата доза-отговор на ангиотензин II, но не повлияват максималния отговор – тази форма на инхибиция се означава като *преодолима* инхибиция, тъй като може да бъде преодоляна с повишаваща се концентрация на ангиотензин II.¹¹⁻¹³ Обратно, candesartan и olmesartan редуцират максималния отговор към ангиотензин II и могат да елиминират ефекта почти напълно; тази форма на инхибиция не може да бъде преодоляна чрез повишаващи се концентрации на ангиотензин II и се означава като *непреодолима*.^{11, 12} Някои групи АТ1-рецепторни блокери, като irbesartan, telmisartan и valsartan, също редуцират максималния отговор към ангиотензин II, но потискат отговора само частично. Преодолимата инхибиция се дължи на бързото и обратимо свързване на антагониста към рецептора, а напълно непреодолимата инхибиция, напр. с candesartan, е свързана с бавна дисоциация на комплекса рецептор-антагонист.¹²

Тези разлики в антагонистичната ефективност на отделните АТ1-рецепторни блокери са потвърдени и в други проучвания върху изолирани препарати от кръвоносни съдове или клетъчни култури от яйчникови клетки от китайски хамстер, експресиращи човешки АТ1-рецептори.^{8, 13} Така например, в експеримент с аортни пръстени от заек, всички сартани предизвикват изместване надясно кривата доза/отговор. Candesartan обаче предизвиква пълна инхибиция на контрактилния отговор към ангиотензин II при концентрация 1 nmol/L, при която irbesartan и EXP-3174 предизвикват частична инхибиция, а losartan не оказва ефект върху максималния отговор при концентрация до 100 nmol/L.⁸ В групи проучвания се показва, че инхибиторният ефект на candesartan върху яйчникови клетки е по-продължителен в сравнение с irbesartan и EXP-3174, а ефектът на losartan е почти незабавно обратим, което показва, че непреодолимият антагонизъм е свързан с продължително свързване на антагониста с рецептора.¹³

Мощната АТ1-рецепторна блокада, осъществена от candesartan и EXP-3174, е свързана с наличието на две отрицателно заредени групи – карбоксилна и тетразолна; прекурсорът на candesartan – candesartan cilexetil, и losartan примежават само тетразолова група.¹² Експерименти с анализи



Фиг. 1. Продължителност на блокадата на съдовия контрактилен отговор към ангиотензин II 3 nmol/l при препарат от портална вена. Порталната вена е инкубирана за 1 час (пътна линия) с носител (без символи), losartan 30 nmol/L (◆) или 100 nmol/L (■), EXP-3174 1 nmol/L (◆) или 100 nmol/L (■), irbesartan 1 nmol/L (◆), 3 nmol/L (■) или 50 nmol/L (▲), или candesartan 0.1 nmol/L (◆), 0.3 nmol/L (■) или 1 nmol/L (▲)

на candesartan потвърждават, че пространственото разположение на карбоксилната група е от съществено значение за продължителната и стабилна връзка между антагониста и рецептора.^{5, 12}

Клинични характеристики на АТ1-рецепторните блокери

АТ1-рецепторните блокери имат множество благоприятни клинични ефекти, включително ефективна редуция на артериалното налягане, добра поносимост и повишени протективни ефекти по отношение на таргетните органи. Различията във фармакологичните им характеристики са причина и за различните им клинични ефекти.

Антихипертензивна ефективност

Всички налични на пазара АТ1-рецепторни блокери имат изразена антихипертензивна ефективност. По отношение на максималната си антихипертензивна ефективност и продължителността си на действие обаче отделните представители на класа се различават значимо.¹⁴ В едно рандомизирано проучване пациенти с хипертония са били на терапия с 8–16 mg candesartan cilexetil, 50–100 mg losartan или плацебо за 8-седмичен период. Артериалното налягане е измерено в амбулаторни условия на 36 час след приема на дозата и в клинични условия на 24 и 48 час след приема на последната доза.¹⁵ Candesartan понижава сигнификантно амбулаторното артериално налягане в сравнение с losartan и това понижение продължава до 36 час след приема на дозата (фиг. 2). Обратно, при пациентите на терапия с losartan артериалното налягане възстановява изходните си стойности на 36 час след приема на дозата (фиг. 2). На 48 час след последната доза candesartan се установява сигнификантна редуция както на систолното, така и на диастолното клинично артериално налягане, докато артериалното налягане при пациентите на терапия с losartan не се различава сигнификантно от базалното. На 48 час след приема на последната доза candesartan стойностите на артериалното налягане са съпоставими с тези на 24 час при пациентите на терапия с losartan.

Сигурност и поносимост

При повечето класове медикаменти повишението на дозата на медикамента е свързано с повишение на ефективността и с понижение на поносимостта и следователно оптималната терапевтична доза се намира в средата на терапевтичния интервал. Обратно, при АТ1-рецепторните блокери в рамките на целия дозов интервал се поддържа поносимост, съпоставима с тази към плацебо. Следователно е възможно дозата да бъде повишена при необходимост за постигане на контрол на артериалното налягане и органична протекция при приемлива поносимост. Има данни, че наличните АТ1-рецепторни блокери варират значимо по отношение на поносимостта си.^{16, 17}



Фиг. 2. Средна промяна спрямо изходни стойности на систолното амбулаторно налягане (САН) 0–36 часа след прием на дозата¹⁵

Протекция на таргетните органи

Резултатите от лабораторни и клинични проучвания потвърждават, че АТ1-рецепторните блокери осигуряват протекция срещу увреждането на таргетните органи и че тези ефекти не са свързани само с понижението на артериалното налягане. В едно проучване спонтанно хипертензивни мишки, предразположени към инсулт, са лекувани за 10 седмици с candesartan cilexetil, 0.1, 1 или 10 mg/kg, или enalapril maleate, 10 mg/kg.¹⁸ Контролните животни са развили тежка хипертония, съпроводена от инсулт и протеинурия. Терапията с candesartan в доза 1 или 10 mg/kg сигнификантно редуцира артериалното налягане, честотата на инсултите, левокамерната маса и екскрецията на белтък с урината, в сравнение с контролните животни. При най-ниската доза candesartan се установява сигнификантно понижение на протеинурията при отсъствие на промяна в нивото на артериалното налягане.

Протективните ефекти на АТ1-рецепторните блокери по отношение на инсулта могат да се дължат на инхибиция на централните ефекти на ангиотензин II, което води до подобрение на съдовата функция, и на директните невропротективни ефекти, като понижена чувствителност към исхемия. Данните за инхибицията на централните ефекти на ангиотензин II идват от проучване с плъхове, получаващи перорално candesartan cilexetil, 0.1, 1, 10 или 30 mg/kg; измерени са пресорният отговор и освобождаването на вазопресин след приложението на ангиотензин II в мозъчните стомахчета на 0.5, 2, 4 и 24 час след дозиране.²¹ Терапията с candesartan е с дозо- и време-зависим ефект върху понижението на централния отговор към ангиотензин II, който се задържа до 24 часа при най-високата доза.

Данните за невропротективните ефекти на АТ1-рецепторните блокери се базират на резултатите от проучвания, в които при нормотензивни плъхове е индуцирана фокална церебрална исхемия чрез оклузия на средната мозъчна артерия, последвана от реперфузия.²⁰ Неврологичните дефицити, обемът на инфаркта и мозъчният едем са оценени

24 часа след индукцията на исхемията.¹⁹ Приложенията на candesartan, 0.1 или 0.3 mg/kg, води до гозозависимо понижаване на артериалното налягане, но не оказва ефект върху изхода от мозъчната исхемия. Обратно, терапията с candesartan, 0.1 mg/kg гвукратно дневно за 5 дни преди индукцията на исхемията води до сигнификантно подобрене на неврологичния статус и обема на инфаркта в сравнение с плацебо. Мозъчният оток също е регулиран в значима степен при животните, третирани с candesartan, в сравнение с контролната група. Тези проучвания потвърждават, че AT1-рецепторната блокада в мозъка и церебро-васкуларната циркулация атенюира редуцията на кръвотока по време на мозъчна исхемия, регулира степента на увреждане на невроните и подобрява неврологичния изход.²² Тези ефекти могат да бъдат елиминирани при AT2-рецепторна блокада,²² което показва, че активацията на AT2-рецепторите след AT1-рецепторна блокада може да индуцира невро-регенеративни процеси или апоптоза в тежко увредената тъкан – два важни механизма на възстановяване след инсулт.²³ Други потенциално невро-протективни ефекти на AT1-рецепторните блокери, като редуция на възпалителните процеси и стимулиране на невроналната регенерация, в момента са в процес на изследване.

Редуция на заболяемостта и смъртността

Резултатите от няколко големи проучвания потвърждават благоприятните ефекти на AT1-рецепторната блокада по отношение на протекцията на таргетните органи и редуцията на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Така например, резултатите от проучването SCOPE (Study of Cognition and Prognosis in the Elderly) с candesartan²⁴ и проучването LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)²⁵ демонстрират редуция на риска за настъпване на голям сърдечно-съдов инцидент с 11-15% и на риска за инсулт с 24–26% в групата на терапия с AT1-рецепторен блокер в сравнение с контролната група; честотата на нововъзникналите случаи на диабет също се понижава с 20-25%. При пациентите с когнитивни нарушения (оценени чрез Mini-Mental State Examination) в проучването SCOPE влошаването на когнитивните функции е сигнификантно забавено в групата на candesartan в сравнение с плацебо-групата.

Програмата CHARM доказва сигнификантна редуция в сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност при пациентите с конгестивна сърдечна недостатъчност при терапия с candesartan в сравнение с плацебо.⁴

Заклучение

В последното десетилетие от въвеждането на първия AT1-рецепторен блокер, индикациите за медикаментите от този клас надхвърлиха терапията на хипертонията и в терапевтичния им обхват

бяха включени и други заболявания като сърдечната недостатъчност и диабетната нефропатия. Разширението на индикациите им се дължи на ефективния контрол върху артериалното налягане и забележителната поносимост на AT1-рецепторните блокери, а така също и на допълнителните благоприятни ефекти, които оказват на нивото на таргетните органи и които са независими от антихипертензивната им ефективност. Резултатите от фармакологичните проучвания доказаха различията между отделните представители на класа и потвърдиха здравето и продължително свързване на молекулата на candesartan с AT1-рецептора.

Разполагаме с убедителни данни за ползите от candesartan в контрола на болестността и намаляване на смъртността от началните стадии на хипертонията до тежките усложнения на сърдечната недостатъчност.

Книгопис

- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger Th. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52:415–72.
- Johnston CI. Angiotensin II type 1 receptor blockade: a novel therapeutic concept. *Blood Pressure* 2000;1(Suppl):9–13.
- Unger T. Pharmacology of AT1-receptor blockers. *Blood Pressure* 2001; 10(Suppl 3):5–10.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–66.
- Noda M, Shibouta Y, Inada Y, et al. Inhibition of rabbit aortic angiotensin II (All) receptor by CV-11974, a new nonpeptide All antagonist. *Biochem Pharmacol* 1993; 46:311–8.
- Fabiani ME, Dinh DT, Nassis L, et al. In vivo inhibition of angiotensin receptors in the rat kidney by candesartan cilexetil: a comparison with losartan. *Am J Hypertens* 2000; 13:1005–13.
- Timmermans PBMWM. Pharmacological properties of angiotensin II receptor antagonists. *Can J Cardiol* 1999; 15(Suppl F):26F–28F.
- Morsing P, Adler G, Brandt-Eliasson U, et al. Mechanistic differences of various AT1-receptor blockers in isolated vessels of different origin. *Hypertension* 1999; 33:1406–13.
- Ojima M, Inada Y, Shibouta Y, et al. Candesartan (CV-11974) dissociates slowly from the angiotensin AT1 receptor. *Eur J Pharmacol* 1997; 319:137–46.
- Vanderheyden PML, Fierens FLP, de Backer J-P, et al. Reversible and syntopic interaction between angiotensin receptor antagonists on Chinese hamster ovary cells expressing human angiotensin II type 1 receptors. *Biochem Pharmacol* 2000; 59:927–35.
- Vanderheyden PML, Fierens FLP, Vauquelin G. Angiotensin II type 1 receptor antagonists. Why do some of them produce insurmountable inhibition? *Biochem Pharmacol* 2000;60:1557–63.
- Vauquelin G, Fierens FLP, Vanderheyden PML. Distinction between surmountable and insurmountable angiotensin II AT1 receptor antagonists. In: Epstein M, Brunner HR (Eds). *Angiotensin II receptor antagonists*. Philadelphia, PA: Hanley & Belful, 2000: 105–18.
- Vanderheyden PML, Fierens FLP, De Backer JP, et al. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT1 receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT1 receptors. *Br J Pharmacol* 1999; 126:1057–65.
- Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1 receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Pressure* 2002; 11: 293–301.
- Lacourcière 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. *Am J Hypertens* 1999; 12:1181–7.
- Meredith PA. Clinical comparative trials of angiotensin II type 1 (AT1) - receptor blockers. *Blood Pressure* 2001;10 (Suppl 3):11–17.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.