

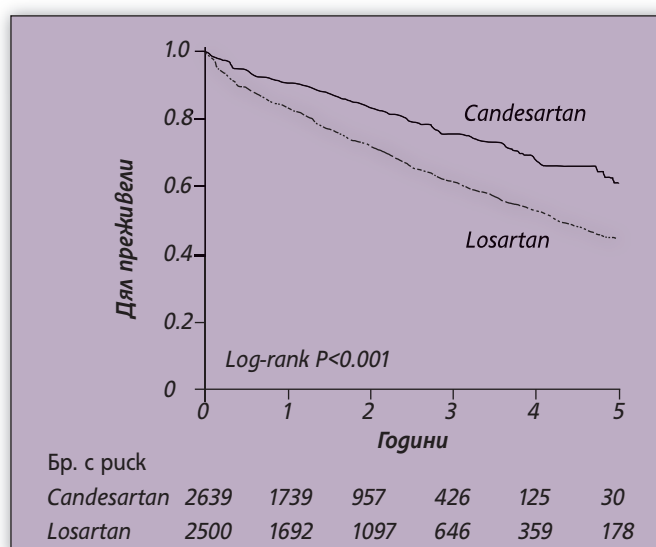


# Candesartan спрямо losartan по отношение понижено на общата смъртност при пациенти със СН

Д-р Добри Хазърбасанов  
УМБАЛ „Света Анна“, София

Ангиотензин II рецепторните блокери (АРБ) понижават както смъртността, така и хоспитализациите при пациенти със сърдечна недостатъчност (СН) с понижена левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ). Европейското кардиологично дружество (ESC), American college of cardiology (ACC) и American Heart Association (AHA) препоръчват АРБ за лечение на СН при пациенти с понижена ЛКФИ, но не дават препоръка за конкретен медикамент.<sup>1,2</sup> Все пак, налице са причини да се счита, че различните АРБ притежават различна ефикасност – всеки медикамент от този клас е с различен афинитет към АТ1-рецептора и би могъл да има различен клиничен ефект. Въпреки че рангомизирани контролни проучвания (РКП) изключват в голяма степен пристрастността и грешките, такива проучвания досега не са били провеждани с цел директно сравняване на АРБ относно понижено на общата смъртност при пациенти със СН.

Проучване, проведено в Швеция, си поставя за цел да определи дали приемът на candesartan понижават общата смъртност спрямо losartan при пациенти със СН. Проучването е базирано на Шведския регистър за СН (*The Swedish Heart Failure Registry, Riksvikt*). Това е интернет-базиран регистър, в който включените отдели могат да вписват детайли за своите пациенти със СН директно online, както и да пренасят данни от стандартизираните форми или от документи на пациентите в електронен формат. Регистърът Riksvikt е ценен инструмент за подобряване на лечението на пациентите със СН, тъй като осигурява фокус на включените отдели върху собствения им потенциал за подобряване на диагнозата и медицинското лечение.<sup>3</sup> До края на 2009 година в Riksvikt са създадени 44 548 регистрации на 30 254 пациенти от 62 болници и 60 амбулаторни клиники. От тях 5823 пациенти приемат АРБ (2639 – candesartan, 2500 – losartan, 357 – valsartan и 327 – други АРБ) при първата им регистрация. Авторите на проучването изключват valsartan и другите АРБ поради малкия брой пациенти, които са ги приемали. Така в проучването са включени общо 5139 пациенти, приемащи candesartan (n=2639) или losartan (n=2500). Определена е прицелна



Фиг. 1. Kaplan-Meier крива за оценка на преживяемостта при пациентите, приемащи candesartan и losartan

гоза за losartan 50 mg/гн и candesartan 32 mg/гн. Ако за прицелна гоза се заложи 150 mg/гн losartan, отново повече пациенти в групата на candesartan приемат 25% или по-малко от прицелната гоза.

Преживяемостта на първата година е 90% при пациентите, приемащи candesartan, и 83% при пациентите на losartan, докато преживяемостта на петата година е 61% при пациентите, приемащи candesartan, и 44% при пациентите на losartan ( $p < 0.001$ ) (фиг. 1).

В предварително определен подгрупов анализ според ЛКФИ, пациентите с ЛКФИ  $\geq 40\%$  са по-възрастни, по-често жени и по-често с предсърдно мъждене, но като цяло са в по-добро здравословно състояние спрямо пациентите с ЛКФИ  $< 40\%$ . При пациентите с ЛКФИ  $< 40\%$  преживяемостта на първата година е 91% в групата на candesartan спрямо 82% в групата на losartan, докато преживяемостта на петата година е съответно 68% и 44% ( $p < 0.001$ ). При пациенти с ЛКФИ  $\geq 40\%$ , преживяемостта на първата година е 91% при прием на candesartan и 86% при losartan, като на петата година резултатът е съответно 54% и 50% ( $p < 0.001$ ).

Според авторите на проучването съществуват механистични причини за това да се счита, че candesartan



би могъл да е по-ефективен от losartan. Ангиотензин II-рецепторните блокери конкурентно блокират AT1-рецептора. Candesartan притежава 4 места за свързване върху AT1-рецептора, докато losartan разполага само с 2.<sup>4</sup> Ин vitro проучвания показват, че losartan се свързва „хлабаво“ и има полуживот на дисоциация от секунди до минути, създавайки „преодолим“ антагонизъм. Candesartan в доза от 16 mg/гн, сравнен с losartan 100 mg/гн, е по-ефективен за понижаване на артериалното налягане (АН), като след форсиран пропуск на прием при пациентите на losartan стойността на АН се възвръща към тази преди лечението, докато това не се случва при пациентите на candesartan<sup>5</sup> – ефект, подкрепящ наблюденията върху афинитета към AT1 рецептора. Мета-анализ показва, че candesartan е по-ефективен за понижаване на АН от losartan.<sup>6</sup> В проучване, базирано на регистър за пациенти с хипертония, candesartan е свързан с по-малко случаи на новопоявила се СН спрямо losartan<sup>7</sup>, а в проучване, базирано на регистър с възрастни пациенти със СН, losartan е свързан с по-лоша преживяемост спрямо irbesartan, valsartan и candesartan.<sup>8</sup>

Настоящото проучване осигурява информация, необходима за ежедневната клинична грижа за голям брой пациенти със СН без да е правен предварителен подбор на пациентите. Като цяло завишената преживяемост в популацията може да се обясни с факта, че 54.5% от пациентите са регистрирани като амбулаторни пациенти. Въпреки това, анализът показва,

че независимо дали пациентите са амбулаторни или хоспитализирани, различията между losartan и candesartan са налични. Ограничение в това проучване е, че диагнозата за СН в регистъра е клинична и не изисква обективни доказателства за СН. Според авторите друго ограничение е нерандомизираният характер на проучването, който би могъл да доведе до потенциални отклонения в резултатите. Освен това, ефикасността на различните АРБ е тема, подлежаща на дискусия. В действителност проучването HEAAL<sup>9</sup> показва, че losartan в доза 150 mg/гн. спрямо losartan 50 mg/гн. е свързан с по-ниска сърдечно-съдова смъртност, комбинирано с хоспитализация поради СН. Все пак, дори и след анализ с таргетна доза losartan 150 mg/гн., в настоящето проучване losartan е свързан с по-висока смъртност спрямо candesartan.

В заключение, резултатите от това проучване показват, че candesartan е свързан с по-ниска смъртност поради всякаква причина спрямо losartan. Все пак, необходимо е клиницистите да получат доказателства в подкрепа на наблюдаваните резултати. В най-добрия случай АРБ следва да бъдат изпитани един спрямо друг в рандомизирано, контролирано проучване, като от полза би било и потвърждение от други големи регистри за пациенти със СН.

**\*ПУБЛИКАЦИЯТА Е ОСЪЩЕСТВЕНА СЪС  
СЪДЕЙСТВИЕТО НА АСТРА ЗЕНЕКА БЪЛГАРИЯ.**

## Книгопис

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(10):933–989.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 119(14):e391–e479.
3. Jonsson A, Edner M, Alehagen U, Dahlström U. Heart failure registry: a valuable tool for improving the management of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(1):25–31.
4. Bhuiyan MA, Ishiguro M, Hossain M, et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. *Life Sci* 2009; 85(3–4):136–140.
5. 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(12 pt 1–2):1181–1187.
6. Meredith PA, Murray LS, McInnes GT. Comparison of the efficacy of candesartan and losartan: a metaanalysis of trials in the treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24(8):525–531.
7. Kjeldsen SE, Sta° Ihammar J, Hasvold P, Bodegard J, Olsson U, Russell D. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24(4):263–273.
8. Hudson M, Humphries K, Tu JV, Behloul H, Sheppard R, Pilote L. Angiotensin II receptor blockers for the treatment of heart failure: a class effect? *Pharmacotherapy* 2007; 27(4):526–534.
9. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374(9704):1840–1848.