

# Kandesartaani efektiivsus ja turvalisus: selle kasutamise kogemused arteriaalset hüpertooniat põdevate haigete ravimisel Eestis

Igor Pšenišnikov, Tatjana Špilova – Eesti Kardioloogia Instituut

## kandesartaan, arteriaalne hüpertensioon

**Kandesartaan on angiotensiin II 1. tüüpi retseptori (AT1) blokaator. Preparaati iseloomustavad kõrge selektiivsus AT1 retseptorite suhtes, antihüpertensiivse toime aeglane algus ja pikk kestus, mis lubab manustada preparaati üks kord päevas. Preparaat ei põhjusta märkimisväärseid ööpäevaseid arteriaalse vererõhu kõikumisi. Töö eesmärgiks oli anda hinnang kandesartaani manustamise tõhususele ja taluvusele arteriaalset hüpertooniat põdevate haigete ravimisel ambulatoorsetes tingimustes. Uuringus osales 36 kerge või mõõduka arteriaalse hüpertensiooniga haiget. Kandesartaani manustati monoteraapiana annuses 8 või 16 mg või kombinatsioonis hüdrokloortiasiidiga annuses 16 mg. Head, väga head ja rahuldavat antihüpertensiivset efekti täheldati 80,6%-l haigetest.**

Arteriaalne hüpertensioon (AH) on kõige levinum patoloogia, millega kohtuvad oma praktikas kardioloogid ja perearstid. AH-haigete pikaajaliseks raviks ordineeritakse mitmetesse erinevatesse gruppidesse kuuluvaid ravimeid. Sagedamini kasutatavateks ravimirühmadeks, mis sobivad nii monoteraapiaks kui ka AH kombineeritud raviks, peetakse diureetikume,  $\alpha$ - ja  $\beta$ -blokaatoreid, kaltsiumiantagoniste ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid. 1999. aastal soovitasid WHO ja Rahvusvaheline Arteriaalse Hüpertensiooni Ühing AH raviks kasutada suhteliselt uut tüüpi antihüpertensiivseid preparaate – angiotensiin II 1. tüüpi retseptori blokaatoreid (ARB) (1).

ARBd blokeerivad angiotensiin II 1. tüüpi retseptorite poolt vahendatud arterite vasokonstriksiooni ning vasokonstriktivsete ja antinatriureetiliste ainete – aldosterooni, vasopressiini ja noradrenaliini – sekretsiooni. Kestval manustamisel vähendavad ARBd kardiomiotsüütide ja veresooneinte silelihasrakude, samuti ka fibroblastide ja mesangiaalsete rakkude proliferatsiooni, s.t avaldavad AH-le iseloomuliku südame-veresoonekonda remodelleeriva toime vastast mõju (2, 3). Muudest AT1 retseptor-blokaatorite toimetest tuleb märkida nende võimet suurendada insuliinitundlikkust, nefroprotektiivset

toimet (nii AH-haigetel kui ka diabeetilise ja muude nefropaatiate korral) ning nende võimet pidurdada neointima teket pärast veresoone vigastamist, mis võib olla angioplastikajärgse restenoosi põhjuseks (4–6).

Meie eelmises artiklis (7) on üksikasjalikumalt kirjeldatud ARBde toimemehhanisme, farmakodünaamikat, farmakokineetikat ning farmakoloogilisi efekte, ARBde kasutamise võimalusi kliinikus ja prognostilisi andmeid. Kahjuks on see antihüpertensiivsete preparaatide klass vaatamata oma vastuvaidlematutele väärtustele mitmesugustel põhjustel Eestis tänaseni liiga vähe kasutatud leidnud. Üheks põhjuseks on arstide isikliku kogemuse puudumine ARBde kasutamise võimaluste kohta. Loodame, et meie artikkel äratav huvi perearstide, kardioloogide ja teiste spetsialistide seas ning aitab kaasa selle preparaadiklassi laiemale levikule kliinilises praktikas.

ARB klassi kuuluva preparaadi kandesartaani antihüpertensiivse toime tõhusust ja ravimi talutavust uuriti 2004.–2005. a Eesti Kardioloogia Instituudi kliinilises osakonnas. Meie töö ei pretendeeri platseebokontrolliga kliinilis-farmakoloogilise uuringu tasemele: me lihtsalt püüdsime selles üldistada omaenese kogemusi, mis on saadud kandesartaani kasutamisel AH ravis.

**Töö eesmärk** oli hinnata ARB kandesartaani antihüpertensiivse toime tõhusust ja talutavust essentsiaalse hüpertensiooni kerge ja mõõduka raskusastmega haigetel.

## Materjal ja meetodid

Uuringus osales 36 patsienti (18 meest ja 18 naist): 17 haiget kerge ja 19 haiget mõõduka arteriaalse hüpertensiooniga. Patsientide keskmine vanus oli  $55,1 \pm 12,2$  aastat. Monoteraapiana manustati preparaati doosis 8 mg 7 haigele (C 8) ja doosis 16 mg 17 haigele (C 16) ning 11 haiget said ravimit Atacand plus – 16 mg kandesartaani kombinatsioonis 12,5 mg hüdrokloortiasiidiga (C16+). Kandesartaani keskmine päevane annus uuritud haigetel oli  $14,4 \pm 4,2$  mg.

Arsti vastuvõtul mõõdeti kõigil patsientidel arteriaalset vererõhku (VR) elavhõbe-sfügmomanomeetri abil Korotkovi meetodil istuvas asendis 10 minutit kestva puhkeperioodi järel. Mõõtmisi teostati enne ravi algust ja 4. kandesartaanravi nädalal. Ambulatoorset VR monitooringut enne ravi ja ravi ajal teostati aparadi ABPM-04 (Meditech, Ungari) abil, seejuures analüüsiti järgmisi näitajaid:

- süstoolne vererõhk (SVR), diastoolne vererõhk (DVR) ja pulsirõhk (PR); keskmise vererõhu (KVR) väärtused, mida määrati järgmise valemiga:

$DVR + 1/3 (SVR - DVR)$ ; südamekontraktsioonide sageduse (SKS) ööpäevased keskmised, maksimaalsed ja minimaalsed väärtused;

- vererõhu ja SKS näitajate standardhälvete (SD) keskmised väärtused;

- diurnaalindeks (DI) – näitaja, mis iseloomustab öist vererõhulangust protsentides ja mida arvutatakse järgmise valemi abil: (keskmine päevane VR – keskmine öine VR) / keskmine päevane VR x 100;

- PTE – normist (<140/90 mm Hg päeval ja <120/80 mm Hg öösel) kõrgemate keskmiste VR-väärtuste protsent;

- rõhukoormus (*load*), mille suuruse määrab pindala normist kõrgemate tunni keskmiste VR kõvera all (mm Hg x t);

- hommikuse – ajaperioodil kella 4.00 kuni 10.00 – SVR ja DVR tõusu kiirus minimaalsest maksimaalse tasemeni, mis arvutatakse järgmise valemiga: max SVR (DVR) – min SVR (DVR) (mm Hg) / max SVR (DVR) aeg – min SVR (DVR) aeg (tundides).

Statistilises töötuluses kasutati keskmiste suuruste ja standardhälvete arvutamise meetodeid ( $M \pm SD$ ), erinevuse olulisust hinnati Studenti t-kriteeriumi abil.

## Uuringu tulemused ja arutelu

Neli nädalat kestnud ravi järel langes SVR keskmiselt 12,7 mm Hg võrra: keskmised väärtused

**Tabel 1. Keskmised väärtused enne kandesartaanravi (I) ja selle ajal (II) ambulatoorset monitooringul (keskmine ± standardhälve)**

		SVR	DVR	PR	KVR	SKS
Keskmine 24 tunni vererõhk	I	146,4 ± 16,3*	85,8 ± 11,2*	60,5 ± 11,0	105,9 ± 11,8*	73,4 ± 11,4
	II	134,6 ± 14,8	78,1 ± 9,5	56,6 ± 10,5	97,0 ± 10,1	72,5 ± 10,3
Maksimaalne 24 tunni vererõhk	I	189,1 ± 23,2*	115,8 ± 16,1*	90,5 ± 15,1	137,3 ± 16,0*	105,1 ± 23,1
	II	174,6 ± 24,5	105,4 ± 15,7	84,0 ± 15,1	125,4 ± 18,0	105,8 ± 21,0
Minimaalne 24 tunni vererõhk	I	112,6 ± 14,2*	60,2 ± 11,2*	41,0 ± 8,9	78,4 ± 11,7*	55,9 ± 8,1
	II	101,6 ± 12,3	53,4 ± 11,1	37,2 ± 6,1	70,9 ± 10,9	55,7 ± 9,0
Standardhälve (SD)	I	17,8 ± 5,1	13,0 ± 2,5	10,9 ± 2,4	13,9 ± 3,8	11,4 ± 3,9
	II	16,3 ± 4,5	11,9 ± 3,0	10,2 ± 2,3	12,7 ± 3,3	10,9 ± 3,8
Diurnaalne indeks (DI %)	I	13,8 ± 6,6	17,7 ± 7,5		15,8 ± 7,2	
	II	11,1 ± 7,1	14,8 ± 8,2		13,2 ± 7,7	
Vererõhu väärtused, mis ületavad normi (%)	I	68,6 ± 27,1*	44,5 ± 31,1*		53,9 ± 30,8*	
	II	44,9 ± 30,6	25,3 ± 24,8		33,9 ± 28,9	
Rõhu koormus ( <i>Load</i> ) (mm Hg x t)	I	390,6 ± 300,7*	142,7 ± 140,3*		213,0 ± 192,8*	
	II	201,3 ± 222,5	59,8 ± 83,9		96,3 ± 125,0	

\* p<0,05. SVR – süstoolne vererõhk, DVR – diastoolne vererõhk, PR – pulsirõhk, KVR – keskmine vererõhk, SKS – südamekontraktsiooni sagedus

ravi algul olid  $148,7 \pm 16,5$  ja 4 nädala pärast  $135,7 \pm 15,3$  ( $p < 0,05$ ). DVR vähenes keskmiselt  $8,2$  mm Hg võrra: vastavalt  $88,4 \pm 11,6$  ja  $80,2 \pm 10,1$  ( $p < 0,05$ ). SKS enne ravi ja ravi ajal oluliselt ei muutunud.

VR ambulatoorse monitooringu andmetel (vt tabel 1) oli SVR, DVR ja KVR näitajate ööpäevaste keskmiste, maksimaalsete ja minimaalsete keskmiste väärtuste langus statistiliselt usaldusväärne. Usaldusväärselt langesid ka PTE ja rõhukoormuse keskmised väärtused SVR, DVR ja KVR puhul. Eriti torkas silma rõhukoormuse langus: koormuspuhused SVR, DVR ja KVR väärtused langesid peaaegu kaks korda ja DVR väärtused 2,5 korda. Ilmnes SVR, DVR ja KVR keskmiste väärtuste langustendents, s.t. vähenesid vererõhu ööpäevased kõikumised, millel on prognoosiliselt hea tähendus. Sealjuures ei näidanud pulsisageduse keskmised väärtused erilisi muutusi, kuigi ööpäeva maksimaalse SKS keskmised väärtused veidi suurenesid ja ööpäeva minimaalse SKS keskmised väärtused veidi vähe-

nesid, mis annab kaudselt tunnistust sümpaatilise närvisüsteemi mõju vähenemisest.

Hommikuse SVR ja DVR tõusu kiiruse keskmiste väärtuste erinevused enne ravi ja preparaadi manustamise foonil ei osutunud usaldusväärseks.

Vererõhu ambulatoorse monitooringu andmed haigetel, kellele manustati kandesartaani ööpäevases annuses vastavalt 8 mg, 16 mg ja 16 mg kombinatsioonis diureetikumiga, on toodud tabelis 2. Haigetel, keda raviti kandesartaaniga ööpäevases doosis vastavalt **8 mg, 16 mg ja 16 mg kombinatsioonis hüdrokloortiasiidiga**, langes keskmine ööpäevane SVR vastavalt 3,7 mm Hg, 9,3 mm Hg ja 17,9 mm Hg võrra; keskmine ööpäevane DVR langes vastavalt 4,7 mm Hg, 7,1 mm Hg ja 9,3 mm Hg võrra ning KVR ööpäevane keskmine väärtus alanes vastavalt 4,8 mm Hg, 7,9 mm Hg ja 11,5 mm Hg võrra. Analoogsed ravimi annusest sõltuvad näitajate muutused ilmnesid ööpäevase maksimaalse SVR, DVR ja keskmise VR, samuti PTE ja rõhukoormuse osas.

**Tabel 2. Ööpäevase kandesartaaniannuse ja kombineeritud ravi mõju arteriaalse vererõhu ambulatoorse monitooringu näitajatele**

		C 8 mg	C 16 mg	C16 mg + hüdrokloortiasiid
<b>Keskmine 24 tunni vererõhk</b>				
SVR	I	$136,7 \pm 6,9$	$141,1 \pm 14,1$	$139,5 \pm 16,4$
	II	$133,0 \pm 8,1$	$131,8 \pm 13,5$	$157,4 \pm 15,4$
DVR	I	$74,4 \pm 1,4$	$77,4 \pm 8,3$	$90,4 \pm 13,8$
	II	$69,7 \pm 1,5$	$84,5 \pm 8,6$	$81,1 \pm 10,9$
KVR	I	$95,5 \pm 1,3$	$103,5 \pm 9,2$	$112,2 \pm 14,0$
	II	$90,7 \pm 3,1$	$95,6 \pm 8,6$	$100,7 \pm 11,8$
<b>Maksimaalne 24 tunni vererõhk</b>				
SVR	I	$172,0 \pm 2,2$	$184,6 \pm 22,6$	$200,2 \pm 19,5$
	II	$179,5 \pm 17,5$	$172,6 \pm 27,6$	$177,2 \pm 19,9$
DVR	I	$115,0 \pm 12,0$	$113,9 \pm 11,2$	$119,1 \pm 22,2$
	II	$96,5 \pm 7,5$	$104,6 \pm 15,9$	$108,5 \pm 15,8$
KVR	I	$132,3 \pm 17,0$	$134,5 \pm 13,3$	$141,7 \pm 18,4$
	II	$124,2 \pm 10,9$	$123,6 \pm 19,1$	$128,4 \pm 17,0$
<b>Tõusnud vererõhu (PTE) (%)</b>				
SVR	I	$57,5 \pm 8,5$	$60,1 \pm 27,4$	$84,6 \pm 18,5$
	II	$36,5 \pm 20,5$	$36,4 \pm 28,0$	$60,9 \pm 28,7$
DVR	I	$9,5 \pm 5,5$	$40,6 \pm 27,0$	$58,1 \pm 33,4$
	II	$4,0 \pm 8,0$	$23,4 \pm 17,1$	$30,9 \pm 25,3$
KVR	I	$22,5 \pm 3,5$	$48,6 \pm 26,1$	$67,3 \pm 31,7$
	II	$11,0 \pm 7,0$	$28,1 \pm 26,6$	$45,6 \pm 28,3$
<b>Rõhu koormus (Load)</b>				
SVR	I	$200,1 \pm 101,1$	$266,9 \pm 197,7$	$584,13 \pm 306,2$
	II	$148,9 \pm 103,8$	$176,3 \pm 210,6$	$296,9 \pm 252,0$
DVR	I	$22,0 \pm 4,0$	$112,5 \pm 110,0$	$219,2 \pm 163,7$
	II	$8,8 \pm 1,5$	$50,1 \pm 65,9$	$85,4 \pm 106,8$
KVR	I	$46,5 \pm 8,7$	$156,9 \pm 146,9$	$321,0 \pm 211,8$
	II	$32,4 \pm 26,3$	$79,0 \pm 101,7$	$135,9 \pm 152,8$

SVR – süstoolne vererõhk, DVR – diastoolne vererõhk, KVR – keskmine vererõhk  
I – enne ravi algust, II – 4nädalase ravi järel

Kandesartaani antihüpertensiivset efekti manustamisel annuses 8 mg ööpäevas hindasime rahuldavaks ainult 28,6%-l ja mitterahuldavaks 71,4%-l haigetest. Samal ajal on 16 mg suuruse ööpäevase doosi puhul tema mõju hinnatud heaks ja väga heaks 27,8%-l, rahuldavaks 66,7%-l ja mitterahuldavaks ainult 5,5%-l juhtudest. 16 mg suuruse ööpäevase doosiga kombinatsioonis saadi hea ja väga hea efekt 72,7%-l, rahuldav 18,2%-l ja mitterahuldav 9,1%-l haigetest.

Kandesartaaniga ravimisel tekkisid kahel haigel peavalukaebused; üks haige kaebas, et tunneb "liiva silmades"; üks haige kurtis periooditi tekkivaid valusid ülakõhus ja katkestas ravi pärast 28 päeva kestnud ravikuuri, kuigi tal ilmnis arteriaalse vererõhu positiivne dünaamika.

Euroopas korraldatud kuue platseebokontrollitud 12 kuud kestnud ja 1482 patsienti hõlmanud topeltpimeuuringu andmete metaanalüüs näitas, et kandesartaan ööpäevases doosis 16 mg oli oluliselt efektiivsena antihüpertensiivse toimega kui annuses 8 mg ööpäevas. Kirjanduses on meie andmetega sarnaseid andmeid kandesartaani ja hüdroklooriasiidi antihüpertensiivse efekti aditiivsusest (2, 9, 10, 11). Andmed hommikuse VR tõusu

kiiruse vähenemise kohta kandesartaanravi foonil (2) meie uuringus kinnitust ei leidnud.

Meie uuringus osalenud patsiendid talusid hästi kandesartaanravi. Ka kirjanduse andmetel ei esine kandesartaaniga ravitud haigetel kõrvaltoimeid sagedamini kui platseebogrupis ja kõrvaltoimete tõttu pidi ravi katkestama vaid 2,4% vaatlusalustest (12). Meie kogemuse ja kirjanduse andmeil on kandesartaanravi sagedasim kõrvaltoime peavalu (11, 12).

Me ei täheldanud ühelgi haigel kaebusi kuiva kõha esinemise kohta. Jaapani autorite andmeil registreeriti kuiva kõha ühel haigel 138-st arteriaalse hüpertooniaga haigest, keda raviti kandesartaaniga, seega 0,7%-l juhtudest (13). Sealjuures esines selles uuringus kõrvaltoimeid 9,4%-l ravitutest, mis on võrreldav meie tulemustega.

Meie uuring kinnitab kandesartaani head antihüpertensiivset toimet ning väga head talutavust ja sobivust arteriaalse hüpertooniaga haigete raviks.

Kandesartaan ööpäevases annuses 8 mg on sobiv ravi alustamiseks. Edasi tuleb vajaliku antihüpertensiivse efekti saavutamiseks suurendada doosi 16 mg-ni ööpäevas ja vajaduse korral kombineerida kandesartaani hüdroklooriasiidiga või muude antihüpertensiivsete preparaatidega.

## Kirjandus

1. World Health Organization. International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151–83.
2. Sidorenko BA, Preobrazhensky DV. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. Moscow, 2001.
3. Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C, et al. Effect of treatment with candesartan or enalapril on subcutaneous small artery structure in hypertensive patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Hypertension* 2005;45:659–65.
4. Sica DA, Hollenberg NK. The renal profile of eprosartan. *Pharmacotherapy* 1999;19:86S–94S.
5. Peters S, Gotting B, Trummel M, et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the VAL-PREST trial. *J Invasive Cardiol* 2001;13:93–7.
6. Tomiyama H, Motobe K, Zaydun G, et al. Insulin sensitivity and endothelial function in hypertension: a comparison of temocapril and candesartan. *Am J Hypertens* 2002;18:178–82.
7. Pšenišnikov I, Šipilova T. Angiotensiini retseptor-blokaator telmisartaan – kirjanduse ülevaade ja kasutamiskogemus arteriaalse hüpertooniaga haigetel. *Eesti Arst* 2005;84:87–93.
8. Elmfeldt D, George M, Hubner R, et al. Candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, provides dose-dependent antihypertensive effect. *J Hum Hypertens* 1997; Suppl 2: S49–53.
9. Ross A, Papademetriou V. Candesartan cilexetil in cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:829–35.
10. Mancia G, Omboni S. CARDIO (Candesartan combined with diuretic in hypertension) Study Group. *Blood Pressure Suppl* 2004;2:11–7.
11. Gleiter CH, Jagle C, Gresser U, et al. Candesartan. *Cardiovasc Drug Rev* 2004;22:263–84.
12. Belcher G, Hubner R, George M, et al. Candesartan cilexetil safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension. *J Hypertens* 1997; Suppl 2: S85–89.
13. Arakawa K, Ogihara T, Imura O, et al. Evaluation of clinical usefulness of TC-116 (candesartan cilexetil) in patients with essential hypertension: a double blind, parallel group-comparison study using enalapril-maleate as control drug (in Japanese). *Rinsho Iyaku* 1996;12:2613–61.

## Summary

### The efficacy and safety of the angiotensin receptor blocker candesartan: experience of using in patients with arterial hypertension

Candesartan is a highly efficient antihypertensive drug which belongs to the group of the angiotensine II type blockers with a high selectivity to AT1 receptors. Unfortunately, this class of antihypertensive drugs is still the least used in clinical practice in Estonia.

**Aim:** To assess the efficacy and tolerability of telmisartan in patients with essential hypertension living in Estonia.

**Material and methods:** Thirty-six patients with arterial hypertension underwent office and 24-hour ambulatory blood pressure measurements before treatment and after four weeks of treatment with candesartan; average dosage was  $14.4 \pm 4.2$  mg.

**Results:** A good, very good and satisfactory antihypertensive effect was observed in 80.6% of the patients. According to the data of office blood pressure measurements, mean systolic and diastolic blood pressure decreased significantly, by 12.7 mmHg and 8.0 mmHg, respectively;  $p < 0.05$ . According to the data of ambulatory blood pressure measurements, systolic and diastolic blood pressure decreased on average by 11.8 mmHg and 7.7 mmHg, respectively;  $p < 0.05$ . Four patients had nonsignificant side effects.

**Conclusion:** Candesartan is a highly efficient antihypertensive drug for treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension. Candesartan tolerance was considered very good.

igor.pshenichnikov@mail.com