proLékaře.cz | 31.7.2025

CANDESARTAN V LÉČBĚ HYPERTENZE A SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

J. Vítovec, J. Špinar

Souhrn
Candesartan patří mezi moderní blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II – sartany. Má výhodné farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti. V řadě klinických studií u hypertenze a srdečního selhání prokázal účinnost jak ve snížení morbidity na tato onemocnění, tak mortality. Je podán stručný přehled farmakologických účinků a výsledků klinických studií SCOPE, TROPHY, RESOLVED a CHARM.

Klíčová slova
candesartan – hypertenze – srdeční selhání

Abstract
Candesartan in the treatment of hypertension and heart failure. Candesartan is a modern AT1 receptor blocker for angiotensin II – sartans. It has favourable pharmacokinetic as well as pharmacodynamic properties. It has shown efficacy in terms of a reduction in morbidity and mortality resulting from such diseases in many clinical trials with respect to both hypertension and heart failure. A brief overview of the pharmacological effects and results of clinical trials (SCOPE, TROPHY, RESOLVED and CHARM) is presented.

Keywords
candesartan – hypertension – heart failure

Úvod

Candesartan patří mezi účinné blokátory AT 1 receptorů pro angiotenziogen II (ARB – angiotensin receptor blocker) v léčbě hypertenze a srdečního selhání. Jako neaktivní ester candesartan cilexetil je rychle přeměněn na aktivní candesartan hydrolýzou během střevní absorpce. Vazba na AT 1 receptor je 10 000krát vyšší než na receptor AT 2. Biologická využitelnost je 42 %, maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) je dosažena za 3–4 hod po podání. Candesartan je vysoce vázán na plazmatické bílkoviny (z 99 %, hlavně na albumin). Candesartan je vylučován bez změny ledvinami, střevem a relativně malá část je eliminována jaterní cestou (20–30 %) CYP450 2C9 [1,2].

Hlavní indikace podávání candesartanu jsou v souhrnu údajů o přípravku (SPC) [11] uvedeny jako:

- léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů
- léčba dospělých pacientů se srdečním selháním a zhoršenou systolickou funkcí levé komory (ejekční frakce levé komory pod 40 %) jako doplněk k léčbě ACE inhibitory nebo v případech intolerance ACE inhibitorů.

Hypertenze

Byla provedena řada dvojitě slepých studií s candesartanem ať již proti placebu nebo proti jiným antihypertenzivům [3]. Ve studii **SCOPE** (the Study on COgnition and Prognosis in Elderly hypertensives) byl srovnáván candesartan s jinou antihypertenzní léčbou (vyjma ACE-I a ARB) u 4 937 hypertoniků starších 70 let. Mezi hlavní zařazovací kritéria patřily věk 70–89 let, systolický krevní tlak 160–179 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak 90–99 mmHg. Pokud měli nemocní již zavedenou antihypertenzní léčbu, museli být převedeni na hydrochlorothiazid 12,5 mg a splnit vstupní kritéria. Poté byli nemocní randomizováni k léčbě candesartan 8–16 mg nebo placebo a pokud po třech měsících byl TKs ≥ 160 mmHg a/nebo TKd ≥ 90 mmHg, mohla být přidána libovolná antihypertenzní medikace vyjma ACE-I a ARB, tak aby bylo dosaženo uspokojivé kontroly krevního tlaku. Nemocní byli sledováni 3–5 let.

Krevní tlak na konci studie ve skupině s candesartanem byl 145/80 mmHg, což znamená pokles o 21,7/10,8 mmHg. Krevní tlak na konci studie v placebové větvi byl 149/82 mmHg, což znamená pokles o 18,5/9,2 mmHg. Rozdíl v poklesu tlaku mezi oběma skupinami byl 3,2/1,6 mmHg ($p < 0,001$).

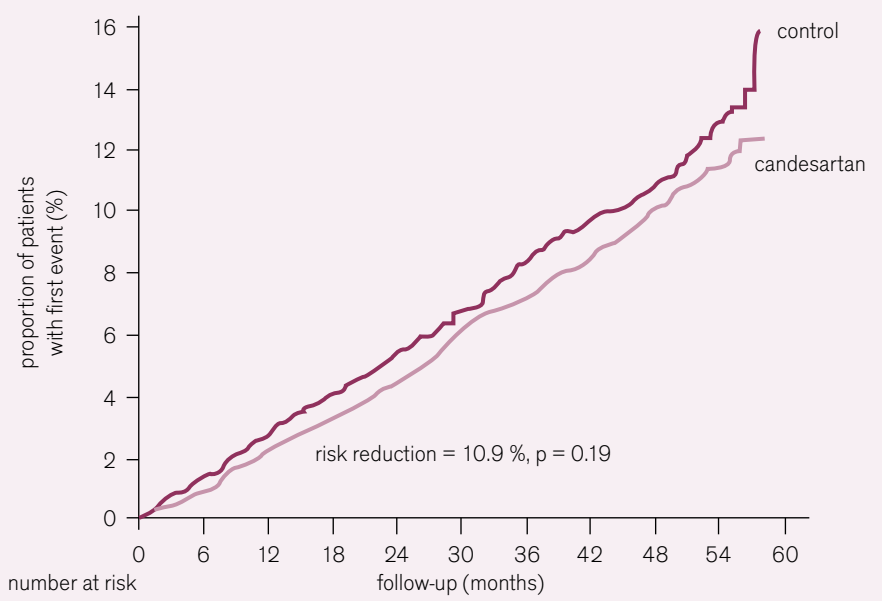
Primární cíl – pokles velkých kardiovaskulárních příhod (úmrtí, IM, CMP) byl o 10,9 %, což nedosáhlo statistické významnosti ($p = 0,19$). Statisticky významný byl pokles cévních mozkových příhod a na hranici statistické významnosti byl pokles nového diabetes mellitus, viz tab. 1 a obr. 1.

U nemocných, kteří neměli během studie přidánu další antihypertenzní medikaci, byl pokles rizika velkých kardiovaskulárních příhod statisticky významný (úmrtí,

Tab. 1. Hlavní výsledky studie SCOPE.

SCOPE	Candesartan n (%)	Placebo n (%)	p
hlavní kardiovaskulární příhody	238 (9,6)	266 (10,8)	ns
kardiovaskulární úmrtí	141 (5,7)	150 (6,1)	ns
všechny cévní mozkové příhody	89 (3,6)	115 (4,7)	0,04
nefatální mozkové příhody	68 (2,7)	93 (3,8)	0,04
fatální i nefatální IM	70 (2,8)	63 (2,6)	ns
celková úmrtnost	255 (10,3)	264 (10,7)	ns

proLékaře.cz | 31.7.2025



Obr. 1. Studie SCOPE [4]. Kaplan-Mayerova křivka výskytu první KV příhody.

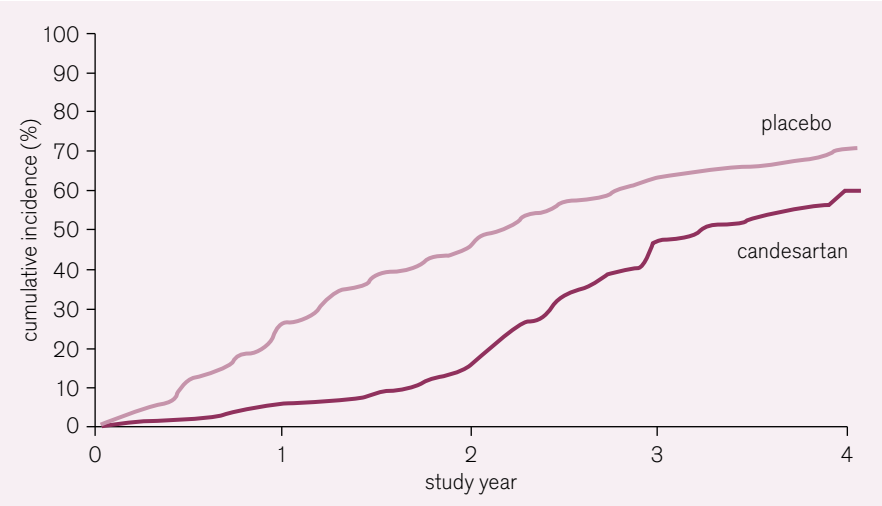
IM, CMP), v candesartanové větvi o **32,2 % (p = 0,012)** [4].

Další studie prokázaly účinnost candesartanu v léčbě hypertenze, hlavně tam, kde je zvýšené riziko KV komplikací, tzn. u nemocných, kteří mají současně metabolický syndrom, diabetes mellitus, jsou po srdečním infarktu či s projevy selhávání levé komory srdeční nebo po mozkové příhodě [3].

Studie TROPHY sledovala účinek candesartanu u prehypertenze (sTK 120–130 a dTK 80–89 mmHg). Nemocní byli randomizováni do skupiny candesartanu či placeba po dobu dvou let. Posléze byli všichni nemocní převedeni na placebo opět na dobu dvou let. Léčba byla pouze nefarmakologická. Primárním cílem byl vznik hypertenze nad 140/90 mmHg. Závěrečné analýze bylo podrobeno 772 účastníků studie (391 – 16 mg candesartan a 381 placebo), průměrný věk byl 48,5 let a mužů bylo 59,6 %. Během prvních dvou let se hypertenze vyvinula u 154 jedinců na placebu a u 53 na candesartanu (relative risk reduction, 66,3 %; p < 0,001). Po čtyřech letech se hypertenze vyvinula u 240 jedinců na placebu a u 208 na candesartanu (relative risk reduction, 15,6 %; p < 0,007). Výskyt nežádoucích účinků byl pouze u 3,5 % pacientů na candesartanu a 5,9 % na placebu. Závěr studie byl, že po čtyřech letech se hypertenze I vyvinula téměř u 2/3 nemocných neléčených na prehypertenzi v placebové skupině. Léčba prehypertenze candesartanem byla dobře tolerovaná a snížila riziko vzniku hypertenze I (tab. 2, obr. 2) [5].

Tab. 2. Výsledky studie TROPHY.

TROPHY	Candesartan n (391)	Placebo n (381)	p
počet jedinců s vyvojem nové HT	208	240	
hypertenze po 2 letech (%)	13,6	40,4	0,001
hypertenze po 4 letech (%)	53,2	63,0	0,007



Obr. 2. Studie TROPHY [5]. Začátek vzniku hypertenze nad 140/90 mmHg.

Chronické srdeční selhání

Jako jedna z prvních u srdečního selhání byla publikována studie **RESOLVD** (Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study). Kombinace obou léků zvýšila více ejekční frakci a snížila objemy levé komory ve srovnání s monoterapií (obr. 3). Bohužel, v mortalitě a počtu hospitalizací byl trend opačný, nejméně událostí bylo pozorováno ve skupině enalaprilu ve srovnání s candesartanem či kombinací obou léků (candesartan 14,6 %, kombinace 15,1 % a enalapril 6,4 %) [6].

Největším výzkumným programem s candesartanem u srdečního selhání byla studie **CHARM-Overall** [6], která se skládala ze tří podstudií:

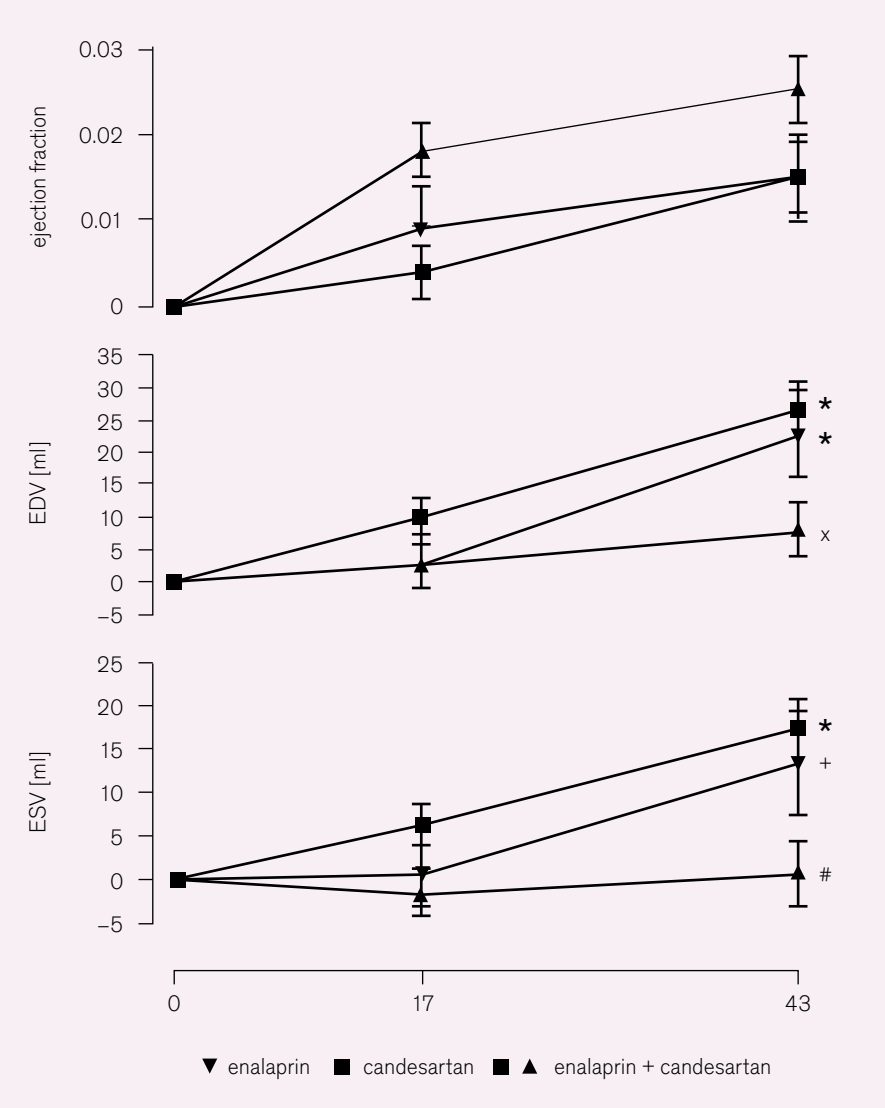
CHARM-Added testovala candesartan u nemocných se symptomatickým srdečním selháním, ejekční frakcí < 40 % a již léčených ACE inhibitory, kdy byl candesartan přidán do léčby k ACE inhibitoru. Zařazeno bylo 2 548 nemocných. Výskyt primárního cíle – kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání byl 483 (37,9 %) u nemocných léčených candesartanem a 538 (42,3 %) u nemocných léčených placebem (p = 0,01), což prokazuje účinnost kombinace ACE-I + ARB u nemocných se systolickým srdečním selháním. Důležité je, že tato kombinace byla prospěšná i nemocným léčeným betablokátory a není třeba mít z této kombinace obavy [8].

proLékaře.cz | 31.7.2025

CHARM-Alternative – sledovala vliv candesartanu v dávce 32 mg u 2 028 nemocných se systolickým srdečním selháním (EF pod 40 %) a netolerujících ACE-I. Candesartan signifikantně snížil relativní riziko KV mortality či hospitalizací pro srdeční selhání o 23 % ve srovnání s placebem (HR: 0,77, 95% CI: 0,67–0,89, p = 0,0004). Klinický prospěch byl také u nemocných s nefatálním infarktem myokardu, mozkovou příhodou či potřebou koronární revaskularizace. Což jasně ukázalo na příznivý vliv candesartanu u srdečního selhání [9].

CHARM-Preserved (Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) byla první ukončenou mortalitní studií u nemocných se srdečním selháním a zachovalou systolickou funkcí – ejekční frakcí > 40 %. Do studie bylo zařazeno celkem 3 023 nemocných, průměrný věk 67 let. Průměrná ejekční frakce byla 54 %, 61 % nemocných bylo ve třídě NYHA II a 39 % v NYHA III–IV. Diuretikem bylo léčeno 75 % nemocných, betablokátorem 53 % a digoxinem 30 %, blokátorem vápníkového kanálu 32 %. Průměrná doba sledování byla 36,6 měsíců a předdefinovaný primární cíl kardiovaskulární úmrtí a/nebo hospitalizace dosáhl hraniční statistické významnosti, podobně je tomu u samotných hospitalizací pro srdeční selhání [10].

Celkové výsledky všech tří podstudií jsou uvedeny v tab. 3 a na obr. 4.



Obr. 3. RESOLVD [6]. Změny ejekční frakce a konečného diastolického a systolického objemu levé komory (EF, EDV, ESV).

Nežádoucí účinky a kontraindikace candesartanu

Výskyt nežádoucích účinků je velmi nízký a v mnoha pracích srovnatelný s placebem. Můžeme se setkat se symptomatickou či asymptomatickou hypotenzí nebo se zhoršením renálních funkcí u nemocných se srdečním selháním. Proto musíme pravidelně kontrolovat krevní tlak, renální funkce a plazmatickou koncentraci draslíku. Candesartan je kontraindikován v graviditě a při oboustranné stenóze renálních tepen a ve výjimečných případech při známé nesnášenlivosti přípravku [11].

Závěr

Candesartan patří mezi účinné blokátory AT 1 receptorů pro AII, má řadu klinických studií, které prokazují jeho účinnost v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, zvláště v léčbě prehypertenze a hypertenze s metabolickým syndromem, cukrovkou, postižením ledvin či srdečním selháním. Samotné srdeční selhání je další indikací pro podávání candesartanu. Candesartan je dobře tolerován s minimem nežádoucích účinků a má ve srovnání s ostatními sartany velmi dobrý farmakologický profil, doporučené dávkování je 1krát 4, 8, 16, 32 mg [11,12].

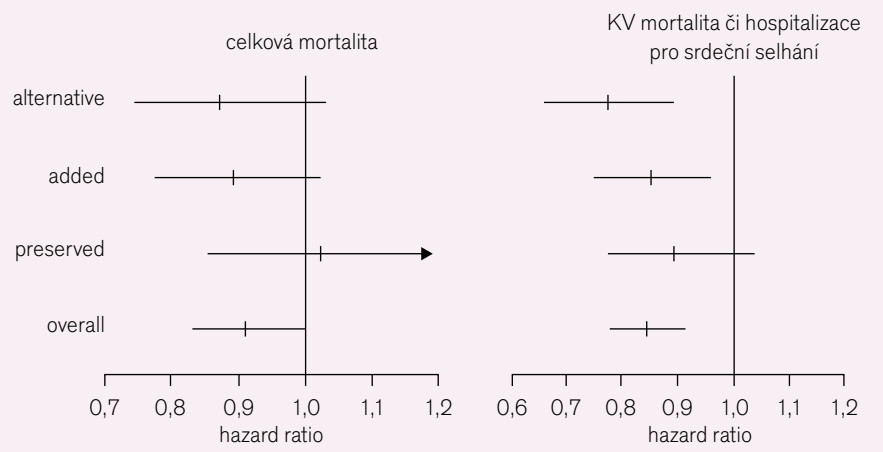
Literatura

1. Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 2. vyd. Praha: Grada 2004: 248.

Tab. 3. Celkové výsledky studie CHARM.

CHARM	Candesartan	Placebo	p <
kardiovaskulární (KV) příhody	n = 3 803	n = 3 796	
KV úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání	1 150(30,2 %)	1 310 (34,5 %)	0,0001
KV úmrtí	691(18,2 %)	769 (20,3 %)	0,012
hospitalizace pro srdeční selhání	757(19,9 %)	918 (24,2 %)	0,0001
KV úmrtí, hosp. pro srd. selhání, cevní mozkové příhody	1 269 (33,4 %)	1 420 (37,4)	0,0001

proLékaře.cz | 31.7.2025



Obr. 4. CHARM Overall [7]. Celková mortalita a KV mortalita či přijetí pro srdeční selhání.

2. Slíva J. Candesartan v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Farmakoterapie 2012; 8: 118–122.
3. Trial Results Center. Table summary of clinical trials for candesartan. Available from: www.trialresultscenter.org/DR5-candesartan%20clinical%20trials.htm.
4. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875–886.
5. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med 2006; 354: 1685–1697.
6. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. 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.
7. 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: 759–766.
8. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K et al. 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.
9. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function and intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772–776.
10. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777–781.
11. SÚKL ČR. Příbalová studie Candesartanu. Dostupné na: www.sukl.cz/download/pil/PI25209.pdf.
12. Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. Vasc Health Risk Manag 2011; 7: 749–759.

Doručeno do redakce 31. 10. 2012
Přijato po recenzi 19. 11. 2012

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC[1]
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc, FESC[2]
[1] I. interní kardioangiologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[2] Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno-Bohunice
jiri.vitovec@fnusa.cz

www.klinickaonkologie.cz