

Telmisartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych

Telmisartan jest najbardziej selektywnym antagonistą receptora AT1 angiotensyny II spośród wszystkich znanych sartanów stosowanym zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego [1]. Oprócz działania hipotensyjnego lek ten wykazuje dodatkowo korzystne efekty metaboliczne w zakresie wpływu na profil lipidowy, wartości glikemii i insulinooporność, a także zmniejsza ryzyko powikłań w układach sercowo-naczyniowym i naczyniowo-mózgowym oraz poprawia funkcję nerek. Szczególną cechą telmisartanu jest podobieństwo strukturalne jego cząsteczki do cząsteczek tiazolidinonów — agonistów receptorów jądrowych aktywowanych proliferatorami peroksydomów γ (PPAR- γ , *peroxidase proliferator-activated receptor γ*), co może nadawać mu podobne do nich właściwości. Potwierdzają to obserwacje wyników badań u chorych z zespołem metabolicznym przyjmujących ten lek. Wyniki badań wskazują również na poprawę funkcji śródbłonna oraz redukcję sztywności naczyń na skutek terapii telmisartanem [2–6]. Badania kliniczne dowiodły, że telmisartan powoduje regresję przerostu mięśnia lewej komory [7, 8], zmniejsza liczbę nowych przypadków migotania przedsionków [9] lub jego nawrotu [10].

Wskazania dla telmisartanu obejmują leczenie samostanowego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową (choroba niedokrwienności serca, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) lub cukrzycą typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami dotyczącymi narządów docelowych, w tym nerek. Istotną jest dobra tolerancja leczenia telmisartanem — zwłaszcza w kontekście występowania kaszlu po inhibitorze konwertazy angio-

tensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*). W leczeniu hipotensyjnym zazwyczaj stosuje się 40 mg leku na dobę; w razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 80 mg. W prewencji incydentów sercowo-naczyniowych zalecana dawka to 80 mg/dobę [11]. Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest ciąża i okres karmienia piersią, a możliwe powikłania dla płodu sugerują unikanie tego leku w przypadku kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Szczególnie sprzyjający profil farmakokinetyczny telmisartanu wynikający między innymi z jego lipofilności i dużej objętości dystrybucji związku aktywnego, największej wśród sartanów, decyduje o wyjątkowo długim okresie półtrwania leku w surowicy krwi (16–24 godz.) i dzięki temu długotrwałej, skutecznej blokadzie układu renina–angiotensyna–aldosteron w tkankach obwodowych [12, 13]. Wskaźnik T/P (*through-to-peak*) określający stosunek obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku względem maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i będący miarą 24-godzinnej skuteczności działania leku wyniósł dla telmisartanu w badaniach klinicznych ponad 80% [14]. Dla dawki 40 mg wynosi około 66% (skurczowe ciśnienie tętnicze [SBP, *systolic blood pressure*]) i 100% (rozkurczowe ciśnienie tętnicze [DBP, *diastolic blood pressure*]) oraz około 92% (SBP) i 100% (DBP) dla dawki 80 mg. Tak długotrwały efekt hipotensyjny leku pozwala na stosowanie leku raz dziennie. Jest to nie tylko wygodne dla pacjenta, poprawia stopień współpracy w przestrzeganiu zaleceń ze strony pacjenta i akceptację proponowanego schematu leczenia, ale także spełnia wymogi zasad chronoterapii w nadciśnieniu tętniczym. Pozwala przy zastosowaniu leku rano na utrzymanie kontroli ciśnienia również w godzinach nocnych, zabezpieczając przed zjawiskiem *morning surge*, czyli porannym wzrostem ciśnienia tętniczego w dniu następnym przed zastosowaniem kolejnej dawki leku współodpowiedzialnym za zwiększoną częstość powikłań, takich jak zawał serca czy udar mózgu

Adres do korespondencji: dr n. med. Ludwina Szczepaniak-Chicheł
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel./faks: (61) 854–90–90
e-mail: szczepaniak-chichel@o2.pl

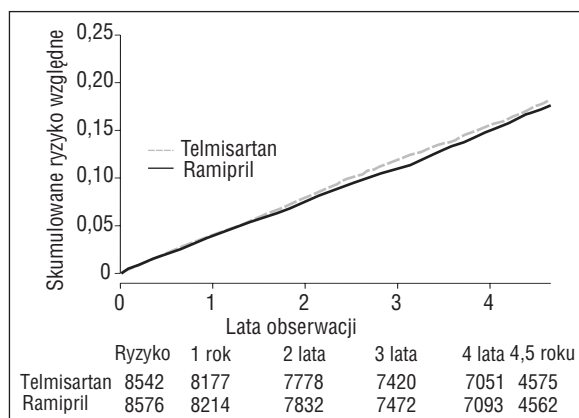


Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

o tej porze dnia. Większy wskaźnik T/P wiąże się również z łagodniejszym początkiem działania (mniejsze ryzyko hipotonii), mniejszym wzrostem ciśnienia przy ominięciu dawki leku i ze skuteczniejszym działaniem narządowym (np. regresja przerostu mięśnia lewej komory serca). Telmisartan porównywano w tym względzie z innymi sartanami czy ACE-I — ramipilem, wykazując przewagę tego pierwszego w czasie i sile działania hipotensyjnego [15–17].

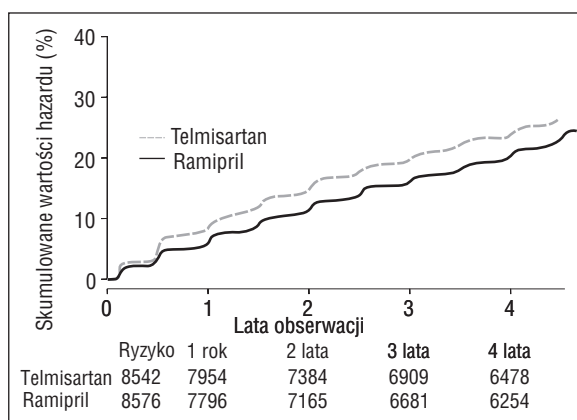
Jednym z kluczowych badań dla telmisartanu było wielośrodkowe, prospektywne i randomizowane badanie *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), którego celem było porównanie skuteczności telmisartanu i ramiprilu oraz terapii skojarzonej tymi dwoma lekami na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów wysokiego ryzyka, a bez niewydolności serca [18]. W przypadku nietolerancji ACE-I porównywano działanie telmisartanu z placebo w obrębie ramienia badania ONTARGET określonego akronimem *TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease)* [19]. Za pierwotny złożony punkt końcowy przyjęto w badaniu ONTARGET wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu lub konieczność hospitalizacji z powodu zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca, oraz oddzielnie śmiertelność całkowitą. Badanie ostatecznie objęło ponad 25,5 tysiąca osób (w tym 27% kobiet) z wywiadem choroby sercowo-naczyniowej u 85%, nadciśnienia u 69%, cukrzycy u 38%. Po 6 tygodniach leczenia wartości ciśnienia tętniczego zostały zredukowane o 6,4/4,3 mm Hg w grupie otrzymującej ramipril, o 7,4/5,0 mm Hg w grupie telmisartanu, a o 9,8/6,3 mm Hg w grupie na leczeniu skojarzonym. Wyniki badania ONTARGET wykazały, że telmisartan nie ustępuje ramiprilowi pod względem redukcji częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w populacji wysokiego ryzyka bez niewydolności serca (ryc. 1), a dodatkowo jest lepiej przez leczonych tolerowany niż ramipril (ryc. 2). W żadnym z wyżej wymienionych punktów końcowych nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi lekami, stwierdzono natomiast trend na korzyść sartanu w redukcji ryzyka udaru mózgu w porównaniu z ramipilem, a z kolei w wynikach dotyczących ryzyka zawału serca w populacji badanej trend na korzyść stosowania ACE-I. Ochronny wpływ sartanów na krążenie w ośrodkowym układzie nerwowym wynika najprawdopodobniej nie tylko z działania hipotensyjnego, ale również z selektywnej blokady receptorów AT1 z jednoczesnym pobudzeniem AT2 przez nagromadzoną wolną angiotensynę II.

Do badania *TRANSCEND* zrekrutowano ostatecznie 5926 pacjentów (2954 w grupie telmisartanu, 2972 w grupie placebo). U pacjentów leczonych telmisartanem



Rycina 1. Wyniki badania ONTARGET — prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych

Figure 1. Results from the ONTARGET study — prevention of cardiovascular events



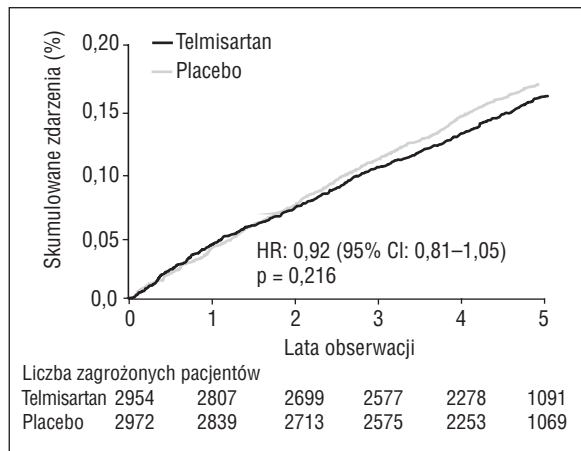
Rycina 2. Badanie ONTARGET — ryzyko odstawienia leków

Figure 2. ONTARGET study — risk discontinuation of treatment

stwierdzono nieistotnie statystycznie mniejszą częstość występowania głównego punktu końcowego (HR 0,92; 95% CI: 0,81–1,05; $p = 0,26$) (ryc. 3), natomiast analiza drugorzędowych złożonych punktów końcowych wykazała ich rzadsze występowanie w grupie telmisartanu niż w grupie placebo. W grupie leczonej telmisartanem stwierdzono mniejszą częstość występowania zawałów serca (3,9% *v.* 14,8%), udarów mózgu (3,8% *v.* 4,6%), jak również nowych przypadków cukrzycy.

Wbrew wynikom z wcześniejszych mniejszych badań w badaniu ONTARGET nie wykazano, aby połączenie ramiprilu z telmisartanem było lepsze niż monoterapia każdym z tych leków z osobna, a było ono nawet gorzej tolerowane. Wyniki metaanalizy Makani i wsp. z tego roku obejmującej rezultaty z 33 badań z randomizacją (łącznie ponad 68 tysięcy pacjentów) również nie wskazują na obecność istotnych korzyści z zastosowania podwójnej blokady układu RAA w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej (ryc. 4.) czy sercowo-

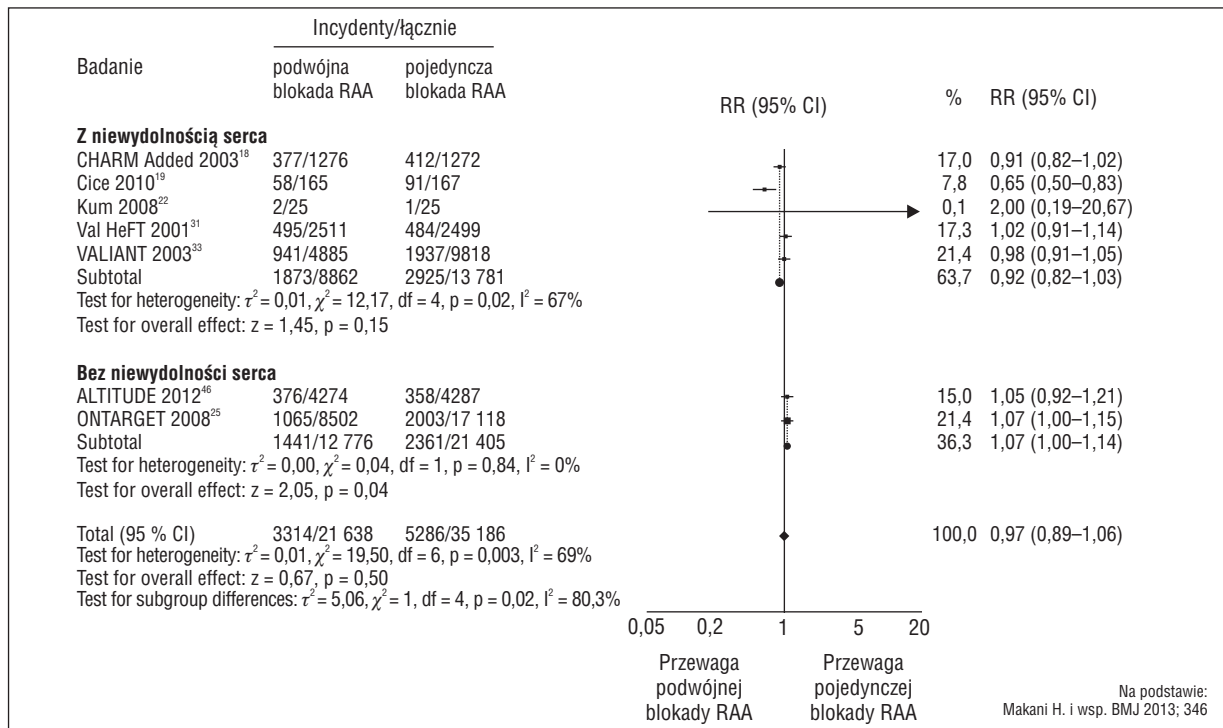
-naczyniowej, wskazują natomiast na zagrożenia, jakie to połączenie leków ze sobą niesie: uszkodzenie funkcji nerek, hipotonię lub zaburzenia elektrolitowe [20]. Wydaje się, że połączenie tego rodzaju mogą być zastosowane tylko w określonych sytuacjach klinicznych, takich jak na przykład nefropatia cukrzycowa, przy zachowaniu daleko idącej ostrożności przy kwalifikacji do takiego leczenia i regularnej kontroli funkcji nerek podczas terapii.



Rycina 3. Wyniki badania TRANSCEND — częstość występowania głównego punktu końcowego

Figure 3. Results of the TRANSCEND study — incidence of the primary outcome

Jak wynika z patofizjologii oraz rezultatów badań klinicznych pacjenci z nefropatią cukrzycową również mogą odnieść istotne korzyści z przyjmowania telmisartanu. Do ważniejszych z tych badań, bo porównujących telmisartan z ACE-I należą badania: *Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril* (DETAIL), w którym wykazano porównywalny wpływ telmisartanu i enalaprylu na hamowanie progresji dysfunkcji nerek u diabezyków z nadciśnieniem tętniczym w aż 5-letniej obserwacji [21] oraz *Telmisartan versus Ramipril in renal ENdothelial DYsfunction* (TRENDY), w którym telmisartan okazał się być przynajmniej równie skuteczny w poprawie parametrów funkcji śródbłonna naczyń nerkowych jak ramipril, a w stopniu poprawy przepływu osocza i redukcji oporu naczyniowego nawet lepszy [22]. Z kolei w badaniu *A trial to investigate the efficacy of telmisartan versus VALsartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with overt nephropathy* (VIVALDI) wykazano porównywalny wpływ telmisartanu w dawce 80 mg i walsartanu w dawce 160 mg na wydalanie białka z moczem i GFR w trakcie rocznej obserwacji u hipertoniców z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą nefropatią cukrzycową [23]. W badaniu *A comparison of telmisartan versus losartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with Overt nephropathy* (AMADEO) telmisartan skuteczniej redukował proteiniurię niż losartan przy porównywalnym efekcie hipotensyjnym obu leków [24]. Skuteczność telmisartanu w rosnących dawkach w porównaniu z placebo w redukcji



Rycina 4. Wyniki metaanalizy Makani H. i wsp. — wpływ na śmiertelność całkowitą [20]

Figure 4. Results of the metaanalysis of Makani H. et al. — influence on total mortality [20]

mikroalbuminurii u pacjentów z nefropatią cukrzycową wykazano po roku stosowania leku w wieloośrodkowym, randomizowanym i przeprowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby badaniu *The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy* (INNOVATION) [25].

Udokumentowane w badaniach całodobowe silne działanie hipotensyjne telmisartanu wraz z dobrą tolerancją leku, korzystnym wpływem na profil metaboliczny pacjentów i udowodnionym działaniem narządoprotekcyjnym powoduje, że jest to lek spełniający wymagania leku I rzutu w terapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego u dorosłych bez przeciwwskazań, jak również może przynieść duże korzyści w leczeniu pacjentów z wysokim wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwłaszcza w zakresie prewencji pierwotnej i wtórnej powikłań nerkowych i mózgowo-naczyniowych, szczególnie u pacjentów z zespołem metabolicznym i cukrzycą.

Przewaga sartanów nad ACE-I w zakresie tolerancji (znacznie mniejsze ryzyko kaszlu) sprawia, że takie leki jak telmisartan są dodatkowo preferowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 6, strony: 383–386.

Piśmiennictwo

1. Wiene W., Enthzerod M., van Meel J.C.A. i wsp. A review on telmisartan: a novel, longacting aniotensin II-receptor antagonist. *Cardiovasc. Drug. Rev.* 2000; 18; 127–156.
2. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. i wsp. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 2005; 4: 1–8.
3. Derosa G., Ragonesi P.D., Mugellini A. i wsp. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 457–464.
4. Schmieder R.E., Delles C., Mimran A. i wsp. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1351–1356.
5. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. i wsp. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological aspects and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588–2605.
6. Derosa G., Cicero A.F.G., Bertone G. i wsp. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid prolife in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1228–1236.
7. Galzerano D., Tammaro P., del Visco L. i wsp. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1563–1569.
8. Petrovic J., Petrovic D., Vukovic N. i wsp. Ventricular and vascular remodeling — effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and/or the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in hypertensive patients. *J Int Med Res.* 2005; 33 (supl. 1): 39A–49A.
9. Okin P., Wachtell K., Devereux R.B. i wsp. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242–1248.
10. Galzerano D., Caselli S., Breglio R. i wsp. A multicentre, randomized study comparing efficacy of telmisartan versus carvedilol in preventing atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *Circulation.* 2007; 116: 556–557.
11. Dziwura J., Widecka K. Skuteczna prewencja incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka — nowe wskazanie dla telmisartanu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2010, 14 (4): 332–343.
12. Wiene W., Enthzerod M., van Meel J.C.A. i wsp. A review on telmisartan: a novel, longacting aniotensin II-receptor antagonist. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2000; 18; 127–156.
13. Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637–645.
14. Neutel J.M. Ambulatory blood pressure monitoring to assess the comparative efficacy and duration of action of a novel new angiotensin II receptor blocker — telmisartan. *Blood Press* 2001; 10 (supl. 4): 27–32.
15. Mallion J., Siche J., Lacourcière Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13 (10): 657–64.
16. Takagi H., Niwa M., Mizuno Y., Goto S.N., Umamoto T. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res.* 2013; DOI: 10.1038/hr.2012.233.
17. Williams B., Lacourcière Y., Schumacher H., Gosse P., Neutel J.M. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J. Hum. Hypertens.* 2009; 23 (9): 610–619. DOI: 10.1038/jhh.2009.4.
18. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *NEJM* 2008; 358: 1547–1559.
19. The TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183.
20. Makani H., Bangalore S., Desouza K.A., Shah A., Messerli F.H. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013; 346: f360. DOI: 10.1136/bmj.f360.
21. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. i wsp. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin — receptor blockade versus converting — enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 952–1961.
22. Schmieder R.E., Delles C., Mimran A. i wsp. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1351–1356.
23. Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (10): 3174–3183.
24. Bakris G., Burgess E., Weir M., Davidai G., Koval S. AMA-DEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2008; 74 (3): 364–349.
25. Makino H., Haneda M., Babazono T., Moriva T. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res.* 2008; 31 (4): 657–664.