

Dlaczego warto wybierać telmisartan w codziennej praktyce? — punkt widzenia kardiologa i farmakologa klinicznego

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



Artykuł dra n. med. Filipa M. Szymańskiego kompetentnie opisuje szczególne miejsce telmisartanu wśród nowoczesnych preparatów hipotensyjnych, jakie może obecnie stosować w praktyce lekarz w Polsce.

Moim zadaniem istnieje odpowiedź na pytanie, które cechy telmisartanu decydują, że chętnie wybieram

ten lek w codziennej praktyce. Będą to rozważania z punktu widzenia kardiologa i farmakologa klinicznego, dlatego też pozwoliłem sobie odpowiedzieć na to pytanie, podając 3 główne argumenty mojej pozytywnej opinii na temat tego leku.

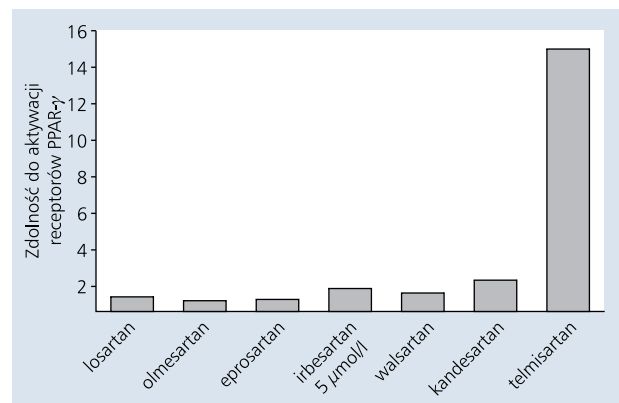
Po pierwsze, telmisartan jest unikatowy na tle innych sartanów z punktu widzenia farmakologii klinicznej. Dane o tej unikatowości przypomniano w komentowanym artykule, ale jeszcze raz trzeba sobie uświadomić, że mamy do czynienia z sartanem szczególnym. Część farmakologów klinicznych uważa, że grupa sartanów *de facto* dzieli się na **sartany właściwe** oraz **sartanotiazolidinediony**. Do drugiej grupy należy telmisartan, do pierwszej — wszystkie pozostałe leki tej klasy. Fakt, że telmisartan należy do sartanotiazolidinedionów oznacza, że można w jego przypadku mówić o uchwytym wpływie na receptory odpowiedzialne za insulinooporność — receptory PPAR- γ . O zdolności poszczególnych sartanów do wpływu na ten receptor, wg badań Kurtza i Praveneca, przypomniano na rycinie 1.

Telmisartan jest również unikatowy pod względem objętości dystrybucji. Szacuje się ją na ok. 500 l, co świadczy o przenikaniu tego leku do narządów mięsnych oraz wybitnego wysycenia tkankowych układów renina–angiotensyna. Pojęcie „wartości dystrybucji” można do pewnego stopnia utożsamiać z „tkankowością” leku. Tak jak w przypadku bardzo lipofilnych, dobrze dystrybuowanych do innych tkanek inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE) mówimy o „inhibitorach tkankowych”, równie dobrze powinniśmy mówić o „sartanach tkankowych”. Pamiętajmy jednak, jak różna jest ta tkankowość. Szacowana wartość objętości dystrybucji dla „tkankowego” telmisartanu to 500 l, a dla „tkankowego” ramiprilu — zaledwie 90 l. Podział sartanów bazujący na ich wartościach objętości dystrybucji

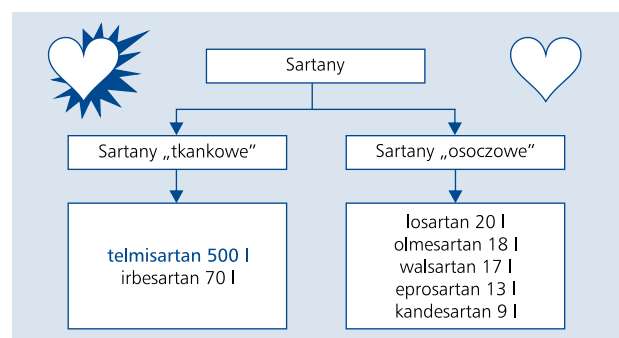
zobrazowano na rycinie 2, a poszczególne wartości tego parametru farmakokinetycznego dla wszystkich sartanów przedstawiono na rycinie 3.

Po drugie, warto spojrzeć na sartany nie przez pryzmat „efektu klasy”, ale przeanalizować, które z tej grupy związków odchodzą już w przeszłość, a które są intensywnie badane.

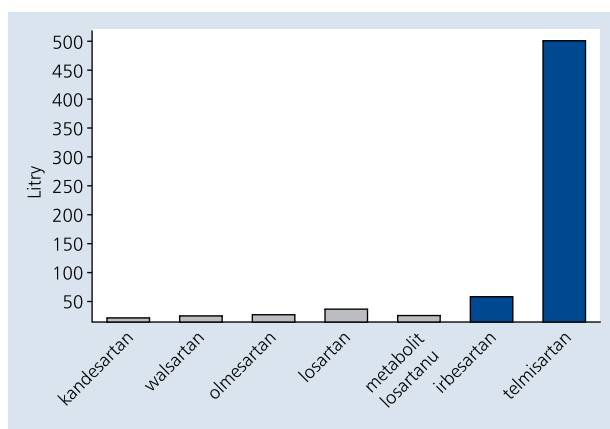
Telmisartan również w tym kontekście wypada szczególnie



Rycina 1. Zdolność poszczególnych sartanów do selektywnego wpływu na receptor PPAR- γ — badania porównawcze [na podstawie: Kurtz T, Pravenec M, J Hypertens, 2004; 22: 2253–2261]



Rycina 2. Podział sartanów bazujący na ich zdolności do wysycenia narządów mięsnych i tkankowych układów renina–angiotensyna [modyfikacja własna — Filipiak KJ, 2012]



Rycina 3. Zestawienia objętości dystrybucji dla poszczególnych sartanów [na podstawie: Kurtz T, Pravenec M, J Hypertens, 2004; 22: 2253–2261]

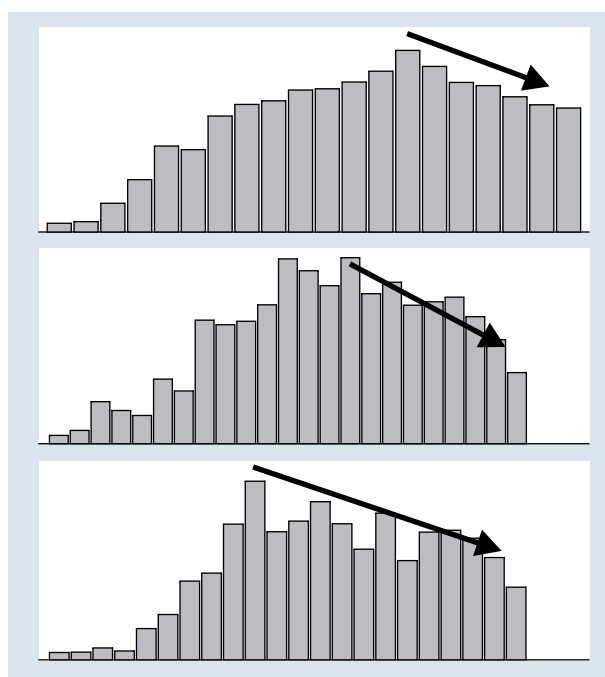
na tle całej grupy sartanów. Do przeprowadzenia takiej analizy może być przydatne np. systematyczne przeglądanie bazy artykułów naukowych w PubMed MEDLINE. Analizę taką, dla potrzeb niniejszego komentarza, przeprowadziłem 7 sierpnia 2014 r. Umożliwia ona ocenę:

- ile artykułów indeksowanych jest w bazie pod hasłem — nazwą międzynarodową leku z tej grupy, konkretnego sartanu?
- od kiedy ukazują się takie artykuły?
- jaka jest dynamika ich ukazywania — czy zainteresowanie daną molekułą rośnie, pozostaje bez zmian (*plateau*) czy spada?

Zanim zaraportuję Państwu wyniki tej analizy, warto zdać sobie sprawę z jej ograniczeń. Po pierwsze, z reguły „najlepiej przebadane” są najstarsze leki w obrębie grupy (dwa najstarsze sartany na rynku — losartan i kandesartan to odpowiednio 8001 oraz 2684 publikacji), ale nie zawsze jest to regułą. Czasem sartan „nie ma szczęścia”, jego producent mało inwestuje w wielkie, randomizowane badania kliniczne, więc sartan taki nie cieszy się wówczas należnym zainteresowaniem naukowców i klinicystów. Klasycznym przykładem może tu być eprosartan, który w bazie MEDLINE jest reprezentowany przez 352 rekordy, mimo że pierwsza praca o tym leku indeksowana jest w bazie 23 lata temu — w 1991 r.

Niewątpliwie najciekawsze jest śledzenie trendów zainteresowania daną molekułą. Pomijając eprosartan (zaledwie kilkanaście prac rocznie), pozostałe sartany można podzielić arbitralnie na trzy grupy:

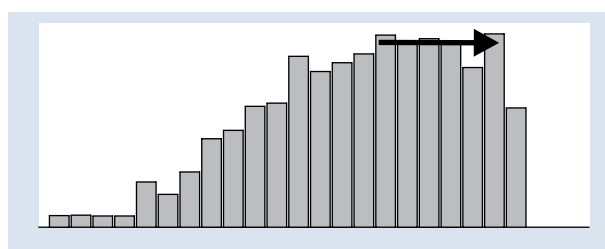
- sartany, którymi zainteresowanie naukowo-kliniczne wyraźnie słabnie, a więc sartany odchodzące w przeszłość — **losartan, kandesartan, irbesartan** (ryc. 4);
- sartany, którymi zainteresowanie naukowo-kliniczne utrzymuje się na stałym poziomie, czego przykładem jest **walsartan**; lek indeksowany jest w bazie od 1993 r., szczyt zainteresowania lekiem odnotowano w 2008 r.,



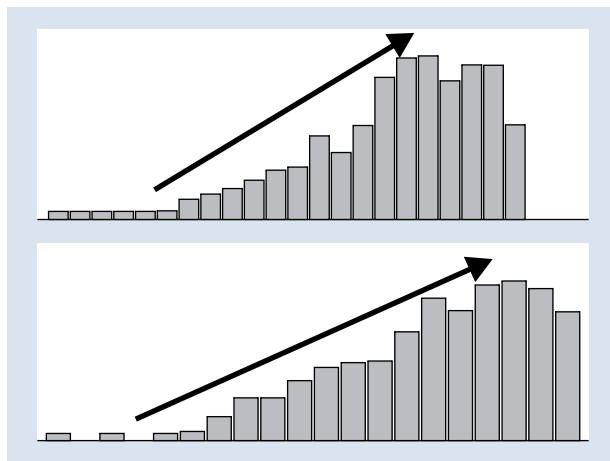
Rycina 4. Wykres liczby artykułów z hasłem „losartan”, „kandesartan”, „irbesartan” na osi czasu, indeksowanych w bazie MEDLINE; pierwsze artykuły dla tych leków są indeksowane odpowiednio w: 1989, 1992 i 1993 r. (pierwsze słupki na trzech powyższych wykresach). Szczyt zainteresowań tymi molekułami odnotowano odpowiednio w: 2002, 2006 i 2002 r. (najwyższe słupki na wykresach). Od tego czasu (od dekady) zainteresowanie tymi lekami wyraźnie słabnie; dane reprezentowane przez ostatni słupek są niepełne — publikacje z 2014 r. Czarnymi strzałkami zaznaczono trendy

dynamika zainteresowania lekiem odpowiada obrazowi *plateau* od tego czasu (ryc. 5);

Komentarza wymagają jednak dwa fakty — walsartan był dotąd najczęściej stosowanym sartanem na świecie, z bardzo bogatym bagażem badań klinicznych; niestety, reputacji temu



Rycina 5. Wykres liczby artykułów z hasłem „walsartan” na osi czasu, indeksowanych w bazie MEDLINE; pierwsze artykuły dla tego leku są indeksowane w 1993 r. (pierwszy słupek na powyższym wykresie). Szczyt zainteresowań walsartanem to lata 2008 i 2013 (najwyższe słupki na wykresach); dane reprezentowane przez ostatni słupek są niepełne — publikacje z 2014 r. Czarną strzałką zaznaczono trend od 2008 r.



Rycina 6. Wykres liczby artykułów z hasłem „telmisartan”, „olmesartan” na osi czasu, indeksowanych w bazie MEDLINE; pierwsze artykuły dla tych leków są indeksowane odpowiednio w: 1993 i 1995 r. (pierwsze słupki na dwóch powyższych wykresach). Szczyt zainteresowań tymi molekułami odnotowano w 2012 r. (najwyższe słupki na wykresach); zauważmy, że szczyt ten obserwujemy dekadę później niż w przypadku „sartanów odchodzących”: losartanu, kandesartanu, irbesartanu; dane reprezentowane przez ostatni słupek są niepełne — publikacje z 2014 r. Czarnymi strzałkami zaznaczono trendy, wskazując szybką dynamikę wzrostu zainteresowania obiema molekułami w dekadzie poprzedzającej rok 2012

leкови nie polepszyły ujawnione fałszerstwa badań JIKEI-HEART STUDY oraz KYOTO. Oba badania usunięto z wydań pism medycznych. Paradoksalnie, kontrowersje wokół walsartanu zaowocowały przyrostem publikacji indeksowanych hasłem „walsartan” w 2013 r., dlatego też, być może, obserwowane plateau zainteresowania tym lekiem od 2008 r. bez tych kontrowersji byłoby raczej wykresem podobnym jak dla losartanu, kandesartanu czy irbesartanu.

— sartany „na fali wznoszącej”, gdzie wyraźna jest dynamika przystających prac naukowych — **telmisartan** oraz **olmesartan** (ryc. 6).

Przedstawiona analiza implikuje zatem mój drugi argument na rzecz wyboru telmisartanu. Wybieram telmisartan, bo obok olmesartanu jest obecnie jedynym sartanem „dobrze rokującym” w tej grupie leków pod względem dalszego zainteresowania naukowo-klinicznego. Wszystkie inne sartany zdają się odchodzić do grupy leków starych.

Po trzecie, wybieram telmisartan, bo imponują mi nowe doniesienia na temat tego leku. Tylko w pierwszym półroczu 2014 r. ukazało się kilka bardzo interesujących doniesień dotyczących telmisartanu. W jednym z najbardziej prestiżowych pism świata („PLOS One”) opublikowano wyniki badania eksperymentalnego przeprowadzonego na szczurach, w którym autorzy dowodzą korzystnego działania telmisartanu w chorobach zapalnych jelita. W badaniu eksperymentalnym telmisartan zmniejszał zapalenie ściany

jelita i wpływał na apoptozę komórek jelitowych [1]. Lek ten wydawał się działać poprzez zmniejszenie stężenia czynnika martwicy nowotworów typu α , prostaglandyny E2 i mielo-peroksydazy — ważnych mediatorów zapalnych; zwiększał też stężenie interleukiny-10. Wpływał bezpośrednio na obniżenie ekspresji podstawowego „przełącznika” procesu zapalnego — czynnika jądrowego κ B, obniżał ekspresję cyklooksygenazy-2 oraz podwyższał ekspresję PPAR- γ .

Te nadzwyczaj interesujące właściwości telmisartanu inspirują naukowców do dalszych odkryć. Kilka miesięcy temu opisano nowy związek — pochodną telmisartanu wzbogaconą o jony miedzi, któremu przypisano właściwości przeciwnowotworowe, hipotensyjne, bakteriobójcze i antyoksydacyjne [3]. Związek, zapisywany skrótowym wzorem chemicznym jako $[Cu_8Tl_{16}] \times 24 H_2O$, oceniono dokładnie metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego. Wykazuje on działanie przeciwnowotworowe w stosunku do linii komórkowych raka płuc i raka prostaty. Wywiera większe działanie bakteriobójcze na *Staphylococcus aureus* niż sama miedź, ma też właściwości przeciwgrzybicze.

Co jeszcze może nas zaskoczyć w nowych doniesieniach o telmisartanie? Coraz więcej badań podstawowych świadczy o roli telmisartanu w mechanizmach neuroprotektoryjnych. W artykule opublikowanym w lipcu 2014 r. na łamach „J Stroke Cerebrovasc Dis” udowodniono, że telmisartan działa ochronnie na komórki ośrodkowego układu nerwowego i zmniejsza zjawiska niekorzystnej glikacji białek [3]. W innym artykule, również opublikowanym w tym roku na łamach „PLOS One”, Zhao i wsp. napisali, że telmisartan może korzystnie wpływać na gojenie się złamań kości biodrowej w układzie eksperymentalnym [4]. Czym jeszcze zaskoczy nas telmisartan? Odpowiedź przyniosą kolejne badania, ale już teraz warto pamiętać o tym leku w naszych codziennych decyzjach terapeutycznych.

Konflikt interesów: honoraria wykładowe, uczestnictwo w grupach doradczych, badaniach klinicznych realizowanych i finansowanych przez następujących producentów i dystrybutorów telmisartanu: Adamed, Bayer, Boehringer Ingelheim, Krka, Polpharma.

Piśmiennictwo

1. Arab HH, Al-Shorbagy MY, Abdallah DM, Nassar NN. Telmisartan attenuates colon inflammation, oxidative perturbations and apoptosis in a rat model of experimental inflammatory bowel disease. *PLoS One*, 2014; 9: e97193.
2. Islas MS, Martínez Medina JJ, López Tézvez LL et al. Antitumoral, antihypertensive, antimicrobial, and antioxidant effects of an octanuclear copper(II)-telmisartan complex with an hydrophobic nanometer hole. *Inorg Chem*, 2014; 53: 5724–5737.
3. Fukui Y, Yamashita T, Kurata T et al. Protective effect of telmisartan against progressive oxidative brain damage and synuclein phosphorylation in stroke-resistant spontaneously hypertensive rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014; 23: 1545–1553.
4. Zhao X, Wang JX, Feng YF et al. Systemic treatment with telmisartan improves femur fracture healing in mice. *PLoS One*, 2014; 9: e92085.