

# Telmisartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Telmisartan in treatment of hypertension

dr n. med. Krystyna Knypl  
NZOZ w Warszawie

PDF FULL-TEXT  
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 16.12.2013

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, sartany, telmisartan.

**Streszczenie:** Wyniki badań klinicznych i metaanaliz wskazują, że telmisartan jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Telmisartan jest również skuteczny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi chorobami, jak cukrzyca oraz przewlekłe schorzenia nerek.

**Key words:** hypertension, sartans, telmisartan.

**Abstract:** The evidence from clinical trials and meta-analysis demonstrates that telmisartan is effective and well tolerated in patients with hypertension. Telmisartan is effective in subgroups of patients with cardiovascular risk factors such as diabetes mellitus and chronic kidney disease.

## Wstęp

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego jest nadal wyzwaniem zarówno dla wielu lekarzy, jak i ich pacjentów. Niska skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego stanowi problem w skali światowej. Optymista zauważy, że skuteczność leczenia nadciśnienia w Polsce wzrosła w ciągu minionych 10 lat z 12,5% do 26%, co wykazało badanie NATPOL 2011. Pesymista jednak powie, że nadal pozostaje bardzo dużo do zrobienia, bo aż 74% pacjentów z nadciśnieniem nie jest leczonych skutecznie [1].

Czynników, które utrudniają skuteczną terapię nadciśnienia jest wiele. Mogą one zależeć od samego pacjenta, charakteru choroby, sposobu leczenia, lekarza oraz systemu ochrony zdrowia [2].

Do czynników zależnych od pacjenta i charakteru choroby zalicza się: brak objawów, przewlekłość choroby, brak natychmiastowej konsekwencji przerwania leczenia, izolacja społeczna, skomplikowana sytuacja domowa, choroba psychiczna.

Wśród czynników zależnych od lekarza i sposobu leczenia wymienia się: skomplikowany sposób przyjmowania leków, zbyt wysoką cenę leków, objawy niepożądane w trakcie leczenia, konieczność modyfikacji stylu życia, brak wyznaczonych wizyt kontrolnych oraz długi czas oczekiwania na wizytę.

Warunkiem skutecznego leczenia nadciśnienia jest połączenie metod niefarmakologicznych (modyfikacja stylu życia) oraz farmakologicznych.

W aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnieniowego i Europej-

skiego Towarzystwa Kardiologicznego, opublikowanych w czerwcu 2013 r., znajdziemy informację, że wszystkie grupy farmakologiczne leków hipotensyjnych są uznawane za równorzędne [3]. Wybierając lek hipotensyjny musimy pamiętać, że celem terapii jest nie tylko doraźne obniżenie ciśnienia, ale także ochrona przed rozwojem powikłań narządowych, takich jak: udar mózgu, zawał serca, niewydolność krążenia czy niewydolność nerek. Od pewnego czasu wiadomo, że najwyższe ryzyko zawału serca, nagłej śmierci sercowej oraz udaru mózgu występuje we wczesnych godzinach porannych i przedpołudniowych. H.R. Arntz i wsp. [4], analizując 24 061 przypadków nagłego zgonu, który nastąpił u osób zamieszkujących Berlin w latach 1987-1991, wykazali, że największe nasilenie tych zdarzeń zanotowano w godzinach od 6.00 do 12.00.

Z tych rozważań wynika, że optymalny lek nadciśnieniowy powinien być dobrze tolerowany, zażywany raz dziennie i wykazywać odpowiednio długi czas działania, obejmujący również godziny poranne. Do zasługujących na uwagę należą sartany, czyli leki blokujące receptory  $AT_1$  dla angiotensyny II.

### **Mechanizm działania hipotensyjnego sartanów**

Receptory  $AT_1$ ,  $AT_2$ ,  $AT_3$ ,  $AT_4$  oraz  $AT_{(1-7)}$  dla angiotensyny II występują na powierzchni śródbłonna naczyń krwionośnych, mięśni gładkich, komórek kory nadnerczy, serca oraz mózgu. Najlepiej poznany jest receptor  $AT_1$ . W następstwie pobudzenia tego receptora dochodzi do zwiększenia zwrotnego wchłaniania sodu, wzmożenia wydzielania aldosteronu, wzrostu aktywności układu współczulnego oraz nasilenia działania noradrenaliny. Rezultatem hemodynamicznym

tych procesów biochemicznych jest skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych, wzrost oporu obwodowego oraz wzrost ciśnienia krwi [2].

Receptor  $AT_2$  w życiu płodowym jest odpowiedzialny za wczesne różnicowanie oraz proliferację nefronów. U osób dorosłych może dochodzić do ponownego wzrostu aktywności tego receptora i wywierania przez niego działania przeciwstawnego do receptora  $AT_1$ . Występowanie receptora  $AT_2$  poza tkankami płodowymi zostało potwierdzone w mięśniu sercowym, nerkach oraz mózgu.

Istnienie receptora  $AT_3$  nie jest akceptowane przez wszystkich badaczy. Jego ewentualna rola w organizmie nie jest również dokładnie określona.

Receptor  $AT_4$  występuje w układzie krążenia oraz w mózgu.

Receptor  $AT_{(1-7)}$  został odkryty stosunkowo niedawno. Jest on aktywowany przez angiotensynę (1-7), w wyniku czego dochodzi do uwolnienia prostaglandyn wywierających działanie naczyniorozszerzające.

Pierwszym syntetycznym antagonistą receptora  $AT_1$  była salarazyna zsyntetyzowana w latach 70. Nie została ona wprowadzona do powszechnego leczenia nadciśnienia tętniczego, ponieważ była dostępna tylko w postaci preparatu dożylnego, a jej działanie wynikało częściowo z efektu agonistycznego. Dopiero w latach 90. pojawiły się preparaty z tej grupy terapeutycznej w postaci doustnej. Obecnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego stosowane są: candesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, olmesartan oraz valsartan.

Analizując dane farmakologiczne dotyczące poszczególnych przedstawicieli sartanów, zwraca się uwagę na fakt, iż telmisartan ma najdłuższy okres półtrwania, wynoszący 24 godziny, co zapewnia długotrwałe działanie hipotensyjne.

## Praktyczne wybory

W przebiegu wieloletniego nadciśnienia tętniczego dochodzi do zwiększonej aktywacji układu renina-angiotensyna, toteż zrozumiałe jest, że leki działające przez blokadę tego mechanizmu mają szczególne znaczenie w terapii. Leki blokujące inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę oraz leki blokujące receptory  $AT_1$  dla angiotensyny II mają tu szczególne zastosowanie. Który lek należy zatem wybrać, aby skutecznie chronić pacjenta przed powikłaniami nadciśnienia?

Podczas konferencji naukowych oraz na łamach fachowych czasopism można było często spotkać porównania wyników działania obu grup leków, jednak dobór pacjentów nie zawsze spełniał kryteria naukowe. Badaniem, które może zweryfikować hipotezę, że testowany preparat jest równie skuteczny jak lek standardowy, jest próba kliniczna typu *non-inferior*.

Takim badaniem było ONTARGET (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*). Jego celem było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy u chorych z wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych leczenie telmisartanem jest równie skuteczne jak ramipilem w zapobieganiu powikłaniom narządowym oraz czy połączenie tych dwóch leków da większe korzyści w porównaniu z monoterpią [5].

W badaniu ONTARGET wzięto udział 25 620 chorych w wieku powyżej 55 lat z 40 krajów. Do próby kwalifikowano osoby z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wynikającym z występowania choroby wieńcowej, choroby tętnic obwodowych, przebytego udaru mózgu lub przejściowego niedokrwienia mózgu oraz cukrzycy z powikłaniami narządowymi. Badani musieli mieć dobrze kontrolowane nadciśnienie lub

prawidłowe ciśnienie krwi. Okres obserwacji wyniósł średnio 56 miesięcy.

Pacjentów podzielono na trzy grupy: 8576 osób przydzielono do grupy otrzymującej ramipril w dawce 10 mg na dobę, 8542 do grupy otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg na dobę, a 8502 przydzielono do grupy otrzymującej oba leki jednocześnie.

Pierwszorządowe punkty końcowe stanowiły: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu (niezakończony zgonem), hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Średnie obniżenie ciśnienia tętniczego wyniosło w grupie telmisartanu 0,9/0,6 mmHg, a w grupie terapii skojarzonej 2,4/1,4 mmHg. Incydenty sercowo-naczyniowe wystąpiły u 16,66% pacjentów leczonych telmisartanem oraz u 16,46% pacjentów otrzymujących ramipril.

Po 56 miesiącach leczenia okazało się, że telmisartan jest równie dobry (*non inferior*) jak ramipril. Warto podkreślić, że w grupie otrzymującej telmisartan częstość występowania kaszlu wyniosła 1,1%, a w grupie leczonej ramipilem 4,2% i była to różnica wysoce znamienna statystycznie ( $p < 0,001$ ). Również częstość obrzęku Quinckego była znamiennej niższa ( $p = 0,01$ ) w grupie leczonej telmisartanem (0,1%) w porównaniu z grupą leczoną ramipilem (0,3%).

Końcowe wnioski z próby ONTARGET były następujące: telmisartan jest ekwiwalentnym z ramipilem lekiem u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub wysokim ryzykiem cukrzycy, a leczeniu towarzyszy mniejsze ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego Quinckego. Leczenie skojarzone tymi lekami jest związane z większą niż w monoterapii liczbą objawów niepożądanych i nie wiąże się ze wzrostem korzyści zdrowotnych.

## Wyniki ważnych metaanaliz

Łączenie ACE inhibitorów i sartanów było propagowane przez wielu ekspertów, jednak wyniki ONTARGET nakazywały ponowne przeanalizowanie, czy jest to uzasadniona kombinacja leków. Kwestię wydaje się ostatecznie rozstrzygać metaanaliza opracowana przez zespół badaczy pod kierunkiem prof. Franza Messerli'ego z Columbia University w Nowym Jorku [6]. Analizie poddano 33 randomizowane badania, w których uczestniczyło 68 405 pacjentów (średni wiek 61 lat; 71% badanych stanowili mężczyźni). Stwierdzono, że stosowanie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna nie było skojarzone z żadną korzyścią, a w szczególności nie powodowało obniżenia śmiertelności i zachorowalności na schorzenia sercowo-naczyniowe. Zaobserwowano 55% wzrost ryzyka wystąpienia hiperkaliemii, 66% wzrost ryzyka wystąpienia hipotonii i 41% wzrost ryzyka wystąpienia niewydolności nerek!

Niektóre metaanalizy sugerowały, że leczenie sartanami może się wiązać ze wzrostem ryzyka schorzeń onkologicznych. Zagadnienie to definitywnie rozstrzygnęła metaanaliza obejmująca 15 badań klinicznych, w których uczestniczyło 138 769 pacjentów, w tym 51 878 chorych leczonych telmisartanem [7]. Analiza wykazała, że w grupie otrzymującej sartany (telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, losartan) częstość schorzeń nowotworowych wynosiła 6,15%, a w grupie leczonej ACE inhibitorami 6,31%. Autorzy metaanalizy stwierdzili jednoznacznie, że leczenie sartanami nie wiąże się ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka płuc, prostaty, sutka lub inny nowotwór w porównaniu z leczeniem ACE inhibitorami.

## Podsumowanie

Telmisartan jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem hipotensyjnym. Ma najdłuższe, ze wszystkich leków na nadciśnienie, działanie hipotensyjne po podaniu pojedynczej dawki leku. To bardzo ważny aspekt działania tego preparatu, ponieważ skuteczne zapobieganie zwyżkom ciśnienia krwi (w godzinach nocnych i wczesnych godzinach rannych oraz przedpołudniowych) zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań narządowych. W leczeniu nadciśnienia tętniczego preferowane są leki o wysokim wskaźniku T/P (*trough/peak*), które zapewniają lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego przez całą dobę [8]. Telmisartan należy do leków hipotensyjnych o najwyższym wskaźniku T/P [9,10].

## Piśmiennictwo

1. Wyniki badania NATPOL 2011. Ogłoszone na: <http://www.gumed.edu.pl/16091.html>.
2. Kaplan N.M., Victor R.G., Kaplan's clinical hypertension, 10th edition, 2010 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., 2013 ESH/ESC Guidelines for management of clinical hypertension, Eur. Heart J., doi:10.1093/eurheartj/eh151. Dostęp online: [http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Guidelines-Documents/guidelines\\_arterial\\_hypertension-2013.pdf](http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Guidelines-Documents/guidelines_arterial_hypertension-2013.pdf).
4. Arntz H.R., Willich S.N., Schreiber C., Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death, Population-based analysis of 24 061 consecutive cases, Eur. Heart J. 2000, 21 (4): 315-20.
5. ONTARGET Investigators Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events, NEJM, 2008, 358, 1547-59, doi: 10.1056/NEJMoa0801317. Epub 2008 Mar 31.
6. Makani H., Bangalore S., De Souza K.A., Shah K.A., Messerli F.H., Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. Dostęp online: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f360>.
7. ARB Trialists collaboration, Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals, J Hypertens 2011, 29: 623-635.
8. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Zasady Postępowania w nadciśnieniu tętniczym, 2011.
9. VA / DoD Drug Class Review Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIAs), February 2010.
10. Gosse P., Neutel J.M., Schumacher H., Lacourciere Y., Williams B., Davidai G., The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials, Hypertension Unit Saint - Andre Hospital, Bordeaux, France.

Adres Autorki: dr n. med. Krystyna Knypl  
e-mail: [krystyna.knypl@gmail.com](mailto:krystyna.knypl@gmail.com)