



dr hab. n. med. Paweł Balsam

I Katedra i Klinika Kardiologii,
Warszawski Uniwersytet
Medyczny

10 powodów, dla których warto stosować telmisartan i telmisartan z hydrochlorotiazylem w terapii nadciśnienia tętniczego

10 reasons to use telmisartan and telmisartan with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension

Dr hab. n. med. Paweł Balsam

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski

WSTĘP

W terapii nadciśnienia tętniczego posługujemy się jedną z pięciu głównych grup leków: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I, *angiotensin converting enzyme inhibitor*), antagoniści receptora dla angiotensyny II (sartany), antagoniści kanałów wapniowych, diuretyki, β -adrenolityki. Podstawę terapii stanowią inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone*). Wśród nich możemy wyodrębnić dwie grupy różniące się mechanizmem działania: ACE-I i sartany. W obrębie sartanów każda z cząsteczek ma specyficzne dla siebie właściwości, zarówno w zakresie farmakokinetyki, farmakodynamiki, jak i właściwości współlistniejących. Jedną z cząsteczek o dobrym profilu hipotensyjnym jest telmisartan. W artykule zaprezentowano powody skłaniające nas do wyboru tej molekuly.

POWÓD 1. OCHRONA SERCA I NACZYŃ

Telmisartan cechuje się działaniem ochronnym na serce i naczynia. W badaniu, które oceniało wpływ terapii hipotensyjnej na wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI, *left ven-*

STRESZCZENIE

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego podstawą terapii hipotensyjnej jest blokowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron za pomocą sartanów lub inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Do tych grup leków dołącza się antagonistę kanałów wapniowych bądź diuretyk tiazydowy. Taka terapia pozwala osiągnąć kontrolę ciśnienia tętniczego u ok. 60% pacjentów. W poniższym artykule zostanie omówione połączenie oparte na telmisartanie, leku o bardzo długim czasie działania, bardzo korzystnym profilu metabolicznym i wysokiej tolerancji.

SŁOWA KLUCZOWE

nadciśnienie tętnicze, antagoniści receptorów dla angiotensyny II, sartany, telmisartan

tricle mass index) i grubość kompleksu błony wewnętrznej tętnicy szyjnej (IMT, *intima-media thickness*), chorych przyporządkowano do grupy przyjmującej ramipryl lub telmisartan bądź ramipryl i telmisartan [1]. Po 6 miesiącach terapii zaobserwowano redukcję LVMI o 9,9% dla ramiprylu, 11,4% dla telmisartanu i 15,6% dla połączenia dwóch leków. IMT uległo zmniejszeniu o 12,0%, 14,6% i 18,2% dla ramiprylu, telmisartanu i terapii łączonej.

POWÓD 2. OCHRONA NEREK

Telmisartan ma również udowodniony wpływ na ochronę nerek, co potwierdzono w badaniu DETAIL (*Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril*), które porównywało telmisartan vs enalapryl wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek [2]. 250 chorych zrandomizowano do grupy leczonej enalaprylem w dawce 20 mg/24 h oraz do grupy leczonej telmisartanem w dawce 80 mg/24 h. Po 5 latach obserwacji wykazano podobny nefroprotektoryjny charakter obydwu cząsteczek.

POWÓD 3. CAŁODOBOWA KONTROLA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Telmisartan charakteryzuje się bardzo długim czasem działania, wynoszącym ponad 20 h [3], a wskaźnik *trough to peak* (T/P) wynosi 80% dla dawek 40 mg i 80 mg telmisartanu [4]. Badania kliniczne z wykorzystaniem ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) wykazały, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 h od przyjęcia preparatu, obejmując również okres ostatnich 4 h przed przyjęciem następnej dawki preparatu [3].

POWÓD 4. OCHRONA PRZED PORANNYM WZROSTEM CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Okres, w którym w ciągu doby najczęściej występują zawały serca, zaczyna się ok. godziny 6.00 i trwa do południa [5],

a u części chorych w godzinach porannych występuje gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego, co powoduje zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [6]. Telmisartan, ze swoim wskaźnikiem T/P wynoszącym 80%, pozwala uchronić przed porannym wzrostem ciśnienia tętniczego [3].

POWÓD 5. DUŻA OBJĘTOŚĆ DYSTRYBUCJI

Duża objętość dystrybucji oznacza zdolność leku do przekraczania bariery układu naczyniowego i penetracji do narządów dobrze ukrwionych, gdzie blokuje receptory dla angiotensyny II. Objętość dystrybucji wynosząca powyżej 5 l oznacza, że lek jest obecny nie tylko w naczyniach krwionośnych, ale penetruje także do narządów mięszkowych. Układ renina–angiotensyna–aldosteron w dużej części jest układem występującym w obrębie tkanek. Objętość dystrybucji dla telmisartanu wynosi ok. 500 l – to największa objętość dystrybucji wśród leków hamujących układ RAA.

POWÓD 6. JEDYNY SARTAN ZALECANY PRZEZ POLSKIE TOWARZYSTWO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U CHORYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM I WYSOKIM RYZYSKIEM SERCOWO-NACZYNIOWYM

Autorzy wytycznych rekomendują telmisartan z hydrochlorotiazylem dla chorych z nadciśnieniem tętniczym, również dla tych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z nadciśnieniem tętniczym i uszkodzeniami narządowymi, ze współistniejącą chorobą nerek (również na podłożu cukrzycy), a także po przebytych udarze mózgu [7]. Unikalną cechą telmisartanu jest fakt, że został on zarejestrowany do stosowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z jawną miażdżycą naczyń (choroba niedokrwienności serca, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) bądź cukrzycą typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami dotyczącymi narządów docelowych [3].

ABSTRACT

According to the current guidelines of the Polish Society of Hypertension hypotensive therapy is based on blocking the renin–angiotensin–aldosterone system with sartans or angiotensin converting enzyme inhibitors. To renin–angiotensin–aldosterone blockers we add calcium channel blocker or a thiazide diuretic. Such therapy enables blood pressure control to be achieved in approximately 60% of patients. The following article will discuss the combination based on telmisartan, a drug with a very long duration of action, a very favorable metabolic profile and high tolerance.

KEY WORDS

hypertension, angiotensin II receptor blockers, sartans, telmisartan

POWÓD 7. AKTYWACJA RECEPTORA PPAR- Γ

Telmisartan oprócz wpływu na receptory dla angiotensyny II pobudza receptor aktywowany proliferatorami peroksysonów γ (PPAR- γ) [8]. Jest to miejsce działania tiazolidynediolów (glitazonów), leków stosowanych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Powoduje to wydzielanie adiponektyny, działanie antyproliferacyjne, przeciwzapalne, hamowanie stresu oksydacyjnego, a w konsekwencji działanie przeciwzapalne [9]. Podczas leczenia telmisartanem obserwujemy również poprawę parametrów gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej.

POWÓD 8. WSPÓŁPRACA Z PACJENTEM – TOLERANCJA TELMISARTANU

W badaniu ONTARGET porównywano telmisartan vs ramipryl vs telmisartan z ramiprylem wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, bez niewydolności serca. Wykazano w nim wyższą skuteczność hipotensyjną telmisartanu względem ramiprylu [10], a pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu i hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych) występował tak samo często w każdej z trzech badanych grup.

Kontynuacja terapii była największa w grupie stosującej telmisartan (23,7% pacjentów nie kontynuowało stosowania ramiprylu, 21% – telmisartanu). Chorzy leczeni telmisartanem najrzadziej zgłaszali kaszel i obrzęk naczynioruchowy, a częściej sygnalizowali objawy niedociśnienia.

POWÓD 9. WSPÓŁPRACA Z PACJENTEM – KONTYNUACJA TERAPII HIPOTENSYJNEJ

Podstawowym problemem w terapii nadciśnienia tętniczego jest retencja pacjentów w przepisanej terapii. Sartany cechują się najwyższym odsetkiem chorych pozostających w terapii [11]. W cytowanym badaniu odsetek pacjentów przyjmujących sartany był istotnie wyższy niż w przypadku ACE-I, antagonistów kanałów wapniowych, β -adrenolityków czy diuretyków tiazydowych; odsetek stosowania leków po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii zgodnie z kolejnością wynosił: 64%, 58%, 50%, 43% i 38%. W innym badaniu okazało się, że po 48 miesiącach więcej chorych nadal przyjmowało sartany niż ACE-I (67,4% vs 60,7% po 12 miesiącach; $p < 0,01$; 50,9% vs 46,5% po 48 miesiącach; $p = 0,095$) [12]. Autorzy sugerują,

że rozpoczynanie terapii hipotensyjnej od sartanów wiąże się z wyższym odsetkiem utrzymywania terapii, niż ma to miejsce w przypadku innych grup leków w trakcie 4-letniej obserwacji, co może mieć znaczące przełożenie na rokowanie.

POWÓD 10. TELMISARTAN W TERAPII SKOJARZONEJ Z HYDROCHLOROTIAZYDEM

Jeden lek hipotensyjny pozwala uzyskać kontrolę ciśnienia tętniczego tylko u ograniczonego odsetka pacjentów, a większość wymaga terapii złożonej z co najmniej dwóch leków [13], w związku z czym u chorych z co najmniej wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub ze znacznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym należy zaczynać terapię od dwóch leków [13]. Połączenie telmisartanu z hydrochlorotiazylem zostało dobrze przebadane [13], Neldam i wsp. przeprowadzili badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo połączeń lekowych telmisartan + hydrochlorotiazyl z telmisartanem stosowanym w monoterapii [14]. Po 8 tygodniach terapii wykazano, że połączenie lekowe było bardziej skuteczne w redukcji ciśnienia tętniczego, a bezpieczeństwo i tolerancja stosowania leków były takie same w przypadku monoterapii jak w przypadku terapii skojarzonej. Dodatkową korzyścią stosowania telmisartanu i hydrochlorotiazylu jest rzadsze występowanie epizodów hipokaliemii niż podczas monoterapii hydrochlorotiazylem [15]. Połączenie T/H wydaje się korzystne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dodatkowymi czynnikami ryzyka: otyłością, wysokim ryzykiem choroby wieńcowej, upośledzeniem czynności nerek [16–18].

PODSUMOWANIE

Telmisartan może być stosowany zarówno u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, jak i u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z nadciśnieniem tętniczym i uszkodzeniami narządowymi, ze współistniejącą chorobą nerek, z cukrzycą, z jawną chorobą miażdżycową, w tym tętnic obwodowych i po przebytych udarach mózgu. Stabilne działanie przez całą dobę pozwala uzyskać cele terapeutyczne u znacznej części pacjentów, zwłaszcza w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Paweł Balsam
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A
tel. +48 22 599 2958
e-mail: pawel.balsam@me.com

Piśmiennictwo

1. Petrovic I, Petrovic D, Vukovic N et al. Ventricular and vascular remodelling 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(suppl 1): 39A-49A.
2. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004; 351(19): 1952-61.
3. Charakterystyka produktu leczniczego – telmisartan. <http://leki.urpl.gov.pl/files/Tolura.pdf> (access: 27.04.2022).
4. Neutel JM. Ambulatory blood pressure monitoring to assess the comparative efficacy and duration of action of a novel new angiotensin II receptor blocker – telmisartan. *Blood Press Suppl.* 2001; 1: 27-32.
5. Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985; 313(21): 1315-22.
6. Amodeo C, Guimaraes GG, Picotti JC et al. Morning blood pressure surge is associated with death in hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2014; 19(4): 199-202.
7. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019; 5(1): 1-86.
8. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension.* 2004; 43(5): 993-1002.
9. Amano Y, Yamaguchi T, Ohno K et al. Structural basis for telmisartan-mediated partial activation of PPAR gamma. *Hypertens Res.* 2012; 35(7): 715-9.
10. ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008; 358(15): 1547-59.
11. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther.* 1998; 20(4): 671-81.
12. Conlin PR, Gerth WC, Fox J et al. Four-Year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther.* 2001; 23(12): 1999-2010.
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013; 31(10): 1925-38.
14. Neldam S, Schumacher H, Kjeldsen SE et al. Telmisartan in combination with hydrochlorothiazide 12.5 mg for the management of patients with hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2014: 1-10.
15. Segura J, Ruilope LM. A review of the benefits of early treatment initiation with single-pill combinations of telmisartan with amlodipine or hydrochlorothiazide. *Vasc Health Risk Manag.* 2013; 9: 521-8.
16. Neldam S, Schumacher H, Guthrie R. Telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazide 25 mg provides clinically relevant blood pressure reductions across baseline blood pressures. *Adv Ther.* 2012; 29(4): 327-38.
17. Zhu D, Bays H, Gao P et al. Efficacy and tolerability of a single-pill combination of telmisartan 80 mg and hydrochlorothiazide 25 mg according to age, gender, race, hypertension severity, and previous antihypertensive use: planned analyses of a randomized trial. *Integr Blood Press Control.* 2013; 6: 1-14.
18. Bays H, Gao P, Volker B et al. Efficacy of Single-Pill Combination of Telmisartan 80 mg and Hydrochlorothiazide 25 mg in Patients with Cardiovascular Disease Risk Factors: A Prospective Subgroup Analysis of a Randomized, Double-Blind, and Controlled Trial. *Int J Hypertens.* 2013; 2013: 749830.