

Телмисартан: нови стандарти в терапията на хипертонията и сърдечно-съдовия риск

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Блокадата на ренин-ангиотензиновата система е важен подход в терапията на хипертонията. Телмисартан е ангиотензин-рецепторен блокер с уникални фармакологични качества – по-дълъг полуживот от другите представители на класа и по-добър контрол на артериалното налягане. Телмисартан контролира по-ефективно артериалното налягане в края на дозовия период в сравнение с други антихипертензивни медикаменти (валсартан, лосартан, рамиприл, периндоприл и атенолол). Телмисартан понижава левочамерната хипертрофия, подобрява артериалната еластичност, понижава честотата на предсърдно мъждене и има ренопротективен ефект.

Ангиотензин II играе важна роля в развитието на хипертонията и сърдечно-съдовата болест. Фармакологичният му контрол е основен механизъм за контрол на артериалното налягане и превенцията на неговите физиологични ефекти върху сърдечно-съдовата система, бъбреците и мозъка.

Ангиотензин II се образува от ангиотензин I под действие на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), но и под действие на други ензими, като химаза. Ангиотензин-рецепторните блокери възпрепятстват свързването на ангиотензин II с неговите рецептори тип 1 (AT1).

Фармакология на телмисартан

Телмисартан се свързва обратимо с AT1 и има висок афинитет на свързване. Осигурява дълготрайна блокада на AT1 и има минимален афинитет към AT2 ($K < 10000$ nM), ацетилхолиновите, катехоламините, допамините, хистаминаминовите, серотониновите и имипираминовите рецептори.¹ Той има липофилна молекула, което улеснява резорбцията при перорален прием и тъканната и клетъчната пенетрация на медикамента.^{2, 3} Телмисартан блокира системната и локалната ренин-ангиотензинова

система. 90% от резорбираното количество телмисартан се излъчва с изпражненията.^{4, 5, 6} Важна характеристика на телмисартан е дългият му полуживот на елиминиране от около 24 часа, което определя и продължителното му действие.³ При здрави доброволци телмисартан 80 mg понижава отговора към екзогенния ангиотензин II с около 90% и около 40% от инхибицията персистира за 24 часа.⁷ Телмисартан в терапевтични дози модулира активността на активирания от пероксизомния пролифератор рецептор γ (PPAR γ) – важна цел в терапията на инсулиновата резистентност, диабета и метаболитния синдром. Активацията на PPAR γ повишава продукцията на агипонектин и има противовъзпалителни, антиоксигативни и антипролиферативни ефекти върху съдовата стена, понижавайки атеросклеротичния риск.^{8, 9}

Контрол на артериалното налягане с телмисартан

Хипертонията е основният рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания и смърт, поради което контролът на артериалното налягане е от съществено значение.

Пациентите обикновено предпочитат да приемат медикаментите си сутрин, в еднократна дневна доза. Ранните утринни часове са времето на най-нисък контрол на налягането. Освен това, рискът за настъпване на сърдечно-съдов инцидент е повишен сутрин. Антихипертензивният медикамент трябва да има достатъчно продължително действие, за да контролира налягането до следващата доза, в идеалния случай дори при пропуск или забавяне на следващата доза.¹⁰

Много клинични проучвания потвърдиха ефективността на телмисартан спрямо други антихипертензивни медикаменти. Проучването MICCAT-2 I (MiCardis Community Access Trial)¹¹ изследва терапията с телмисартан 40 mg (титриран до 80 mg) и комбинацията телмисартан 80 mg + хидрохлоротиазид 12.5 mg при 1619 пациенти с неконтролирана хипертония. Терапията с телмисартан контролира артериалното налягане при 79% от пациентите.

Телмисартан спрямо други АРБ

В японско проучване при пациенти с хипертония терапията с телмисартан в доза 10 до 40 mg, приета еднократно сутрин, понижава по-ефективно артериалното налягане в сравнение с валсартан 40 до 80 mg, кандесартан 2 до 16 mg или лосартан 25 до 100 mg.

Амбулаторно измерване на артериалното налягане показва, че терапията с телмисартан 80 mg понижава сигнификантно по-изразено артериалното налягане в сравнение с някои други АРБ. Телмисартан осигурява по-ефективен контрол на налягането в ранния утринен период в сравнение с валсартан 160 mg.^{12, 13} Резултатите от две други проучвания показва, че след активна терапия през последния 6-часов период диастолното налягане се редуцира с 7.6 mmHg от телмисартан в сравнение с 5.8 mmHg с валсартан (P=0.0044), а систолното налягане съответно с 11.1 mmHg и 9.1 mmHg (P=0.0066).¹³ След пропуск на дозата 24-часовото средно диастолно налягане се понижава с 7.2 mmHg при терапия с телмисартан в сравнение с 5.5 mmHg при валсартан (P=0.0004), а средното 24-часово систолно налягане – съответно с 10.7 mmHg и 8.7 mmHg (P=0.0024).

Три проучвания, сравняващи терапията с телмисартан 40 или 80 mg с лосартан 50 или 100 mg показаха по-изразена редукция на 24-часовото средно систолно и диастолно налягане през последните 6 часа на дозовия интервал.¹⁴⁻¹⁶

Съществуват малко сравнителни данни за телмисартан спрямо други АРБ.

Телмисартан спрямо ACE-инхибитори

В проучването PRISMA™ I телмисартан, титри-

ран от 40 до 80 mg, приеман еднократно дневно сутрин, осигурява по-добър контрол на налягането в сравнение с рамиприл, титриран от 2.5 до 5 до 10 mg.¹⁷ Разликата е наблюдавана през целия 24-часов период след дозирането и води до сигнификантно по-изразена редукция на систолното и диастолното налягане през последните 6 часа в сравнение с рамиприл (P<0.001). Подобни са резултатите и от проучването PRISMA™ II.¹⁸ Общият анализ на резултатите от двете проучвания PRISMA показва сигнификантно по-голямо понижение на систолното и диастолното налягане при терапия с телмисартан в сравнение с рамиприл (съответно -14.1/-9.6 vs -11.1/-7.2) и по-висока ефективност на телмисартан пред рамиприл през последния 6-часов период – разлика 4.8/3.3 mmHg (P<0.0001).

Антихипертензивният ефект на телмисартан е изследван в двойно-сляпо сравнение между телмисартан 80 mg и периндоприл 4 mg. И двата медикамента редуцират 24-часовото артериално налягане в сходна степен,¹⁹ но редукцията на средното артериално налягане за всеки от последните 8 часа на дозовия период е сигнификантно по-изразена в групата на телмисартан.

Телмисартан 80 mg е ефективен колкото лизиноприл 20 mg в редукцията на систолното и диастолното артериално налягане, но осигурява по-добър контрол на налягането през 24-часовия период на дозиране.²⁰

Въпреки сходната редукция на систолното и диастолното артериално налягане, телмисартан е по-добре поносим от ACE-инхибиторите. Честотата на кашлицата при телмисартан е сигнификантно по-ниска в сравнение с периндоприл, лизиноприл и рамиприл. Проучването ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) показва сигнификантно по-ниска честота на ангиоедема и кашлицата при терапия с телмисартан в сравнение с рамиприл.²¹

Телмисартан спрямо бета-блокери

Няколко проучвания сравняват терапията с телмисартан с терапията с бета-блокери. Бе показана по-високата ефективност на телмисартан 80 mg спрямо атенолол 50 mg.²² Мултицентрово проучване, сравняващо ефективността на телмисартан 80 mg и карведилол 25 mg по отношение на левокамерната маса при пациенти с лека до умерена хипертония,²³ показва сходно понижение на средното 24-часово систолно и диастолно артериално налягане в двете терапевтични групи, но по-изразено понижение на налягането през нощта и през последния 6-часов интервал в групата на телмисартан, макар и несигнификантно.

Телмисартан спрямо калциеви антагонисти

Проучване с телмисартан 40 mg (титриран до 80 mg на 4 седмица и до 120 mg на 8 седмица при пациентите с диастолно налягане >90 mmHg) и амлодипин 5 mg (титриран до 10 mg на 8 седмица при пациентите с диастолно налягане >90 mmHg) показва сходно понижение на 24-часовото средно артериално налягане ($P < 0.0001$).²⁴ Телмисартан обаче е по-ефективен от амлодипин по отношение на понижението на диастолното налягане през нощта и в ранните утринни часове; диастолното налягане през последните 4 часа от дозовия интервал е по-ниско с 3.4 mmHg в групата на телмисартан в сравнение с амлодипин ($P < 0.05$).

Телмисартан спрямо HCTZ

8-Седмично проучване, сравняващо ефективността на телмисартан (20, 40, 80 или 160 mg), HCTZ (6.25, 12.5 или 25 mg) и комбинации между двата медикамента, показва сигнификантно по-изразена редукция на систолното и диастолното артериално налягане при терапия с телмисартан 40 и 80 mg в сравнение с HCTZ 12.5 mg.²⁵

Комбинирана терапия

При някои пациенти не може да се постигне ефективен контрол на артериалното налягане с монотерапия и при тях е необходима комбинирана терапия.

Комбинацията телмисартан/HCTZ сигнификантно понижава систолното и диастолното налягане в последните 6 часа на дозовия интервал в сравнение с комбинацията лосартан/HCTZ²⁶ и валсартан/HCTZ.^{27, 28}

Общ резултат от тези проучвания е запазването на плацебо-подобната поносимост на телмисартан в комбинация с HCTZ.

Сърдечно-съдови протективни ефекти на телмисартан

Концепцията за сърдечно-съдовия и бъбречния континуум бе широко възприета за обяснение на патологичните процеси, свързващи рисковите фактори с клинични инциденти с нарастваща тежест, водещи до терминална органна недостатъчност и смърт. Резултатите от клиничните проучвания с телмисартан показват ефективността му по отношение на подобрене на ендотелната функция, редукция на левокамерната хипертрофия, ренопротекция при нормално артериално налягане и хипертония, подобрене на метаболитните параметри и благоприятно повлияване на сърдечно-съдовата болест.

Телмисартан и ендотелна функция

Телмисартан предотвратява увреждането на таргетните органи чрез редукция или регресия на ендотелната дисфункция – един от първите признаци на съдово увреждане, отчасти гължащо се на оксидативния стрес.²⁹ Телмисартан понижава продукцията на супероксидни радикали, понижава активността на NADPH-оксигазата и маркерите на оксидативния стрес, а така също и размера на атеросклеротичните лезии.³⁰

Оксидативният стрес е причина и за натрупването на гликирани продукти (AGE), които заедно с клетъчните си рецептори (RAGE) са основна причина за микросъдовото увреждане, съпътстващо хипергликемията при диабет. В клетъчна култура от ендотелни клетки телмисартан предотвратява ангиотензин II-индуцираното повишение на експресията на RAGE.³¹

Телмисартан и артериална ригидност

Артериалната ригидност е важен рисков фактор за сърдечно-съдова смъртност³² и се повишава при остра инфузия на ангиотензин II. Предврителното приложение на телмисартан понижава този остър отговор, показват промените в системната съдова резистентност и индекса на резистентност на пулсовата вълна.³³ При диабетици с хипертония 3-седмичната терапия с телмисартан 40 mg понижава артериалната ригидност, измерена чрез скоростта на пулсовата вълна.³⁴

Метаболитни ефекти на телмисартан

Телмисартан подобрява инсулиновата чувствителност и липидния профил. При пациенти с диабет тип 2 и лека хипертония телмисартан 40 mg е сигнификантно по-ефективен от епросартан 600 mg по отношение на редукцията на LDL-холестерола, общия холестерол и триглицеридите.³⁵ Телмисартан подобрява маркерите на гликемичния контрол, като гликозирания хемоглобин^{36, 37} и нивото на инсулина³⁸ при пациенти с диабет тип 2, така също и инсулиновата резистентност.

Телмисартан и бъбречно увреждане

Прогресията на бъбречното увреждане може да бъде забавена чрез блокада на ренин-ангиотензиновата система, която води до понижено на гломерулното налягане и понижено на възпалението и оксидативния стрес. Телмисартан подобрява ендотелната бъбречна функция и има ренопротективен ефект.³⁹ В сравнение с рамиприл, телмисартан сигнификантно подобрява бъбречния кръвоток, бъбречната съдова резистентност и редуцира албуминурията.

Телмисартан и сърдечни заболявания

Левакамерната хипертрофия повишава риска за развитие на сърдечна недостатъчност около 7 пъти при пациенти с хипертония.⁴⁰ Ангиотензин II играе ключова роля за развитието на сърдечна хипертрофия, предизвиквайки трофичен отговор към повишеното артериално налягане, а така също и чрез директните си пролиферативни ефекти.⁴¹

Клинични проучвания показаха, че телмисартан редуцира левокамерната хипертрофия от 151.6 до 135.1 g/m², основно чрез понижаване на дебелината на левокамерната стена, при пациенти с хипертония.⁴² Телмисартан 80 mg е сигнификантно по-ефективен в редуцията на левокамерната хипертрофия от HCTZ 25 mg⁴³ и карведилол 25 mg.²³

Предсърдно мъждене

АРБ и АСЕ-инхибиторите са ефективни в превенцията на предсърдно мъждене при пациенти със сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция. Ренин-ангиотензиновата система играе важна роля в развитието на предсърдно мъждене чрез повишение на артериалното налягане, повишение на предсърдното налягане и аритмогенно предсърдно ремоделиране, стимулиране на коронарната атеросклероза, повишена продукция на кислородни радикали и предсърдна фиброза. Блокадата на РАС предотвратява развитието на левопредсърдна дилатация, фиброза, дисфункция и забавяне на кръвния ток.

Ефективността на телмисартан в превенцията на предсърдното мъждене е изследвана спрямо карведилол при пациенти с хипертония и анамнеза за епизод на предсърдно мъждене.⁴⁴ Нов епизод на предсърдно мъждене е наблюдаван при 14.2% от пациентите на терапия с телмисартан в сравнение с 37% от пациентите на терапия с карведилол (P<0.005).

Мозъчно-съдова болест

Повишението на систолното артериално налягане с всеки 2 mmHg е свързано с повишение на риска за инсулт с 10%.⁴⁵ Ангиотензин II участва и в патогенезата на инсулта чрез стимулация на АТ1-рецепторите.⁴⁶ Терапията с АРБ не само предотвратява исхемичните ефекти на ангиотензин II по пътя на АТ1-рецепторите, но и стимулира свободните АТ2-рецептори с последващо подобрене на мозъчната исхемия. Церебровентрикуларната инфузия на АРБ след мозъчна исхемия стимулира невроналния растеж и редуцира експресията на транскрипционните фактори c-Fos и c-Jun, асоциирани с регенерацията и апоптозата.⁴⁷

Терапията с телмисартан 80 mg/HCTZ 12.5 mg, освен по-добър антихипертензивен контрол, подобрява сигнификантно и когнитивните функции на възрастни пациенти с хипертония в сравнение с терапията с лизиноприл 20 mg/HCTZ.

Заклучение

Фармакологичните характеристики на телмисартан обуславят по-изразения му антихипертензивен ефект и добрата му поносимост в сравнение с много други антихипертензивни медикаменти. Телмисартан и АРБ като клас имат благоприятни ефекти на много етапи от сърдечно-съдовия болестен континуум, които не могат да бъдат обяснени единствено с антихипертензивната им активност.

Характеристиките на телмисартан и клиничните данни за неговата ефективност и поносимост го поставят в групата на предпочитаните медикаменти за лечение на лека до умерена хипертония при пациенти със съдова болест или диабет, в монотерапия или комбинирана терапия.

Книгопис

1. Wienen W, Haeuvel N, van Meel JC, et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br J Pharmacol* 1993; 110:245–252.
2. Wienen W, Entzeroth M, van Meel JCA, et al. A review on telmisartan: a novel, long-acting angiotensin II receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 2000; 18:127–156.
3. Stangier J, Su CAPF, Roth W. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and elderly volunteers and in hypertensive patients. *J Int Med Res* 2000; 28:149–167.
4. Brunner HR. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens* 2002; 16(Suppl 2):S13–S16.
5. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355:637–645.
6. Ebner T, Heinzl G, Prox A, et al. Disposition and chemical stability of telmisartan 1-O-acylglucuronide. *Drug Metab Dispos* 1999; 27:1143–1149.
7. Stangier J, Su CAPF, van Heiningen PNM, et al. Inhibitory effect of telmisartan on the blood pressure response to angiotensin II challenge. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38:672–685.
8. Brody R, Peleg E, Grossman E, et al. Production and secretion of adiponectin from 3T3-L1 adipocytes: comparison of antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2009; 22:1126–1129.
9. Nakamura T, Kawachi K, Saito Y, et al. Effects of ARB or ACE-inhibitor administration on plasma levels of aldosterone and adiponectin in hypertension. *Int Heart J* 2009; 50:501–512.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.