

Nowe standardy w leczeniu nadciśnienia tętniczego — miejsce preparatu złożonego telmisartan/hydrochlorotiazyd

New standards in the treatment of hypertension — focus on telmisartan/hydrochlorothiazide single-pill combination

Krystyna Widecka

Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych SPSK-1 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

STRESZCZENIE

W nowych wytycznych ESH/ESC, dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym, podkreśla się konieczność skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego w celu obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Telmisartan, antagonistą receptora dla angiotensyny II, zapewnia nie tylko skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego, ale także prewencję zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd (HCTZ), jest komplementarny pod względem mechanizmu działania w połączeniu z telmisartanem, a preparat złożony telmisartan/HCTZ to racjonalna opcja leczenia dla pacjentów, u których monoterapia okazała się nieskuteczna.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (5), 260–267

Słowa kluczowe: telmisartan/hydrochlorotiazyd, preparat złożony, leczenie nadciśnienia

ABSTRACT

New ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension emphasize the importance of blood pressure control to reduce cardiovascular risk. Telmisartan, an angiotensin II receptor blocker, provides large blood pressure reductions and also prevents cardiovascular events in patients at high risk. The thiazide diuretic, hydrochlorothiazide (HCTZ), has a complementary mode of action, and combination telmisartan/HCTZ is an established and rational treatment option for patients uncontrolled on monotherapy.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (5), 260–267

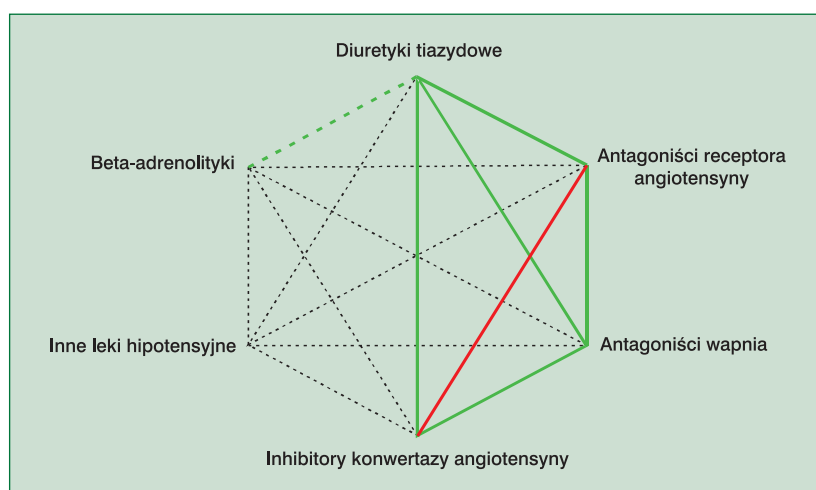
Key word: telmisartan/hydrochlorothiazide, single-pill combination, treatment of hypertension

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, SPSK-1
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin
e-mail: widecka@o2.pl

WPROWADZENIE

Podobnie jak we wcześniejszych wytycznych w zaleceniach *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2013 roku opowiedziano się za stosowaniem połączeń dwóch leków przeciwnadciśnieniowych w stałej proporcji dawek w jednej tabletkie,



Rycina 1. Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych według wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* z 2013 roku: zielona linia ciągła — połączenie preferowane; zielona linia przerywana — połączenie przydatne; czarna linia przerywana — połączenie możliwe, ale istnieje mało dowodów z zakresu medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*); czerwona linia ciągła — połączenie niezalecane. Przedrukowano za zgodą z Narkiewicz K. *Choroby Serca i Naczyń* 2013; 10: 188

ponieważ zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, a także zwiększa częstość uzyskiwania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego [1–3]. Jak przedstawiono na rycinie 1, wśród preferowanych połączeń lekowych znalazły się preparaty antagonistów receptora AT_1 i diuretyków tiazydowych [3].

W ostatnim czasie dostarczono wiele dowodów z zakresu medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*) wskazujących, że preparaty złożone są zdecydowanie skuteczniejsze od leków stosowanych w skojarzeniu. Lepiej razem niż osobno — tak można skomentować fakt większej skuteczności przeciwnadciśnieniowej preparatu złożonego w porównaniu z lekami stosowanymi oddzielnie [4–12].

W zakrojonych na szeroką skalę badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego telmisartanem i hydrochlorotiazydem (HCTZ) pacjentów dorosłych, w tym osób starszych. W badaniach klinicznych zgodnie wykazano, że dołączenie HCTZ, nawet w małej dawce, zwiększa przeciwnadciśnieniowy efekt leczenia [13].

MECHANIZM DZIAŁANIA PRZECIWNADCIŚNIENIOWEGO

Preparat złożony telmisartan/HCTZ jest lekiem zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II i diuretyk tiazydowy, a połączenie takich składników ma sumujące się działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące obniżenie ciśnienia tętniczego w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Preparat ten podany raz na dobę

wywołuje efektywne i regularne zmniejszenie ciśnienia tętniczego we wszystkich dawkach terapeutycznych.

Telmisartan długotrwale i wybiórczo blokuje receptor AT_1 [14]. U zdrowych ochotników dawka 80 mg prawie całkowicie hamuje wzrost ciśnienia tętniczego wywołany angiotensyną II. To hamujące działanie utrzymuje się w ciągu 24 godzin i pozostaje mierzalne w okresie do 48 godzin. Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne ujawnia się stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego zwykle jest osiągnięte po upływie 4–8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres terapii. Ambulatoryjne pomiary ciśnienia dowiodły (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie przez 24 godziny od przyjęcia leku, obejmując również ostatnie 4 godziny przed przyjęciem następnego dawki leku. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których prowadzono pomiary maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku oraz obliczano współczynnik T/P (*through-to-peak*). Parametr T/P wynosił ponad 80% zarówno po podaniu dawki 40 mg, jak i 80 mg. Telmisartan podany chorym z nadciśnieniem tętniczym obniża zarówno ciśnienie skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*), jak i rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*), nie wpływając na częstość akcji serca. W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed rozpoczęcia terapii stopniowo, w ciągu kilku dni, bez zjawiska odbicia

(tzw. *rebound hypertension*) [15]. Hydrochlorotiazyd, pobudzając cewkowe mechanizmy reabsorpcji elektrolitów, zwiększa wydalanie sodu i chlorków oraz wody, a także wydalanie jonów wodorowych, wodorowęglanowych, potasu, magnezu i fosforanów. Zmniejszając objętości osocza, prowadzi do wzrostu aktywności reninowej osocza, co powoduje zwiększone wydzielanie aldosteronu i utratę potasu z moczem. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania HCTZ diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, a działanie utrzymuje się przez 6–12 godzin [16].

WPLYW NA METABOLIZM I GOSPODARKĘ ELEKTROLITOWĄ

Istotnym zagadnieniem, poruszonym w piśmiennictwie, jest możliwość diabetogennego działania HCTZ. W preparacie telmisartan/HCTZ niekorzystny wpływ tlazyny na gospodarkę węglowodanową łagodzi, czy wręcz eliminuje, druga składowa preparatu złożonego, jaką jest telmisartan. Ten antagonistą receptora AT_1 wywiera potencjalnie korzystne działanie w prewencji cukrzycy typu 2, dzięki zwiększeniu wrażliwości tkanek na insulinę oraz poprzez protekcyjne działanie na komórki beta wysp Langerhansa. Leki z grupy antagonistów receptora AT_1 zmniejszają włóknienie oraz stres oksydacyjny, co ma szczególne znaczenie dla wrażliwych na to działanie komórek wysp Langerhansa, prowadząc do zwiększenia wydzielania insuliny. W trwającym 4 lata badaniu przedłużonym wykazano długoterminową dobrą tolerancję i bezpieczeństwo leczenia preparatem złożonym telmisartan/HCTZ w porównaniu z monoterapią. W trakcie tego badania nie zanotowano nowych przypadków cukrzycy w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu ani istotnych zmian wskaźników biochemicznych. Ponadto leczenie diuretykami powoduje zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów, jednak — stosując dawkę 12,5 mg HCTZ w preparacie złożonym telmisartan/HCTZ — nie stwierdzono żadnego lub niewielkiego wpływu na ich stężenie [17].

WPLYW NA USZKODZENIA NARZĄDOWE

Nefroprotekcyjne działanie telmisartanu wykazano w badaniu TRENDY (*Telmisartan versus Ramipril in renal Endothelial Dysfunction*) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i niewielką mikroalbuminurią lub bez mikroalbuminurii [18]. W celu zapewnienia

kontroli ciśnienia tętniczego pacjenci otrzymywali telmisartan w dawce 40 mg lub ramipril w dawce 5 mg przez 3 tygodnie, a następnie telmisartan w dawce 80 mg lub ramipril w dawce 10 mg przez 6 tygodni, łącznie z lekiem dodatkowym (HCTZ, metoprolol lub atenolol). Funkcję śródbłonna oceniano, mierząc przepływ osocza przez nerki w odpowiedzi na wlew z octanu N(G)-monometylo-L-argininy (L-NMMA). Telmisartan powodował istotną poprawę funkcji śródbłonna w stosunku do wartości wyjściowych. W badaniu TRENDY porównywano także przepływ osocza przez nerki oraz opór naczyń nerkowych w spoczynku, czyli bez stymulacji wlewną L-NMMA. Telmisartan istotnie poprawiał przepływ osocza przez nerki oraz zmniejszał opór naczyniowy. Ramipril nie zmieniał tych parametrów.

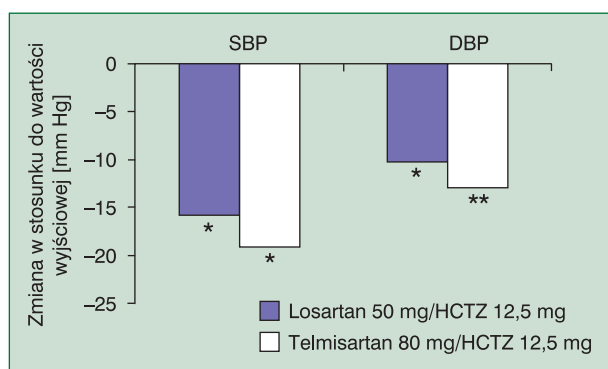
ZWIĘKSZENIE WRAŻLIWOŚCI NA INSULINĘ

Zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę wynika również z podobieństwa strukturalnego niektórych leków z tej grupy do agonistów receptorów jądrowych PPAR-gamma. Agoniści PPAR-gamma mogą zwiększać wrażliwość na insulinę, prowadzić do obniżenia stężenia triglicerydów oraz zmniejszania ryzyka miażdżycy tętnic. Telmisartan, jako jedyny spośród sartanów, powodował silną aktywację receptorów jądrowych. Można zatem powiedzieć, że telmisartan działa jako częściowy agonista PPAR-gamma [19, 20].

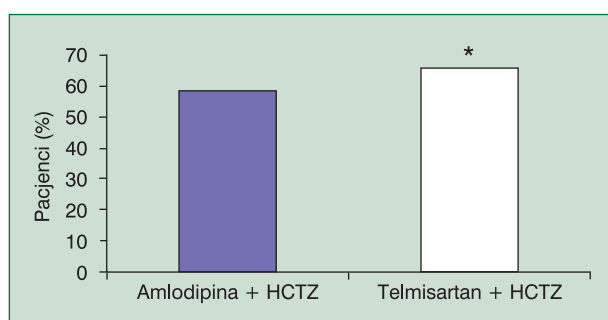
PORÓWNANIE Z INNYMI PREPARATAMI ZŁOŻONYMI

Połączenie telmisartan/HCTZ porównywano głównie z preparatami złożonymi, w skład których wchodził inny antagonistą receptora angiotensyny II i HCTZ. Godny uwagi jest fakt, że w ramach przeprowadzonych badań, oprócz klinicznych pomiarów ciśnienia tętniczego przeprowadzonych w czasie, gdy lek wykazywał najsłabsze działanie, wykonano ABPM, by ocenić, w jakim stopniu kontrolowane jest średnie ciśnienie tętnicze w okresie między kolejnymi dawkami leku. Wyniki badania wskazują, że preparat złożony telmisartan/HCTZ wykazuje dużą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego w okresie poprzedzającym przyjęcie kolejnej dawki (okres zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego) (ryc. 2) [21].

Kontrola ciśnienia tętniczego w ryzykownych wczesnych godzinach porannych ma szczególnie istotne znaczenie, ponieważ właśnie wtedy dochodzi do większości incydentów krążeniowych. Dłuższy czas działania preparatu złożonego telmisartan/HCTZ wynika z dłuższego okresu półtrwania telmisartanu w porównaniu z losarta-



Rycina 2. Średnia zmiana ciśnienia tętniczego w ciągu ostatnich 6 godzin odstępu między kolejnymi dawkami. Opracowano na podstawie [21]; * $p < 0,01$ v. losartan/HCTZ; ** $p < 0,001$ v. losartan/HCTZ; SBP (systolic blood pressure) — ciśnienie skurczowe; DBP (diastolic blood pressure) — ciśnienie rozkurczowe; HCTZ — hydrochlorotiazyd



Rycina 3. Badanie ATHOS — wskaźnik kontroli ciśnienia skurczowego. Opracowano na podstawie [25]; * $p < 0,05$ v. amlodipina (+ HCTZ); HCTZ — hydrochlorotiazyd

nem i walsartanem [22, 23]. Jedno z badań zaprojektowano w celu oceny skuteczności leczenia u pacjentów w starszym wieku. Poza wykazaniem, że leczenie preparatem telmisartan/HCTZ cechuje porównywalną skuteczność u pacjentów w starszej i młodszej populacji, zaobserwowano, że to połączenie lekowe znacząco poprawia funkcje poznawcze w ocenie punktowej w porównaniu z lekiem lisinapril/HCTZ [24].

W badaniu ATHOS (*A comparison of Telmisartan plus HCTZ with amlodipine plus HCTZ in Older patients with predominantly Systolic hypertension*) porównano działanie telmisartanu w dawce 40–80 mg stosowanego łącznie z HCTZ w dawce 12,5 mg oraz amlodipiny w dawce 5–10 mg stosowanej łącznie z HCTZ w dawce 12,5 mg [25]. Wskaźniki kontroli SBP przedstawiono na rycinie 3.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były obrzęki obwodowe występujące u 6 (1,2%) pacjentów stosujących kombinację telmisartanu z HCTZ w porównaniu ze 122 pacjentami (24,3%) stosującymi kombinację amlodipiny z HCTZ. Ogółem w grupie przy-

mującej amlodipinę większa liczba pacjentów przerwała leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych niż w grupie leczonej telmisartanem (ryc. 4).

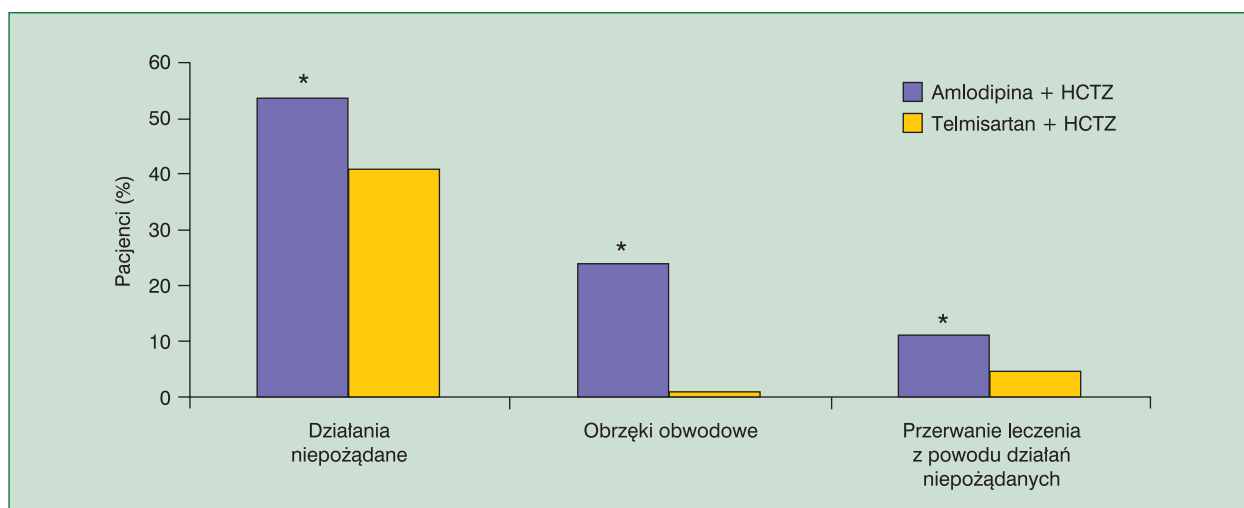
DUŻE PRÓBY KLINICZNE DOTYCZĄCE NACIŚNIENIA TĘTNICZEGO

W zakrojonych na szeroką skalę badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego telmisartanem i HCTZ u dorosłych pacjentów, w tym u osób starszych, z nadciśnieniem tętniczym [21, 22–25]. W badaniach klinicznych zgodnie wykazano, że dołączenie HCTZ, nawet w małej dawce, zwiększa efekt hipotensyjny leczenia, bez niekorzystnego wpływu na bezpieczeństwo terapii, i prowadzi do zależnego od dawki obniżenia ciśnienia tętniczego [26].

PACJENCI OBCIĄŻENI DUŻYM RYZYKIEM SERCOWO-NACZYNIOWYM

Podstawowym celem dużych badań klinicznych z zastosowaniem telmisartanu była odpowiedź na pytanie, czy leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II podawane w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny wywierają ochronny wpływ na serce w populacji pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z prawidłowo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Wyniki badania HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) wskazują, że stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny, ramiprilu, przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności, częstości występowania zawału serca, udaru mózgu, niewydolności serca, konieczności rewaskularyzacji, nefropatii oraz cukrzycy i jej powikłań [27].

Dużym badaniem klinicznym z zastosowaniem telmisartanu było ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) [28]. Podstawowym celem tego wielośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, trwającego 5,5 roku badania było sprawdzenie hipotezy, czy leczenie skojarzone telmisartanem i ramiprilem jest skuteczniejsze niż monoterapia ramiprilem oraz czy telmisartan wykazuje skuteczność co najmniej porównywalną z ramiprilem. W badaniu ONTARGET telmisartan porównano z ramiprilem zastosowanym w dawce o udowodnionej w badaniu HOPE skuteczności klinicznej w podobnej grupie chorych. Do badania włączono pacjentów z 733 ośrodków w 40 krajach. Kryteriami włączenia były wiek 55 i więcej lat oraz obciążenie wysokim ryzykiem wystąpienia



Rycina 4. Objawy niepożądane w badaniu ATHOS; * $p < 0,0001$ v. amlodipina + HCTZ. Opracowano na podstawie danych z dokumentacji Boehringer Ingelheim, GmbH; HCTZ — hydrochlorotiazyd

incydentów sercowo-naczyniowych. Za wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe uznano obecność w wywiadzie:

- choroby niedokrwiennej serca (przebyty zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, choroba niedokrwien na serca potwierdzona w badaniu angiograficznym, przebyte pomostowanie aortalno-wieńcowe lub wielonaczyniowa angioplastyka wieńcowa);
- choroby tętnic obwodowych (przebyty zabieg pomostowania lub angioplastyka tętnic obwodowych, chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię $\geq 0,8$, istotne zwężenie tętnicy obwodowej [$> 50\%$], amputacja kończyny lub stopy z powodu niedokrwienia);
- przebitego udaru mózgu lub epizodu przejściowego niedokrwienia układu nerwowego (TIA, *transient ischaemic attack*) w okresie od 7 dni do roku przed włączeniem do badania;
- cukrzycy z powikłaniami narządowymi potwierdzonymi w badaniach.

Kryteria wyłączenia z badania obejmowały:

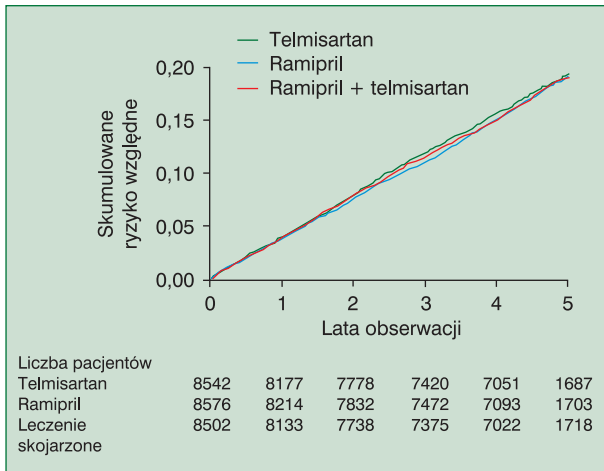
- inne choroby układu sercowo-naczyniowego (objawowa niewydolność krążenia, istotne hemodynamiczne wady zastawkowe, zapalenia osierdzia, incydenty omdleń o nieustalonej przyczynie w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, planowany zabieg kardiochirurgiczny lub wewnątrznaczyniowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy, stan po przeszczepieniu serca, udar mózgu wskutek krwawienia podpajęczynówkowego);
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze przekraczające 160/110 mm Hg;

- inne stany (istotne zwężenie tętnicy nerkowej, upośledzenie funkcji wątroby, zaburzenia elektrolitowe, pierwotny hiperaldosteronizm, wrodzona nietolerancja glukozy);
- dysfunkcja wątroby.

Pacjentów poddani randomizacji do 3 grup: 1. — leczonej telmisartanem w dawce 80 mg/dobę, 2. — leczonej ramipilem w dawce 10 mg/dobę i 3. — leczonej oboma lekami jednocześnie. Pierwszą wizytę kontrolną przeprowadzono po 6 tygodniach od randomizacji, następną — po 6 miesiącach, a kolejne odbywały się w odstępach 6-miesięcznych. Jako pierwotny złożony punkt końcowy przyjęto zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu lub konieczność hospitalizacji z powodu zaostrzenia zastoinowej niewydolności krążenia.

Do badania ostatecznie włączono 25 620 osób, przy czym 27% stanowiły kobiety; u 85% stwierdzono w wywiadzie chorobę układu sercowo-naczyniowego, u 69% — nadciśnienie tętnicze, zaś 38% — cukrzycę. Znaczny odsetek osób otrzymywał już wcześniej leki o udowodnionej skuteczności w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego (statyny 61,6%, leki przeciwplatekcyjne 80,9%, beta-adrenolityki 56,9%, diuretyki 28%).

Wartości ciśnienia tętniczego po 6 tygodniach leczenia zmniejszono o 6,4/4,3 mm Hg w grupie otrzymującej ramipril, o 7,4/5,0 mm Hg w grupie otrzymującej telmisartan, a w przypadku leczenia skojarzonego — o 9,8/6,3 mm Hg. Wyniki badania ONTARGET wykazały, że telmisartan nie ustępuje ramiprilowi pod względem redukcji częstości występowania pierwszorzędnego

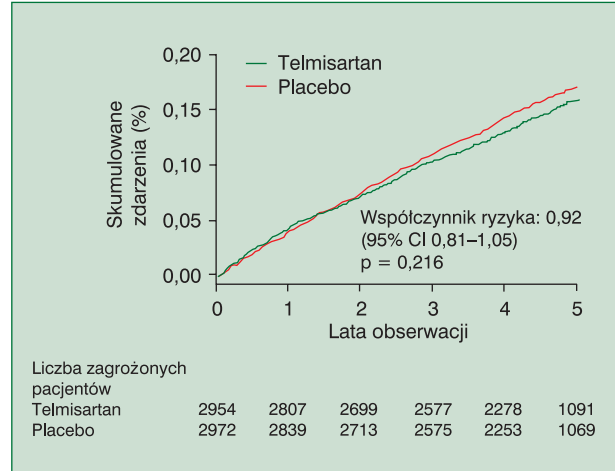


Rycina 5. Badanie ONTARGET — krzywe Kaplana-Meiera dla pierwotnego złożonego punktu końcowego w 3 badanych grupach

punktu końcowego ($p = 0,004$), jak również drugorzędowego punktu końcowego złożonego z incydentów zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — identycznego z pierwszorzędnym punktem końcowym badania HOPE ($p = 0,001$) (ryc. 5).

Dodatkowo w grupie leczonej telmisartanem liczba pacjentów przerywających terapię była istotnie mniejsza niż w przypadku osób stosujących ramipril, nawet mimo fazy wstępnej badania, w której celem było dopuszczenie do randomizacji tylko tych osób, które dobrze tolerowały oba proponowane leki. W podsumowaniu badania autorzy stwierdzają, że telmisartan okazał się równie skuteczny jak ramipril u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub cukrzycą z obecnymi powikłaniami narządowymi, ale bez niewydolności serca, a w mniejszym odsetku przypadków wywoływał działania niepożądane typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Siostrzane badanie TRANSCEND (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*) zaprojektowano w celu oceny, czy telmisartan jest skuteczniejszy od placebo u pacjentów nietolerujących inhibitorów konwertazy angiotensyny [29]. Należy zaznaczyć, że telmisartan oraz placebo były dodawane do dotychczas stosowanej terapii. Do tego badania rekrutowano chorych, którzy — będąc we wstępnej fazie badania ONTARGET — nie tolerowali inhibitorów konwertazy angiotensyny. Pacjentów spełniających kryteria włączono do fazy wstępnej trwającej 3 tygodnie. W pierwszym tygodniu badania przyjmowali raz dzien-



Rycina 6. Badanie TRANSCEND — główny punkt końcowy. Opracowano na podstawie [29]; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

nie placebo, a przez następne 2 tygodnie — telmisartan w dawce 80 mg/dobę. Po tym czasie poddano ich randomizacji do jednej z dwóch grup otrzymujących telmisartan (80 mg) lub placebo. Na pierwszą wizytę kontrolną pacjenci byli proszeni po 6 tygodniach od randomizacji, a na kolejną po 6 miesiącach. Następne wizyty odbywały się co 6 miesięcy. Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu lub hospitalizację z powodu zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca. Za drugorzędowy punkt końcowy uznano zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu. Drugorzędowy punkt końcowy opracowano w taki sposób, aby wyniki można było porównać z pierwszorzędnym punktem końcowym badania HOPE.

W badaniu uczestniczyło 5926 pacjentów, z których 2954 w wyniku randomizacji trafiło do grupy leczonej telmisartanem, a 2972 — do grupy przyjmującej placebo. Badane grupy nie różniły się istotnie. Średni wiek badanych wynosił $66,9 \pm 7,3$ roku, 43,0% stanowiły kobiety, 76,4% uczestników badania chorowało na nadciśnienie tętnicze, a 35,7% miało rozpoznaną cukrzycę. Wielu chorych przyjmowało leki o udowodnionym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. U pacjentów z grupy leczonej telmisartanem występowanie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego było rzadsze niż w grupie otrzymującej placebo, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie; współczynnik ryzyka wyniósł 0,92, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) wahał się w granicach 0,81–1,05 ($p = 0,26$), co przedstawiono na rycinie 6.

ZASTOSOWANIE W CHOROBYCH TOWARZYSZĄCYCH NADCIŚNIENIU TĘTNICZEMU — INNE DUŻE PRÓBY KLINICZNE

Pacjenci z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym

W badaniu DETAIL (*Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril*) oceniano zmianę funkcji nerek w ciągu 5 lat w grupie 250 pacjentów z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem łagodnym lub umiarkowanym i z prawidłowym lub zaburzonym w niewielkim stopniu wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej. Jeżeli DBP przekraczało 100 mm Hg lub SBP 160 mm Hg, to po 2 miesiącach stosowania leków metodą podwójnie ślepej próby (telmisartan w dawce stopniowo zwiększanej do 80 mg/d. lub enalapril w dawce stopniowo zwiększanej do 20 mg/d.) dołączono drugi lek przeciwnadciśnieniowy z grupy: alfa- lub beta-adrenolityków, antagonistów wapnia lub diuretyków. Po 5 latach obserwacji w grupach leczonych nie stwierdzono istotnego zmniejszenia wskaźnika filtracji kłębuszkowej, a działanie telmisartanu było porównywalne w tym zakresie z działaniem enalaprilu, co wskazuje na zahamowanie procesu nefropatii cukrzycowej [18].

Pacjenci w podeszłym wieku

Celem badania ATHOS było porównanie skuteczności leczenia skojarzonego telmisartan/HCTZ z leczeniem skojarzonym amlodipiną/HCTZ u osób starszych z nadciśnieniem skurczowym [25]. Do pomiarów ciśnienia tętniczego zastosowano metodę ABPM.

Kontrolę SBP definiowano jako średnią dobową wartość SBP poniżej 140 mm Hg po 14 tygodniach. Wskaźniki kontroli SBP były istotnie większe ($p = 0,0175$) podczas stosowania skojarzenia telmisartanu z HCTZ (65,9%) niż podczas stosowania skojarzenia amlodipiny z HCTZ (58,3%). Nie stwierdzono istotnych interakcji między grupami wiekowymi (60–69 lat, 70–79 lat, > 79 lat) a rodzajem leczenia ($p = 0,37$), co wskazuje na to, że skutki terapii były podobne we wszystkich tych grupach. Nie zaobserwowano również istotnego wpływu płci na odpowiedź terapeutyczną w żadnej z leczonych grup. W grupie otrzymującej amlodipinę wystąpiło więcej zdarzeń niepożądanych niż w grupie otrzymującej telmisartan.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były obrzęki obwodowe, które wystąpiły u 6 (1,2%) pacjentów przyjmujących telmisartan (+ HCTZ) w porównaniu ze 122 (24,3%) pacjentami przyjmującymi amlodipinę (+ HCTZ). Doprowadziło to do większego odsetka przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia

zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej amlodipinę niż w grupie otrzymującej telmisartan.

PODSUMOWANIE

Lek złożony telmisartan/HCTZ stanowi przykład jednego z najskuteczniejszych połączeń leku blokującego układ RAA z lekiem moczopędnym. Połączenie takie uznaje się za optymalne pod względem **synergistycznego działania hipotensyjnego i przeciwstawnego działania metabolicznego** obu składowych. Preparat ten wyróżnia **bardzo dobra tolerancja**, wynikająca z ograniczania przez sartan działań niepożądanych diuretyku tiazydowego (szczególnie hipokaliemii) oraz szczególnej cechy sartanów, jaką jest liczba objawów niepożądanych równa notowanej dla placebo.

Ponadto w zastosowaniu obu leków w preparacie złożonym wykorzystuje się znane zjawisko **lepszego przestrzegania zaleceń (compliance)** przez pacjentów i **dłuższą wytrwałość terapeutyczną** w porównaniu ze stosowaniem tych samych składowych leku złożonego w dwóch osobnych preparatach.

Cechą wyróżniającą telmisartan spośród innych antagonistów receptora angiotensyny II jest długi okres połowicznej eliminacji.

Dwudziestoczerogodzinny okres działania telmisartanu w monoterapii pozostaje niezmienny podczas leczenia złożonego preparatem telmisartan/HCTZ. Zapewnia to bardzo skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego w okresie 6 godzin poprzedzających przyjęcie kolejnej dawki leku. Ta cecha sprawia, że preparat złożony telmisartan/HCTZ jest **najskuteczniejszym** lekiem przeciwnadciśnieniowym spośród wszystkich preparatów złożonych zawierających sartan i HCTZ. Należy oczekiwać, że uzyskany lepszy efekt hipotensyjny w odległej obserwacji przełoży się na **zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych i poprawę rokowania**.

Wraz z opublikowaniem wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego ESH/ESC 2013 leki złożone również mają status **leków hipotensyjnych pierwszego rzutu** w określonych sytuacjach klinicznych. Preparat złożony telmisartan + HCTZ o dużej skuteczności hipotensyjnej z pewnością spełni oczekiwania w grupach pacjentów **obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w zespole metabolicznym, cukrzycy** oraz w grupach chorych z **powikłaniami naczyniowymi i nerwowymi**. Praktycznie można go stosować u wszystkich dorosłych z wyjątkiem kobiet w wieku rozrodczym oraz

pacjentów po 80. roku życia w **nadciśnieniu umiarkowanym** w dawce 40 mg/12,5 mg, a w przypadku **ciężkiego nadciśnienia** — w dawce 80 mg/12,5 mg. W **nadciśnieniu łagodnym** bezpieczniejsze jest rozpoczęcie terapii od telmisartanu w dawce 40–80 g z możliwością zastąpienia go w **drugim rzucie** lekiem złożonym telmisartan/HCTZ, jeżeli nie osiągnięto ciśnienia docelowego.

PIŚMIENNICTWO

- 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2575.
- Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Nadciś. Tętn.* 2013; 17: 69–168.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
- Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of SHEP. *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Kaplan M.N. Implications for cost-effectiveness: combination therapy for systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 595–597.
- Messerli F.H. Combination therapy in hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1992; 6 (supl. 2): 19S–21S.
- Blank R., LaSalle J., Reeves R. i wsp. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study). *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2005; 7: 264–273.
- Dezii C.M. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag. Care* 2000; 9: 2–6.
- Taylor A.A., Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCL versus comparable component-based therapy. *Congest. Heart Fail.* 2003; 9: 324–332.
- Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2007; 120: 713–719.
- McGill J.B., Reilly P.A. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin. Ther.* 2001; 23: 833–850.
- Wienen W., Enthzerod M., van Meel J.C.A. i wsp. A review on telmisartan: a novel, longacting angiotensin II-receptor antagonist. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2000; 18: 127–156.
- 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.
- Beermann B., Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 12: 297–303.
- Freytag F., Holwerda N.J., Karlberg B.E., Meinicke T.W., Schumacher H. Long-term exposure to telmisartan as monotherapy or combination therapy, efficacy and safety. *Blood Press.* 2002; 11: 173–181.
- 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: 952–961.
- Asmar R., Gosse P., Topouchian J. i wsp. Effects of telmisartan on arterial stiffness in type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002; 3: 176–180.
- Benson S.C., Pershad Singh H.A., Ho C.I. i wsp. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993–1002.
- Neutel J.M., Littlejohn T.W., Chrysant S.G., Singh S.A. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 555–563.
- Sharma A.M., Davidson J., David J., DeSousa B. Comparison of the antihypertensive efficacy of telmisartan/hydrochlorothiazide vs valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk overweight/obese patients with hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 898–899.
- Kakuta H. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 2005; 25: 41–46.
- Fogari R., Preti P., Zoppi A. i wsp. Effects of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20: 177–185.
- Neldam S., Edwards C.; ATHOS Study Group. Telmisartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine plus hydrochlorothiazide in older patients with systolic hypertension: results from a large ABPM study. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2006; 15: 151–160.
- Lacourcière Y., Martin K. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan plus hydrochlorothiazide in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15: 763–770.
- The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
- 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.