

# Sympóziu Telmisartan – prekročenie prísľubu blokátorov angiotenzínu II

**23. september 2006, La Valletta, Malta**

---

V sobotu, 23. septembra 2006, privítalo hlavné mesto Malty – La Valletta v Hilton Malta Konferenčnom centre významné stretnutie takmer 700 odborníkov z viacerých odvetví klinickej hypertenziológie. Podujatie pre nich predstavovalo cennú príležitosť znovu získať, preskúmať a prehodnotiť najnovšie informácie o terapeutických intervenciách dostupných na ochranu pre vysokorizikových pacientov s hypertenziou so snahou zabrániť či spomaliť vývoj (či regresiu) poškodenia cieľových orgánov.

Jednodňový program zahŕňal prednášky významných medzinárodných odborníkov z viacerých špecializácií v kardiologickej oblasti, predovšetkým z oblasti výskumu, diagnostiky a liečby artériovej hypertenzie, vnútorného lekárstva, kardiológie, diabetológie a metabolických ochorení, klinickej farmakológie, epidemiológie kardiovaskulárnych ochorení, geriatrickej.

Účastníci sympózia získali globálny prehľad optimálnych stratégií a manažmentu hypertenzie. Početné kľúčové prezentácie facilitovali panelové diskusie výskumníkov, špecialistov a rutinných odborných lekárov v troch okruhoch súčasných aktualít: „**Prečo zlyhávame pri dosahovaní cieľov odporúčaní pri znižovaní tlaku krvi?**“, „**Môžeme dosiahnuť viac pre našich pacientov?**“ a na záver panelová diskusia „**Hypertenzia a kardiovaskulárne riziko zníženia tlaku krvi – sú všetky blokátory receptorov angiotenzínu II rovnaké?**“ Tieto boli potom ďalej rozšírené o mechanizmy účinku ARB a zameriavali sa najmä na telmisartan, jeho dodatočné a špecifické prínosy, prehľad jeho úlohy u pacientov s hypertenziou a prediabetom alebo metabolickým syndrómom

s obohatením o prehľad súčasne prebiehajúcich programových štúdií prevencie poškodenia cieľových orgánov.

„**Prečo zlyhávame pri dosahovaní cieľov odporúčaní pri znižovaní tlaku krvi?**“ **Pieter A. van Zwieten (Amsterdam, Holandsko)** *Nová paradigma liečby hypertenzie – čo priniesie budúcnosť? Asi 25 % dospelých na svete má hypertenziu. Predpokladá sa však nárast na 29 % do roku 2025, ktorý zahrnie 1,56 miliardy dospelých jedincov. Demografický vývoj a narastajúca prevalencia obezity vo väčšine častí sveta prispieva k predpokladanému nárastu. Dôležitosť ovplyvnenia hypertenzie sa zistila už od roku 1950 s dôrazom na zmenu životného štýlu a farmakoterapiu. Klinické štúdie zaznamenali množstvo cieľov antihypertenzných látok, ktoré zahŕňajú sympatický nervový systém (SNS), diurézu, vazodilatáciu a RAAS. Odporúčania EHS/EKS z roku 2003 odporúčajú päť skupín antihypertenzív: diuretiká (D), betablokátoary (BB), blokátoary vstupu kalcia do bunky (BKK), inhibítory konvertázy angiotenzínu I (ACE-i) a blokátoary receptorov angiotenzínu II (ARB, AIIA). Rastie počet klinických dôkazov, ktoré podporujú aditívny benefit látok, ktoré potláčajú RAAS (ACE-i a ARB) – v prvej línii ovplyvnenia hypertenzie a pridružených KVO. Budúce stratégie ovplyvnenia liečby hypertenzie sa zameriavajú na špecifické populácie pacientov, vrátane starších. Väčší dôraz sa bude klást na celkové riziko pacienta. Zvyšuje sa záujem o úžitok individualizovanej liečby. Farmakogenomika má potenciálne dôležitú úlohu v manažmente vysokého tlaku s rozvojom jednoduchých genetických testov na identifikáciu vhodného liečebného postupu. Avšak génovú terapiu ako liečebnú stratégiu bude ťažké realizovať aj pri modulácii jedného génu: hypertenzia je väčšinou polygénovým ochorením a monogenetické formy sú veľmi zriedkavé. Do úvahy pripadá individualizovaná farmakoterapia založená na ovplyvnení hypertenzie a pridružených komorbidít. Podporuje ju aj súčasná tendencia používania kombináčnej liečby na redukcii vysokého TK u vysoko rizikových pacientov. Kombinovaná terapia, ktorá ovplyvňuje rozličné koexistujúce rizikové faktory, bude mať kľúčovú úlohu pri ovplyvnení KVO. **H. Haller (Hannover, Nemecko)** *Od pochopenia kardiovaskulárneho rizika k prísľubu blokátoary receptorov angiotenzínu.* Hypertenzia je hlavnou príčinou KVO a významne ovplyvňuje rozvoj mnohých závažných kardiovaskulárnych príhod. Hypertenzia je málokedy izolovaná a väčšinou sa spája s množstvom ďalších KV RF, ktoré zahŕňajú dyslipidémiu, diabetes a obezitu. Manažment pacientov s viacerými RF často vyžaduje liečbu viacerými liekmi. Ďalším komplikujúcim faktorom je, že u pacientov s vysokým rizikom ťažko možno dosiahnuť cieľové hodnoty TK len jednou antihypertenznou látkou. Lekári však odmietajú liečbu viacerými liekmi na ovplyvnenie tolerability a kompatibility liekov a potenciálne nízku spoluprácu pacienta. Preto sa uprednostňujú antihypertenzné látky, ktoré majú vplyv a benefit na prevenciu aditívnych ochorení. Pribúdajú dôkazy o niektorých triedach antihypertenzných látok, ktoré majú aditívny vaskuloprotektívny a renoprotektívny vplyv, ako aj benefit na metabolické aberácie. Hoci niektoré súčasné antihypertenzíva ponúkajú aj dodatočný benefit, ani jeden liek nemôže sám ovplyvniť všetky RF. Pacienti s viacerými RF majú zvýšené riziko KV príhod. Vzhľadom na to lekári predpisujú kombinovanú liečbu, ktorou efektívne a bezpečne znížia TK a redukovú riziko možných KV príhod. Klinické štúdie, napríklad ASCOT, priniesli jasné dôkazy, že kombinovaná liečba s použitím blokátoary RAAS redukuje KV morbiditu a mortalitu u pacientov s hypertenziou. Na základe toho sa upravili aj odporúčania liečby, ale u pacientov, ktorí trpia metabolickou poruchou, je výzvou nájsť liečebnú stratégiu, ktorá ovplyvní všetky RF s čo najlepším výsledkom. **A. Scheen (Liège, Belgicko)** *Inhibícia RAAS na pozadí hypertenzie.* Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je veľkým zdravotníckym problémom, ktorý sa spája so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Aktivácia RAAS má základnú funkciu pri patogenéze diabetických komplikácií, osobitne nefropatie a možno kardiomyopatie a retinopatie. Blokádoou RAAS inhibítormi ACE alebo ARB možno predísť alebo oddialiť komplikácie diabetu. Nedávne dôkazy naznačujú, že RAAS sa taktiež môže uplatňovať pri rozvoji samotného DM2T. Arteriálna hypertenzia a kongestívne zlyhávanie srdca (SZ) sú spojené s aktiváciou RAAS, inzulínovou rezistenciou a väčším rizikom vzniku DM2T. So stúpajúcou pre-*

valenciou DM2T by prevencia mala byť prioritou. Početné nedávne veľké štúdie informujú o značnej redukcii incidencie novovzniknutého DM2T medzi jedincami s arteriálnou hypertenziou alebo kongestívnym SZ liečenými ACE-i alebo ARB v priebehu 3 – 6 rokov oproti liečbe tiazidovými D, BB, blokátoary vstupu kalcia do bunky či placebo. Údaje sa ale získali post-hoc alebo pri sekundárnych analýzach s rozličnými definíciami diabetu. Preto sa iniciovali dve veľké prospektívne, placeboom kontrolované, randomizované štúdie s primárnym koncovým bodom prevencie DM2T: štúdia DREAM (Diabetes REduction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications; výsledky prezentované na EASD 2006) a štúdia NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research). Štúdia ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) posúdi ako sekundárny koncový bod, či DM2T možno predísť blokádoou RAAS s ACE-i, ARB alebo kombináciou oboch. Štúdia ONTARGET sa veľmi očakáva pre širokú škálu, jedinečnú možnosť odskúšať potenciálny aditívny efekt ACE-i a ARB a špecifické vlastnosti telmisartanu. Vzhľadom na jeho jedinečnú štruktúru a vysokú lipofilitu telmisartan pôsobí ako parciálny agonista PPARy, ovplyvňuje expresiu cieľových génov PPARy, ktoré sa zúčastňujú glycidového a lipidového metabolizmu, redukuje hladinu glukózy, inzulínu a triacylglycerolov na zvieracích modeloch. Mechanizmus protektívneho efektu inhibície na novovzniknutý DM je komplexný a môže zahŕňať úpravu inzulínovej citlivosti a inzulínovej sekrécie pre benefičný vplyv na mikrocirkuláciu, iónovú rovnováhu alebo bunkovú kaskádu aktivácie inzulínu. **P. Meredith (Glasgow, V. Británia)** *Kontrola TK – prečo je prioritným telmisartan?* Jednoznačné dôkazy potvrdzujú, že ARB sa vyznačujú prínosom na pozadí kontroly TK. Jasné je, že väčšina KV benefitov sa spája s liečbou hypertenzie a odvádzajú zo zníženia TK *per se*, ktoré je maximalizované tesnou kontrolou TK, najmä u pacientov s vysokým rizikom. Okrem toho je dostatok dôkazov, ktoré zvyrazňujú dôležitosť hladkej a dôslednej redukcie priemerného 24-hodinového TK. Väčšina odporúčaní preferuje použitie dlhodobopôsobiacich liekov s dávkovaním jedenkrát denne a liečbu, ktorá ponúka dôsledný a pretrvávajúci antihypertenzný efekt. Komparatívne štúdie ukazujú, že kombinácia jedinečných farmakokinetických vlastností telmisartanu a jeho charakteristiky väzby na receptor ho menia na jedno z najúčinnjších antihypertenzív v skupine ARB. Okrem toho farmakologické vlastnosti sú dôležité aj na udržanie dĺžky trvania pôsobenia telmisartanu. Analýzy ambulantného merania TK (ABPM) dokazujú, že telmisartan a amlodipín udržiavajú relatívne trvalú kontrolu TK počas 24 hodín, kým losartan (50 mg) a valsartan (80 mg) majú sklon k strate účinku ku koncu dávkovacieho obdobia. Tieto objavy podporil aj výpočet pomeru trough/peak (T/P ratio) a „smoothness index“ (SI) u týchto liekov. Ďalší presvedčivý dôkaz pretrvávajúceho a dôsledného efektu telmisartanu vyplýva z komparatívnych štúdií s ďalšími antihypertenzívmi. V porovnaní s ramiprilom (10 mg), telmisartan (80 mg) redukuje priemerný hodinový sTK a dTK vo väčšej miere počas 24 hodín, čo bolo vyznačené najmä v posledných šiestich hodinách dávkovacieho intervalu. Podobná charakteristika sa objavila, keď sa telmisartan (40 – 80 mg) porovnával s valsartanom (80 – 160 mg). Obe lieky znížili TK približne rovnako v čase maximu účinku; v posledných šiestich hodinách telmisartan znížil sTK a dTK významnejšie. Na záver autor upozornil, že jestvuje množstvo dôkazov, ktoré poukazujú na dôležitý rozdiel medzi ARB a že tieto vlastnosti, čiastočne spojené s efektom a pretrvávajúcim účinkom, sa môžu preniešť do klinicky relevantných rozdielov. **T. Unger (Berlín, Nemecko)** *Čo je výnimočné na telmisartane?* PPARy je jadrový transkripčný receptor, ktorý moduluje expresiu cieľových génov zodpovedných za zmeny metabolizmu glukózy a lipidov. Tento jadrový receptor sa stal dôležitým terapeutickým cieľom liečby inzulínovej rezistencie, diabetu a metabolického syndrómu. Látky, ktoré aktivujú PPARy, zvyšujú inzulínovú citlivosť a znižujú koncentráciu mastných kyselín a triacylglycerolov u pacientov s DM2T. Telmisartan (ARB) má nielen silnú väzbovú afinitu k receptorom AT1, čím zabezpečuje efektívnu a pretrvávajúcu 24-hodinovú kontrolu krvného tlaku, ale tiež dokázateľne aktivuje PPARy pri terapeutických

dávkach. Tento agonizmus PPARy nezávisí od jeho väzby na AT1 receptor a spája sa s lipofilnou štruktúrou telmisartanu, čo mu umožňuje penetrovať cez bunkovú a jadrovú membránu. V porovnaní s inými úplnými agonistami, aktivácia PPARy telmisartanom je parciálna a striedavá, čím dochádza k interakcii s terapeutickým efektom iných simultánne podaných agonistov a neindukuje prírastok hmotnosti, ako iní úplní agonisti PPARy. Schopnosť telmisartanu aktivovať PPARy v nízkych koncentráciách tiež limituje potenciálne vedľajšie účinky. Na zvieracom modeli liečba telmisartanom významne redukuje hladinu glukózy v sére, sérového inzulínu a hladinu triacylglycerolov (v porovnaní s losartanom). Ďalší dôkaz väzbovej aktivity PPARy prezentujú štúdie, ktoré preukazujú, že telmisartan indukuje diferenciáciu adipocytov in vitro. Zvyšuje sa počet dôkazov, že aktivátory PPARy (ako napríklad telmisartan) môžu ovplyvniť aterosklerotický proces na úrovni endotelu, cez protizápalový, antioxidantný a antiproliferatívny efekt. Tieto dodatočné výhody telmisartanu majú dôležitý vplyv na pacientov s DM2T a hypertenziou, ktorí majú zvýšené KV riziko. Dôležité je, že telmisartan tiež zabezpečuje nový prístup na ovplyvnenie multifaktoriálneho komponentu metabolického syndrómu, čím predchádza progresii do DM2T. **R. Böger (Hamburg, Nemecko) Telmisartan – kardio-metabolický blokátor receptorov angiotenzínu II.** V skupine blokátorov receptorov angiotenzínu II telmisartan charakterizuje vysoká afinita k receptorom a dlhý polčasom plazmatickej eliminácie. Obidve tieto charakteristiky prispievajú k dlhodobu pretrvávajúcej stabilnej plazmatickej koncentrácii a blokade receptora (tieto vlastnosti majú vysokú klinickú dôležitosť v kontexte 24-hodinovej liečby na znížení hodnôt TK). Okrem toho telmisartan v experimentálnych štúdiách aktivuje PPARy a tým zvyšuje utilizáciu glukózy a zvyšuje inzulínovú senzitivitu. Tieto výhodné farmakologické vlastnosti viedli k vzniku klinickej štúdie na posúdenie účinku telmisartanu na TK, endotelálnu funkciu a inzulínovú senzitivitu u pacientov s esenciálnou hypertenziou. Do tejto štúdie zaradili 36 pacientov s esenciálnou hypertenziou, v ktorej sa porovnával telmisartan (T) (1 – 3 týždne, 40 mg/deň, 4 – 6 týždňov, 80 mg/deň); nisoldipín (N) (1 – 3 týždne, 10 mg/deň, 4 – 6 týždňov, 20 mg/deň); a ich kombinácia (1 – 3 týždne, T 40 mg/deň + N 10 mg/deň, 4 – 6 týždňov, T 80 mg/deň + N 10 mg/deň) v prospektívnej, randomizovanej, kontrolovanej zaslepanej štúdií. Telmisartan sám významne znížil TK a zlepšil vazodilataciu závislú od endotelu, ale aj v kombinácii s nisoldipínom; ale nisoldipín sám nemal žiadny významný účinok na tieto parametre. Zaujímavé je, že telmisartan tiež znižoval hladinu inzulínu nalačno, kým hladina glykémie v sére nalačno zostávala neporušená. Tieto výsledky v redukovanom Homeostatic Model Assessment of Insulin Sensitivity index (HOMA) u pacientov, ktorí užívajú telmisartan poukazujú, že na udržanie tej istej hladiny glykémie bolo potrebné menej cirkulujúceho inzulínu ako v nisoldipínovej skupine. Štúdia, na ktorej sa autor tejto prednášky podieľal, potvrdila experimentálny dôkaz, že telmisartan zvyšuje inzulínovú senzitivitu. Údaje získané in-vitro potvrdzujú, že telmisartan aktivuje receptory PPARy v porovnateľne nízkych koncentráciách; zistenia autorov demonštrujú, že telmisartan zvyšuje inzulínovú senzitivitu v rozsahu dávky, ktorá sa používa klinicky na redukciu TK. Zlepšenie vazodilatacie závislej od endotelu je ďalším dôležitým patofyziologickým mechanizmom, podľa ktorého telmisartan môže stabilizovať vaskulárnu funkciu u pacientov s kardiometabolickými chorobami. **A. Benetos (Nancy, Francúzsko) Zlepšenie ochrany cieľových orgánov telmisartanom.** Kardiovaskulárne a renálne ochorenia narastajú vekom (progressívna degenerácia tkanív vyplývajúca zo zápalu a oxidatívneho stresu). U niektorých jedincov sa degenerácia tkanív vo vzťahu k veku môže objaviť oveľa rýchlejšie. Ide o dôkaz, že genetické a environmentálne determinanty môžu modulovať kľúčové hormonálne systémy, ktoré zvyšujú citlivosť niektorých pacientov s hypertenziou k akcelerovanému starnutiu a poškodeniu cieľových orgánov. RAAS moduluje kontrolu TK a patogenézu viacerých foriem experimentálnej a humánnej hypertenzie. Tento systém má dôležitú úlohu aj pri regulácii kardiálnej a arteriálnej štruktúry, renálnej funkcie a minerálnej a vodnej homeostázy. Klinické a experimentálne údaje potvrdzujú, že RAAS sa nereguluje na vaskulárnej úrovni pri ateroskleróze, diabetes mellitus a ďalších cievnych ochoreniach. Angiotenzín II (AII) spôsobuje vazokon-

striktiu, zvyšuje produkciu aldosterónu, ako aj uvoľňovanie noradrenalinu zo sympatických nervových zakončení prostredníctvom aktivácie AT1 receptorov. To má priamy vplyv na bunky hladkého svalstva ciev a kardiomyocyty, čo vyvoláva KV fibrózu a arteriálne stuhnutie („stiffness“), kľúčové faktory rozvoja hypertenzného poškodenia cieľových orgánov a kardiorenálnych komplikácií. Blokáda RAAS vplyva na rozvoj arteriálneho stuhnutia, koronárnu chorobu, zlyhávanie srdca, cievne mozgové príhody, hypertenzné a diabetické renálne ochorenia. Takýto priebeh viedol k odporúčaniu používať blokátory RAAS ako prvú líniu liečby pre kardio- a nefroprotektívnu. ARB majú protektívne účinky na cieľové orgány, podobne ako ACE-i, ale so zvýšenou tolerabilitou. Avšak pretrvávajú otázky týkajúce sa KV benefitov ARB. Majú ARB a ACE-i tie isté kardio- a nefroprotektívne účinky? Aký benefit priniesie kombinovaná liečba ARB/ACE-i u vysoko rizikových pacientov? Majú všetky ARB ten istý efekt na KV starnutie a poškodenie cieľových orgánov? Prebiehajúce výskumné programy s telmisartanom, PROTECTION a ONTARGET/TRANSCEND, nasmerované na účinky telmisartanu na kontrolu TK a poškodenie cieľových orgánov u vysoko rizikových pacientov, budú prinášať odpovede. Telmisartan je silným ARB, ktorý vedie k 24-hodinovej kontrole TK. Súčasný údaj dokazuje, že telmisartan je vhodnou voľbou pre 1. líniu liečby, osobitne u pacientov s vysokým rizikom, alebo u pacientov s rezistentnou hypertenziou a pre prevenciu nefropatie u pacientov s hypertenziou a prítomnosťou DM2T. Štúdie PROTECTION a ONTARGET/TRANSCEND ukážu, či je telmisartan tiež užitočný pri ateroskleróze a u vysoko rizikových metabolických pacientov. **S. MacMahon (Sydney, Austrália) Výsledky štúdií – kompletizácia obrazu.** Prínosy účinkov zníženia TK na riziko KVO sa zistili pred dvoma desaťročiami. Avšak iniciálny medzník sa viedol najmä cez D a BB a pretrvávali niektoré neistoty o účinku novších liekových tried, ako sú BKK, ACE-i a ARB. Redukujú riziko veľkých KV príhod? Bol rozsah niektorej z redukcií podobný ako dosiahli staršie látky? Odpoveď na tieto otázky dali početné veľké randomizované štúdie, ktoré zahŕňali široký rozsah pacientov a početné nové látky. Otázky, na ktoré nemohli dať odpoveď individuálne štúdie, rieši BPLTTC (the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration), ktorú založili pred 10 rokmi základní výskumníci plánovaných a prebiehajúcich štúdií. Vykonalí sériu prospektívnych plánovaných metaanalýz. Prvé analýzy (2000) sa zameriavali na BKK a ACE-i a zahrnuli údaje 75 000 pacientov v 15 štúdiách. Druhé analýzy (2003) rozšírili o údaje štúdií s ARB od 162 000 pacientov. Úplne posledné analýzy boli nasmerované na inhibítory RAAS vloženie údajov od 147 000 pacientov v 26 štúdiách. Štúdie s ARB dokázali významnú redukciu cievnych mozgových príhod, kongestívneho SZ a združených všetkých veľkých KV príhod. Kým dlhodobu sledovanú pokles sTK u pacientov s liečebným režimom založeným na ARB bol len 2 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí používajú pridelenú porovnávajúcu látku, relatívne riziko CMP sa redukovalo o 21 %, SZ o 16 % a celkové riziko KV príhod o 10 %. Posledné analýzy dokázali, že väčšie redukcie TK, spôsobené ARB a ACE-i, viedli k väčšiemu poklesu rizika CMP, koronárnej chorobe srdca a SZ. ARB a ACE-i teraz ukázali, že majú nezávislý účinok a v súčasnosti je záujem zistiť, či kombinácia týchto dvoch inhibitorov RAAS môže byť efektívnejšia než použitie každej látky osobitne. Prebiehajúca štúdia ONTARGET s 28 400 pacientmi s vysokým rizikom KV udalostí, randomizovaná na telmisartan (80 mg/den), ramipril (10 mg/den) alebo kombináciu, by mala definitívne priniesť dôkazy o komparatívnom a aditívnom účinku týchto dvoch látok. Nálezy, ktoré budú dostupné v roku 2008, budú významné pre rozhodnutie o liečbe pre desať miliónov vysokorizikových pacientov na celom svete.

Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSC.

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ v Košiciach

a VOÚG sv. Lukáša v Košiciach, n. o.

Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrický

sv. Lukáša v Košiciach, n. o.

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie, Košice