

Telmisartan

– wyjątkowy antagonistą receptora AT1



mgr farm. BEATA JOANNA KOCIĘCKA
Studium Doktoranckie
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie:

Antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II (sartany) są coraz częściej stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Swoją popularność sartany zawdzięczają dużej skuteczności hipotensyjnej oraz bardzo dobrej tolerancji. Grupa antagonistów receptora AT1 nie jest jednolita. Między poszczególnymi sartanami występują różnice dotyczące budowy chemicznej, działania farmakologicznego i właściwości farmakokinetycznych, co przejawia się odmiennymi w zakresie działania hipotensyjnego.

Telmisartan jest selektywnym antagonistą receptora angiotensyny II (AT1), ale wykazuje też zdolności do przyłączania się w innych miejscach receptora AT1, co powoduje trwałość wiązania. Telmisartan poza działaniem hipotensyjnym wykazuje również właściwości wazoprotekcyjne i antydiabetogenne. Zawdzięcza to swojej budowie chemicznej – mimo iż zalicza się do sartanów, to jednak ma strukturę podobną do cząsteczki pioglitazonu, czyli tiazolidynodionu. Sprawia to, że telmisartan aktywuje receptor aktywowany proliferatorem peroksydomów gamma (PPARγ).

Słowa kluczowe:

Telmisartan, PPARγ

Jednym z najważniejszych układów neurohormonalnych człowieka jest układ RAA (renina-angiotensyna-aldosteron). Głównym ogniwem układu RAA jest angiotensyna II, peptyd, który powstaje z angiotensyny I w obecności enzymu konwertującego, zwane go ACE (*angiotensin converting enzyme*). Angiotensyna II, podobnie jak inne biologicznie czynne peptydy, działa poprzez odpowiednie receptory. Do tej pory znaleziono następujące receptory dla angiotensyny II: AT1, AT2, AT3 i AT4. Zasadnicze znaczenie w rozwoju nadciśnienia tętniczego ma aktywacja receptora AT1, co powoduje następstwa w naczyniach (skurcz mięśniówki), w nerkach (zatrzymanie sodu i wody w organizmie) oraz oddziałuje na inne układy neurohormonalne, przez uwal-

nianie aldosteronu, wazopresyny, adrenalinę i endoteliny [1, 2].

Podwyższone stężenie angiotensyny II zaburza metabolizm glukozy i nasila procesy aterosogenezy. Działanie angiotensyny II polega na aktywacji oksydazy NAD(P)H, czemu towarzyszy wzrost produkcji wolnych rodników. Nasilenie stresu oksydacyjnego skutkuje zwiększoną ekspresją ICAM/VCAM i nasileniem procesów prozapalnych w ścianie naczyń, co powoduje dysfunkcję śródbłonna. Kolejnym niekorzystnym aspektem wzrostu stężenia angiotensyny jest wpływ na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne związane z kinazą tyrozynową. Poza tym angiotensyna II zwiększa tkankowy przepływ krwi i podnosi aktywność układu współczulnego [3, 4, 5, 6].

Wykazanie zależności pomiędzy wzrostem aktywności układu RAA a rozwojem nadciśnienia tętniczego dało podstawy do opracowania leków mogących obniżyć tę aktywność. Obecnie istnieją możliwości wpływania na układ RAA na 4 poziomach. Są to następujące grupy leków [1]:

1. Inhibitory reniny blokujące powstawanie angiotensyny I
2. Inhibitory konwertazy (ACE-I) blokujące przekształcenie angiotensyny I w II
3. Antagoniści receptora angiotensyny (sartany) – blokujące wybiórczo receptor AT1
4. Antagoniści aldosteronu

Sartany – ogólna charakterystyka

Antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II są coraz częściej stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Swoją popularność sartany zawdzięczają dużej skuteczności hipotensyjnej oraz bardzo dobrej tolerancji.

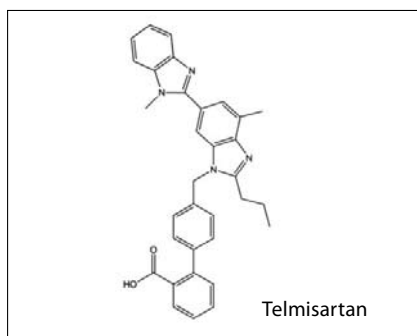
Sartany zalecane są u chorych na nadciśnienie tętnicze [7]:

- współistniejące z cukrzycą, nefropatią w przebiegu cukrzycy, białkomoczem, przewlekłą chorobą nerek
 - współistniejące z przerostem lewej komory serca
 - współistniejące z niewydolnością serca
 - w przypadku nietolerancji inhibitora konwertazy spowodowanej kaszlem
- Jednocześnie sartany przeciwwskazane są:
- u pacjentek w ciąży
 - w przypadku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych
 - zwężenia tętnicy nerkowej jedynej nerki

Grupa antagonistów receptora AT1 nie jest jednolita. Między poszczególnymi sartanami występują różnice dotyczące budowy chemicznej, działania farmakologicznego i właściwości farmakokinetycznych, co przejawia się odmiennymi w zakresie działania hipotensyjnego. Obecnie w Polsce zarejestrowanych jest 7 sartanów [8].

Główną częścią cząsteczki większości sartanów jest pierścień imidazolowy. Taką budowę chemiczną mają: losartan, irbesartan, kandesartan, olmesartan i walsartan, który ma otwarty pierścień imidazolowy. Eprosartan zaś jest pochodną kwasu imidazolowo-akrylowego. Zupełnie odmienną budowę ma telmisartan. Bardziej przypomina on pioglitazon niż sartany. Odmiennymi w budowie tłumaczy się specyficzne właściwości niektórych sartanów. Telmisartan wykazuje działanie na receptory PPARγ (żaden inny sartan w dawkach terapeutycznych nie posiada takiej zdolności). Eprosartan hamuje układ współczulny, a walsartan działa przeciwpłytkowo [8, 9].

Sartany są najczęściej antagonistami kompetycyjnymi (konkurencyjnymi), tzn. wiążą się w tych samych miejscach receptora AT1, co angiotensyna II (agonista), a niektóre z nich oprócz tego



mogą wiązać się też w innym miejscu, co czyni je nieusuwalnymi z połączeń z receptorem (irbesartan, kandesartan, olmesartan, walsartan i telmisartan) [8].

Poszczególne sartany różnią się od siebie właściwościami farmakodynamicznymi. Mogą występować zarówno w formie aktywnej (eprosartan, irbesartan, telmisartan, walsartan), jak i pro-leku (kandesartan, olmesartan), czy też aktywnego metabolitu (losartan). Zaburzenia konwersji w wątrobie mogą tu istotnie wpływać na aktywność leku. Kolejną cechą różniącą jest dostępność biologiczna. Większość z nich można przyjmować bez względu na posiłek, z wyjątkiem walsartanu i eprosartanu [8].

Ważnym parametrem farmakokinetycznym jest pozorna objętość dystrybucji, czyli zdolność do przenikania z kompartmentu centralnego (układ naczyniowy) do obwodowego (do narządów). Im wyższa objętość dystrybucji, tym lek wykazuje większą penetrację do tkanek. Największą pozorną objętość dystrybucji ma telmisartan [8].

Inną cechą różniącą poszczególne sartany są ich interakcje. Najczęściej dotyczą one układu cytochromu P450 (jest w ten sposób metabolizowany losartan, irbesartan i kandesartan). Wiąże się to ze skutecznością terapii tymi preparatami, mniej z bezpieczeństwem ich stosowania, co ma znaczenie przy polipragmazji [8].

Wreszcie istnieją też pewne różnice w sposobie eliminacji poszczególnych sartanów. Chodzi tu głównie o przypadki chorych z zaburzoną funkcją nerek, gdzie preferuje się telmisartan, walsartan i irbesartan [8].

Telmisartan

Telmisartan jest selektywnym antagonistą receptora angiotensyny II (AT1), ale wykazuje też zdolności do przyłączania się w innych miejscach receptora AT1, co powoduje trwałość wiązania. Telmisartan poza działaniem hipoten-

syjnym wykazuje również właściwości wazoprotekcyjne i antydiabetogenne. Zawdzięcza to swojej budowie chemicznej – mimo iż zalicza się do sartanów, to ma strukturę cząsteczki pioglitazonu, czyli tiazolidynodionu. To powoduje, że telmisartan aktywuje receptor aktywowany proliferatorem peroksyosomów gamma (PPAR γ). Aktywacja PPAR γ łączy się ze zwiększeniem insulinowrażliwości, nasila obwodowe zużycie glukozy, zmniejsza stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w mięśniach i w wątrobie, poprawia profil lipidowy, podwyższając stężenie HDL, zwiększa produkcję adiponektyny, hamuje uwalnianie mediatorów zapalnych (IL6, VCAM, ICAM, MCP1), działa protekcyjnie na komórki trzustki oraz ma korzystny wpływ na homeostazę (obniżając stężenie PAI-1) [10, 11, 12, 13, 14].

Warto bliżej przyjrzeć się tym właściwościom tiazolidynodionu. Telmisartan oddziałuje na receptory AT1 na 2 sposoby. Po pierwsze, podobnie jak pozostałe sartany, blokuje receptor AT1. Po drugie, poprzez wpływ na PPAR γ zmniejsza ekspresję AT1 w komórkach mięśni gładkich naczyń. Podobnie z pobudzeniem PPAR γ wiąże się wzrost stężenia adiponektyny, hormonu peptydowego produkowanego przez adipocyty, który pełni rolę ochronną w procesach aterogenezy. Wykazano także korzystny wpływ telmisartanu na rozwój przewlekłych powikłań w przebiegu cukrzycy. Jak wiadomo w tych procesach kluczową rolę odgrywa proces nieenzymatycznej glikacji białek, czego produktem są tzw. końcowe produkty glikacji (AGE). Mają one swoje receptory – RAGE, których aktywacja nasila produkcję wolnych rodników, stres oksydacyjny i procesy zapalne. Aktywacja PPAR γ przez telmisartan zmniejsza ekspresję receptorów RAGE, a poza tym, hamuje uwalnianie mediatorów zapalenia [15, 16].

W przeciwieństwie do klasycznych tiazolidynodionów, telmisartan jest cząściowym agonistą receptora PPAR γ . Przez to siła jego oddziaływania na ekspresję genów jest znacznie mniejsza, z drugiej zaś strony, inaczej niż klasyczne tiazolidynodiony, nie wywołuje on wzrostu masy ciała, co tłumaczy się blokadą receptora AT1, hamowaniem retencji sodu oraz korzystnym wpływem na metabolizm lipidów [14, 17, 18].

Warto też wspomnieć o agonistycznym działaniu telmisartanu na receptor AT2. Pobudzenie tego receptora powoduje wzrost syntezy tlenku azotu (NO) i działa antymitotycznie [19,20].

Właściwości farmakokinetyczne telmisartanu [21]

1. Wchłanianie

Telmisartan szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Jego średnia wartość biodostępności bezwzględnej wynosi ok. 50%. Stężenie leku w osoczu jest prawie jednakowe niezależnie od tego czy lek przyjęto z pokarmem czy też na czczo, różnica w biodostępności wynosi ok. 6%. W przypadku ciężkiego uszkodzenia wątroby wykazano zwiększenie biodostępności bezwzględnej nawet o 100%.

2. Dystrybucja

Telmisartan wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), głównie z z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Średnia objętość dystrybucji wynosi ok. 500 litrów (460-520 l).

3. Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym (1-0-glukuronid), który nie posiada aktywności farmakologicznej. Cytochrom P-450 nie jest odpowiedzialny za metabolizm telmisartanu. Obserwowano jednak wzrost stężenia digoksyny i warfaryny u stosujących te leki z telmisartanem [22].

4. Eliminacja

Telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej z kałem (>98%), a pozostała część z moczem. Nie wykazano, by telmisartan stosowany w dawkach terapeutycznych ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi > 20 godzin. Okres ten nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby.

Po podaniu I dawki działanie hipotensyjne zaczyna się w ciągu 3 godzin, stopniowo narastając. Hamowanie angiotensyny II trwa 24 godziny. Maksymalne obniżenie ciśnienia występuje po upływie 4-8 tygodni leczenia. W przypadku nagłego odstawienia leku nie występuje zjawisko odbicia, a ciśnienie powraca stopniowo w ciągu kilku dni.

Telmisartan – badania kliniczne

Badania zakończone:

DETAIL – (*Diabetes Expose to Telmisartan and Enalapril*) – porównanie skuteczności telmisartanu z enalapilem. Telmisartan wykazał się taką samą skutecznością jak enalapril w hamowaniu progresji niewydolności nerek u chorych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym [23].

Badania w toku:

ONTARGET – (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial*) – ocena skuteczności w zapobieganiu powikłaniom narządowym, takim jak udar mózgu, nagły zgon sercowy, zawał serca oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca. W badaniu porównuje się terapię telmisartanem vs ramipilem oraz telmisartanem skojarzonym z ramipilem [24, 25].

TRANSCEND – (*Telmisartan Randomized Assessment Study in aCE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease*) – ocena skuteczności telmisartanu u pacjentów, którzy nie tolerują inhibitorów ACE, a jednocześnie są zagrożeni wysokim ryzykiem udaru mózgu lub hospitalizacją z powodu niewydolności serca [24, 25].

PROFESS – (*Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes*) – celem badania jest porównanie telmisartanu vs placebo w prewencji wtórnej udarów mózgu i w tej samej grupie analiza skuteczności klopidogrelu vs preparatu złożonego o przedłużonej formie uwalniania (kwas acetylosalicylowy z dipirydamolem) [26, 27].

mgr farm. **BEATA JOANNA KOCIĘCKA**
aptekaspozhajnowka@interia.pl

Wykaz skrótów:

AT1 receptor – *Angiotensin II receptor* (receptor angiotensynowy typu 1)
RAA – *Renin angiotensin aldosterone system* (układ renina-angiotensyna-aldosteron)
ACE – *Angiotensin converting enzyme* (enzym konwertujący angiotensynę)
NADP – *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego)
VCAM – *Vascular cell adhesion molecule* (cząsteczka adhezji komórkowej naczyń)
ICAM – *Intercellular adhesion molecule* (cząsteczka adhezji międzykomórkowej)
PPAR – *Peroxisome proliferator-activated receptors* (receptory aktywowane przez proliferatory peroksyasomów)
IL6 – *Interleukin-6* (interleukina 6)

MCPI – *Monocyte chemotactic protein-1* (czynnik chemotaktyczny monocytów)
PAI-1 – *Plasminogen activator inhibitor-1* (inhibitor aktywatorów plazminogenu typu 1)
AGE – *Advanced glycation end products* (końcowe produkty glikacji)
RAGE – *Receptor for AGE* (Receptor dla AGE)
DETAIL – (*Diabetes Expose to Telmisartan and Enalapril*)
ONTARGET – (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial*)
TRANSCEND – (*Telmisartan Randomized Assessment Study in aCE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease*)
PROFESS – (*Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes*)

Piśmiennictwo

1. Janiszewski M., Mamcarz A.: Wielopoziomowa blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron – co to oznacza w praktyce. *Kardioprofil*. Wyd. Specjalne 2007; 54-61
2. Szczepańska-Sadowska E.: Fizjologiczne i patofizjologiczne znaczenie receptorów dla angiotensyny. Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyło W.: Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006; 57-73
3. Rajagopalan S., Kurz S., Muszel T., i wsp. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contributions of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97: 1916-1923
4. Ogihara T., Asano T., Ando K., i wsp. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension* 2002; 40: 872-879
5. Folli F., Saad M.J., Velloso M.L., i wsp. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 133-139
6. Narkiewicz K. Patofizjologia układu autonomicznego w cukrzycy W: Narkiewicz K., Pasierski T., Piko-Pietkiewicz W., Strojek K. *Diabetokardiologia*, Wydanie I, *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2004, 107
7. Januszewicz A.: Antagoniści receptora angiotensyny II w praktyce klinicznej, Wydanie I, *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2004, 50
8. Filipiak K., Spławiński J., Opolski G.: Sartany – czy wszystkie takie same?, *Terapia i Leki* 2006; 1: 5–16
9. Kurtz T.W., Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253-2261
10. Rosen E.D., Spiegelman B.M. PPARgamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation and cell growth. *J Biol Chem* 2001; 276: 37731-37734
11. Berger J., Moller D.E. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409-435
12. Picard F., Auwerx J. PPAR(gamma) and glucose homeostasis. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 167-197
13. Walczak R., Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPARgamma in the control of lipid metabolism. *J Lipid Res* 2002; 43: 177-186
14. Benson S.C., Per-shadsingh H.A., Ho C.I., i wsp. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR(gamma)-modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993-1002
15. Yamagishi S., Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2279-2299
16. Nakamura K., Yamagishi S., Nakamura Y., i wsp. Telmisartan inhibits expression of a receptor for advanced glycation end products (RAGE) in angiotensin-

II-exposed endothelial cells and decreases serum levels of soluble RAGE in patients with Essentials hypertension. *Microvascular Research* 2005; 70: 137-141
17. Kurtz T.W., Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253-2261
18. Zanchi A., Chioloro A., Maillard M., i wsp. Effects of the peroxisomal proliferators-activated receptor-gamma agonist pioglitazone on a renal and hormonal responses to salt in healthy man. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1140-1145
19. Kajihara N., Nishida T., Boku N., i wsp. Angiotensin II type 1 Receptor Antagonist Protects Ventricular and Coronary Endothelial Function After 24-hour Heart Preservation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(12): 2211-2217
20. Kuzemczak M.: Antydiabetogenne i wazoprotekcyjne działanie telmisartanu zależne od blokady receptora AT1, *kardiolog.pl* 2007-04-02
21. MICARDIS (telmisartan), www.fda.gov/medwatch, 06-27-2006
22. McClellan K.J., Markham A.: *Telmisartan Drugs* 1998; 56: 1039-44.
23. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P., i wsp. Angiotensin-receptor blockage versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-1961
24. Teo K., Yusuf S., Anderson C., i wsp. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52-61
25. Sleight P. The ONTARGET/TRANSCEND Trial Programme: baseline data. *Acta Diabetol.* 2005;42 Suppl 1: S50-6
26. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00153062> (18.09.2006)
27. <http://www.profess-study.com/com/homepage.jsp> (18.09.2006)

Pytania testowe

(Zaznacz jedną prawidłową odpowiedź)

1. Podwyższone stężenie angiotensyny II:

- a) zaburza metabolizm glukozy
- b) nasila procesy aterosogenezy
- c) obniża aktywność układu współczulnego
- d) poprawne A i B

2. Wskazać fałszywe twierdzenie: sartany zalecane są u chorych na nadciśnienie tętnicze

- a) z nefropatią w przebiegu cukrzycy
- b) z przerostem lewej komory serca
- c) w ciąży
- d) z niewydolnością serca

3. Wyjątkowe właściwości telmisartanu wynikają m.in. z:

- a) obecności pierścienia imidazolowego
- b) podobieństwa w budowie do pioglitazonu
- c) występuje w formie pro-leku
- d) żadne z powyższych odpowiedzi

4. Badanie kliniczne telmisartanu to:

- a) MOSES
- b) ONTARGET
- c) Val-HeFT
- d) ADVANCE

(Odpowiedzi szukaj w numerze)