

Angiotensiini retseptorblokaator telmisartaan – kirjanduse ülevaade ja kasutamiskogemus arteriaalse hüpertooniaga haigetel

Igor Pšenitšnikov, Tatjana Šipilova – Eesti Kardioloogia Instituut

telmisartaan, arteriaalne hüpertensioon

Telmisartaan on arteriaalse hüpertensiooni raviks mõeldud tõhus preparaat, mis kuulub angiotensiini retseptorblokaatorite klassi ja on selektiivne AT₁ retseptorite suhtes. Aeglase algusega pikaajaline antihüpertensiivne toime võimaldab preparaati manustada üks kord ööpäevas. Telmisartaan parandab endoteeli talitlust, tal on antioksidantne, antiaterogeenne, trombooside teket ärahoidev ja nefroprotektiivne toime. Telmisartaan on väga hästi talutav preparaat, mis ei kutsu ööpäeva jooksul esile märkimisväärseid arteriaalse rõhu kõikumisi.

Kokku 46 arteriaalse hüpertensiooniga haigel uuriti telmisartaani mõju arteriaalsele vererõhule nii monoterapiaplane kui ka kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Keskmine ööpäevane annus oli 59 ± 20,2 mg. Vererõhku mõõdeti kõigil haigetel arsti kabinetis ja ambulatoorselt enne ravi algust ning telmisartaani kuuri 28. päeval. Hea, väga hea või rahuldav antihüpertensiivne toime saavutati 80% haigetest, kusjuures telmisartaani talutavus hinnati väga heaks.

Arteriaalne hüpertensioon (AH) on kardioloogide ja perearstide praktikas enim levinud patoloogia. Eesti Kardioloogia Instituudi profülaktika ja kliinilise kardioloogia osakonna poolt CINDI programmi raames aastatel 1999–2003 Tallinna elanike seas juhusliku valimi põhjal tehtud uuringu andmetel registreeriti 723 tööealisest osalenust AH 26,3%-l. Ehhokardiograafia andmetel esines 53,7% hüpertoonikutest vasaku vatsakese hüpertroofia. Kuni 50aastaste ja vanemate elanike hulgas olid need näitajad vastavalt 39,4% ja 58,6%. Seejuures ainult 9% AH-haigetest sai adekvaatset antihüpertensiivset ravi (1). AH-haigete ravi puhul on oluline eesmärk takistada lõppelundite kahjustust, vähendada haigestumist südame-veresoonkonna haigustesse ja lõppkokkuvõttes vähendada suremust.

Kuni viimase ajani on AH-haigete ravis kasutatud erinevaid ravimpreparaatide rühmi. Esmavaliku preparaatideks peeti diureetikume, α- ja β-blokaatoreid, kaltsiumiantagoniste ja angiotensiinkonverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid. Neid ravimirühmi kasutati AH ravis nii monoterapiaplane kui ka kombineerituna. 1999. aastal võtsid WHO ja Arteriaalse Hüpertensiooni Rah-

vusvaheline Ühing AH esmavaliku ravimite hulka suhteliselt uue antihüpertensiivsete preparaatide klassi – angiotensiini retseptorblokaatorid (2).

AT₁ angiotensiinireseptorite blokaatorid (ARB)

Selle klassi preparaatide toime avaldub sarnaselt AKE inhibiitoritega reniin-angiotensiinaldosteron-süsteemi (RAAS) kaudu. Erinevalt AKE inhibiitoritest, mis blokeerivad AT I muundumise aktiivseks AT II-ks, seovad AT II antagonistid valikuliselt AT II retseptoreid. Just AT II retseptorite kaudu avalduvad AT II vererõhku tõstev toime ja teised soovimatud toimed südame-veresoonkonnale. ARBdel on seejuures AKE inhibiitorite ees hulk eeliseid. Viimased mõjutavad vaid üht mitmest AT II tekkeahelast, samas toimivad ARBd kui AT II antagonistid sellest sõltumata, kuidas AT II tekkis. ARBd ei mõjuta erinevalt AKE inhibiitoritest teisi neurohumoraalseid süsteeme. Neil esineb harva selliseid AKE inhibiitoritele omaseid kõrvaltoimeid nagu kuiv kõha või angioneurootilised tursed. ARBde paremat taluvust võrreldes AKE inhibiitoritega seletatakse nende toime suurema selektiivsuse ja spetsiifilisusega RAASi süsteemi (3).

Klassifikatsioon. Kliinilises praktikas kasutatakse mittepeptiidse päritoluga AT₁ retseptorite selektiivseid ARBs. Mõned ARBd on oma olemuselt kohe farmakoloogiliselt aktiivsed, teised muutuvad aktiivseks alles pärast mitmeid metaboolseid muutusi maksas (*prodrugs*). Mõned ARBd (või nende aktiivsed metaboliidid) on AT II konkureerivad antagonistid (ületavad toimelt AT₁ retseptorite blokaatorid). Suures koguses AT II tõrjub nad AT₁ retseptoritelt välja. Teised tegutsevad kui mittekonkureerivad ehk mitte kõrvaldatavad ARBd. AT II hulgast sõltumata ei saa neid seosest AT₁ retseptoritelt välja tõrjuda (või pigem tõrjutakse preparaat välja väga aeglaselt) (4). ARBde eliminatsioonimehhanismid organismist on teatud määral erinevad. Peamine eliminatsioonitee mõne ARB jaoks on metabolism maksas ja metaboliitide väljutamine neerude kaudu, teisi ARBsid väljutatakse sellisel teel vähesel hulgal.

ARBde farmakoloogilised omadused.

ARBd vähendavad AT II poolt esile kutsutud arterite vasokonstriksiooni ning vähendavad selliste vasokonstriktiiivsete ja antiidiureetiliste ainete nagu aldosteroon, vasopressiin ja noradrenaliin sekretsiooni. Pikaajalisel tarvitamisel vähendavad ARBd kardiomiotsüütide ja sooneseina silelihasrakkude, samuti fibroblastide ja mesangiumirakkude proliferatsiooni. Seega avaldavad nad vastupidist mõju AH poolt esile kutsutavatele kardiovaskulaarsüsteemi muutustele. AT II antagonistide toime avaldub AT₁ retseptorite blokeerimisena, samuti AT₂, AT₃, AT₄ ja AT_x retseptorite stimuleerimisena AT II ülejäägi tõttu. Viimane protsess kutsub esile täiendava vasodilatatsiooni ning natriureesi. Tal on ka antiproliferatiivne toime. Lisaks kutsub AT₂ ja AT_x retseptorite kaudne stimuleerimine esile B₂-bradükiniini retseptorite aktiveerumise ja lämmastikoksiidi ning prostaglandiinide tekkimise. Nende protsesside kaudu avalduvad ARBde endoteliaalset funktsiooni parandav, antioksidantne, antiaterogeenne ja tromboosivastane toime (3).

ARBde muudest toimetest tuleb nimetada nende nefroprotektiivset mõju nii AH-haigetel

kui ka diabeetiliste ja teiste nefropaatiate korral. Nefroproteksioon saavutatakse päsmakestesisese rõhu langusega, neerude plasmavahetuse efektiivsuse tõusuga ja päsmakeste interstiitsiumi proliferatsiooni pärssimisega. Võrrelduna AKE inhibiitoritega on nende nefroprotektiivne toime tugevamalt väljendunud (5).

Muudest ARBde kardio- ja vasoprotektiivsetest toimetest on suur tähtsus nende võimel suruda alla neointiimide tekkimist pärast veresoone vigastust, mis väldib restenoosi arenemist angioplastika järel. VAL-PRESTi uuringus alandas ARBde kasutamine restenooside sagedust rohkem kui kaks korda (6). Blokeerides tromboksaan A₂ retseptoreid trombotsüütide membraanidel ja veresoonte silelihasrakkudel, pidurdavad ARBd trombotsüütide aktiveerumist ja endoteelist sõltuvat vasokonstriksiooni (7).

ARBde näidustuseks on AH. Peale AH kasutatakse ARBd vasaku vatsakese süstoolse ja diasstoolse düsfunktsiooniga südamepuudulikkuse ravis ja nefropaatia profülaktikaks (eriti diabeetilise nefropaatia korral). Näidustusteks võib samuti olla restenooside profülaktika koronaarse angioplastika järel või profülaktika isikutel, kellel on suur risk haigestuda ateroskleroosigeneesiga südame-veresoonkonnahaigustesse.

Telmisartaan (Pritor - GlaxoSmithKline, Micardis - Boehringer Ingelheim) on bensimidsooli nebifeniilderivaat. Telmisartaan on kõrge selektiivsusega AT₁ ARB (selektiivsusnäitaja on 10 000 : 1). Telmisartaani afiinsus AT₁ retseptoriga on 6 korda suurem kui losartaanil. Telmisartaan seondub pöördumatult AT₁ retseptoritega (on AT II pöördumatu antagonist). Manustamisel saavutab tema plasmakontsentratsioon maksimumi 0,5–1 tunni jooksul. Telmisartaani biosaadavus on 40–50%, mis on suurem kui teistel ARBdel. Toit ei avalda biosaadavusele olulist mõju. Telmisartaan on ARBde seas tuntud väga suure lipofiilsuse poolest, mis tagab tema imbumise kudedesse ning võimaldab pärssida ringleva RAASi aktiivsust ja ka kohalike kudede RAASi. Telmisartaani poolväärtusaeg on palju pikem kui teistel ARBdel (v.a. tasoartaan) ja jääb vahemikku 16–24 tundi.

Telmisartaanil on ülimalt pikk antihüpertensiivne toime, 36–48 tundi. Telmisartaani manustamine ei põhjusta vererõhu järsku langust, tema suhe T : P on 80–100% (T : P – *trough* : *peak ratio*, s.o vähima ööpäevase vererõhu langus preparaadi jääkkontsentratsiooni juures jagatuna maksimaalse vererõhu langusega preparaadi maksimaalse toime ajal). Telmisartaan ei allu oluliselt biotransformatsioonile, tal ei ole aktiivseid metaboliite. Üle 99% telmisartaanist elimineeritakse maksas ning viiakse kiiresti sapi ja väljaheidetega ilma olulise soole-maksa retsirkulatsioonita välja.

Antihüpertensiivne efektiivsus ja ravimitaluvus. Platseebokontrollitud kliinilised uuringud on näidanud telmisartaani võimet langetada arteriaalset vererõhku samaväärselt teiste esmavaliku ravimitega. Pärast 12nädalast ravi alan-dasid telmisartaan ja amlodipiin võrreldavates annustes vererõhku vastavalt 13,1/7,1 ja 14,0/7,1 mm Hg (8); telmisartaan ja atenoolool pärast 26nädalast ravi vastavalt 20,9/14,4 ja 16,7/13,3 mm Hg (9). Telmisartaan annustes 40–80–120–160 mg ja enalapriil 20 mg alandasid vererõhku vastavalt 10,0–11,9/8,6–9,7 ja 8,2/7,2 mm Hg (10). Telmisartaani ja lisinopriili võrreldes alanes vererõhk vastavalt 23,8/16,6 ja 19,9/15,5 mm Hg (11). Telmisartaaniga esi-nes kõrvaltoimeid vähem kui AKE inhibiitorite enalapriili ja lisinopriili korral. Tulemused olid võrreldavad β -blokaatori atenoolooliga ja kaltsiumiantagonist amlodipiiniga (8–11). Y. Lacourciere andmetel (8) esines pärast 4nädalast lisinopriili ja telmisartaani manustamist retsidiveeruvat kuiva kõha vastavalt 60% ja 16%; $p = 0,0001$.

Vererõhu ööpäevase ambultoorse monitooringu andmetel alanes süstoolne vererõhk telmisartaani kasutamisel sõltuvalt annusest ja ravi pikkusest keskmiselt 12,2–18,5 mm Hg, keskmine diastoolne vererõhk langes 8,2–11,2 mm Hg (8, 12, 13).

Telmisartaani antihüpertensiivne mõju ilmneb pärast esimest ravinädalat ja kasvab järgmise 11 nädala jooksul. Koondandmete järgi oli keskmine vererõhu langus pärast 12nädalast telmisartaani monoterapiat annuses 80 mg/ööpäevas 13,7/

8,1 mm Hg (3). AH puhul soovitatakse alustada ravi-kuuri 40 mg telmisartaaniga, vajaduse korral suurendatakse annust 80 mg-ni. Edasine annuse suurenda-mine ei anna paremat antihüpertensiivset efekti (14).

Telmisartaani ja AH kombineeritud ravi. On tõestatud telmisartaani kombi-natsioonide antihüpertensiivne efektiivsus tiasiid-diureetikumidega ja kaltsiumiantagonistidega. Suure reniinisaldusega AH-vormide ravi korral võib kasulikuks osutada telmisartaani kombinatsioon AKE inhibiitoritega. Kroonilise neeru-haigusega haigetel võib selline kombinatsioon anda suurema nefroprotektiivse efekti, südamepuudulikkuse korral võib saavutada tsentraalse hemodünaamika näitajate paranemise. Eraldi tuleb rääkida telmisartaani koosmõjust β -blokaatoritega. AH ja südame isheemiatõve koosesinemisel on sel-line kombinatsioon lausa ebaratsionaalne (toime sama RAASI erinevatele tasemetele nõrgendab AT₂ ja AT_x retseptoritega seotud farmakoloogilist efekti). β -blokaatori lisamine AT II antagonistile kroonilise südamepuudulikkuse korral suurendab suremust (ELITE II uuring 2000. a) või vähendab ARBde soodsat mõju surma riskile (VAL-HeFT uuring 2000. a). Telmisartaani kasutamisel koos NSAIDidega võib väheneda ARB toime (3).

Telmisartaan ja metaboolne sündroom. Andmeid telmisartaani kasutamise võima-luste kohta metaboolse sündroomi ravikomplek-sis esitleti Euroopa kardioloogide XXVI kongressil 2004. a. Tänu telmisartaani unikaalsele struktuu-rile on ta ainuke AT₁ retseptorite blokaatoritest, mis avaldab positiivset toimet süsivesikute ja lipiidide ainevahetusele. Telmisartaani toimel väheneb insu-liiniresistentsus ja langeb triglüteriidide tase veres. Seega võib metaboolse sündroomiga südame-veresoonkonna haigetel telmisartaan vähendada komplikatsioonide teket nii RAASI toimides ja arte-riaalset vererõhku alandades kui ka glükoosi ja lipiidide metabolismi mõjutades (15).

Prognosis. Kestva telmisartaanravi mõju AH kulule ja lõppele ei ole välja selgitatud. Eksperimentaalsete uuringute tulemused tõestavad, et telmisartaani manustamine võib AH korral ära

hoida insuldi tekke. Südame isheemiatõve korral võib telmisartaanravi vähendada müokardi haaratust areneva infarkti korral, vähendada fataalsete rütmihäirete ohtu ja südamepuudulikkuse arengut. Suhkurdiabeedi korral aeglustab telmisartaan diabeetilise nefropaatia arengut. Praegu korraldatakse mitmeid randomiseeritud kontrollitud uuringuid telmisartaani kasutamise kohta. Uuringus DETAIL (16) (ennustatav uuringu lõpp 2004. a) võrreldakse pikaajalise ravi käigus telmisartaani ja enalapriili mõju tüsistuste tekkimisele ning haiguse progresseerumisele AH ja II tüüpi diabeediga ning diabeetilise nefropaatiaga haigetel. PROTECTIONi (17) uuringus hinnatakse telmisartaani elundiprotektiivset mõju haigetel, kellel on suur risk haigestuda südame-veresoonkonnahaigustesse. TRANSCENDi ja ONTARGETi (18) uuringutes vaadeldakse telmisartaani, ramiipriili ja telmisartaani-ramiipriili kombinatsiooni ravivastust haigetel, kellel on suur risk haigestuda ja surra südame-veresoonkonnahaigustesse (ennustatav lõpp 2007. a).

AH-haigete ravikogemused telmisartaaniga Tallinnas

Telmisartaani antihüpertensiivse toime tõhusust ja ravimitaluvust uuriti Eesti Kardioloogia Instituudi kliinilise kardioloogia osakonnas 2003.–2004. aastal. Meie töö ei ole platseebokontrollitud kliinilis-farmakoloogiline uuring: me püüdsime üldistada isiklikku kogemust AH ravimisel telmisartaaniga.

Materjal ja meetodid

Uuringust võttis osa 46 patsienti: 16 haiget kerge, 22 haiget keskmise raskusega ja 8 haiget raske AHga. Patsientide keskmine vanus oli $53,0 \pm 11,0$ a; mehi oli 26, naisi 20. Monoteraapiana sai telmisartaani 40 mg 17 haiget (T 40), 80 mg 13 haiget (T 80). 16 haigele manustati telmisartaani annuses 80 mg koos diureetikumidega (hüdroklorotiasiid 12,5 mg või indapamiid 2,5 mg) või kaltsiumikanaliblokaatoritega (latsidipiin 4 mg) või AKE inhibiitoritega (enalapriil 20 mg, lisinopriil 20 mg) (T 80+). Keskmine ööpäevane telmisartaani annus oli $59,0 \pm 20,2$ mg.

Tabel 1. Arteriaalse vererõhu keskmised väärtused enne telmisartaanravi (I) ja selle ajal (II) ambulatoorsel monitooringul (keskmine \pm standardhälve)

	SVR	DVR	PR	KVR	SKS
Keskmine 24 tunni vererõhk	I 146,3 \pm 17,6* II 135,8 \pm 15,4	86,5 \pm 12,4* 79,9 \pm 11,5	60,5 \pm 11,3* 55,9 \pm 8,5	106,1 \pm 13,5* 98,3 \pm 12,5	74,2 \pm 10,3 72,2 \pm 9,1
Maksimaalne 24 tunni vererõhk	I 189,9 \pm 18,3* II 176,7 \pm 22,6	117,7 \pm 15,1 111,1 \pm 17,0	88,6 \pm 14,9* 82,7 \pm 11,5	138,1 \pm 13,3* 129,2 \pm 18,0	103,9 \pm 17,5 107,6 \pm 25,1
Minimaalne 24 tunni vererõhk	I 110,7 \pm 19,6 II 106,8 \pm 14,4	59,5 \pm 13,5 56,6 \pm 10,2	39,9 \pm 8,2 37,1 \pm 6,8	77,6 \pm 15,6 72,3 \pm 11,7	57,4 \pm 8,2 55,8 \pm 8,5
Standardhälve	I 18,2 \pm 4,5* II 15,7 \pm 3,9	13,0 \pm 2,9* 11,7 \pm 3,0	11,0 \pm 2,9 10,1 \pm 1,0	14,1 \pm 3,4 12,4 \pm 3,3	10,7 \pm 3,9 10,7 \pm 3,7
Diurnaalne indeks (DI %)	I 9,5 \pm 9,1 II 8,4 \pm 7,4	12,0 \pm 10,3 11,5 \pm 7,1		10,9 \pm 9,6 10,1 \pm 7,2	
Vererõhu väärtused, mis ületavad normi (%)	I 68,1 \pm 22,1* II 47,1 \pm 28,1	44,4 \pm 29,0* 29,3 \pm 25,9	54,8 \pm 26,8* 36,7 \pm 28,4		
Rõhu koormus (mm Hg x h)	I 403,6 \pm 339,7* II 236,2 \pm 267,2	155,0 \pm 183,3 89,5 \pm 142,1	219,0 \pm 229,2 123,7 \pm 177,3*		

* p<0,05; SVR – süstoolne vererõhk, DVR – diastoolne vererõhk, PR – pulsirõhk, KVR – keskmine vererõhk, SKS – südame kontraktsioonisagedus.

Kõigil haigetel mõõdeti arsti kabinetis vererõhku istuvas asendis elavhõbe-sfügmomanomeetriga Korotkovi järgi pärast 10minutist puhkust. Mõõtmised teostati enne ravi määramist ja neljandal telmisartaani ravinädalal. Ambulatoorne vererõhu 24tunnine monitooring teostati enne ravi ja ravi foonil registraatoriga ABPM-04 (Medi-tech, Ungari). Analüüsiti järgmisi näitajaid:

- keskmisi, maksimaalseid ja minimaalseid süstoolse vererõhu (SVR) ja diastoolse vererõhu (DVR) ning pulsirõhu (PR) väärtusi ööpäeva jooksul. Analüüsiti keskmise vererõhu (KVR) väärtusi, mida väljendatakse valemiga $DVR + 1/3 (SVR - DVR)$ ja südamekontraktsioonide sagedust (SKS);
- vererõhu näitajate ja SKSi standardhälvete keskmisi väärtusi (SD);
- diurnaalsed indeksid (DI) – näitab protsentides öise arteriaalse rõhu langust valemiga (keskmine päevane vererõhk – keskmine vererõhk) / keskmine päevane vererõhk $\times 100$;
- PTE – tunnikeskiste vererõhuväärtuste protsenti, mis ületavad normi ($<140/90$ mm Hg päeval ja $<120/80$ mm Hg öösel);
- rõhu koormust (*load*) – on piiritletud alaga, mis jääb tunnikeskiste vererõhuväärtuste kõvera alla ja mis ületab normi (mm Hg x h)

Statistilisel töötlemisel kasutati standardseid meetodeid, leiti keskmisi väärtusi ja standardhälbeid ($M \pm SD$). Erinevuse usaldatavust hinnati Student'i t-kriteeriumi abil.

Uuringu tulemused

Ravi tulemusena arteriaalse hüpertensiooni raskusastet arvestamata langes kabinetis mõõdetud SVR keskmiselt 13,2 mm Hg ($156,4 \pm 18,7$ kuni $143,2 \pm 16,3$; $p < 0,05$). DVR langes keskmiselt 8,0 mm Hg ($90,0 \pm 14,0$ kuni $82,0 \pm 12,6$; $p < 0,05$). SKS enne ravi algust ja ravi ajal usaldusväärselt ei muutunud, vastavalt $75,4 \pm 10,0$ ja $73,8 \pm 10,1$ lööki/min.

Ambulatoorse monitooringu andmetel vähenesid kõik ööpäevased keskmised vererõhunäitajad, samuti maksimaalne SVR, PR ja KVR (vt tabel 1). Maksimaalsel DVRil oli samuti oluline langusten-

Tabel 2. Ööpäevase telmisartaani annuse ja kombineeritud ravi mõju arteriaalse vererõhu ambulatoorse monitooringu näitajatele

	T 40 mg	T 80 mg	T 80 mg +
Keskmine 24 tunni vererõhk			
SVR	I 136,5 ± 8,0 II 133,6 ± 11,3	148,5 ± 14,9 137,5 ± 14,8	155,6 ± 20,6 137,7 ± 19,4
DVR	I 81,4 ± 8,5 II 77,5 ± 8,7	88,8 ± 10,5 81,8 ± 9,2	89,3 ± 15,6 80,8 ± 14,3
KVR	I 99,8 ± 8,0 II 96,7 ± 9,4	108,8 ± 10,7 100,6 ± 10,5	111,5 ± 16,4 99,7 ± 15,5
Tõusnud vererõhk (PTE) (%)			
SVR	I 55,4 ± 15,7 II 43,7 ± 24,4	72,7 ± 24,6 52,3 ± 30,9	80,0 ± 19,7 48,2 ± 30,1
DVR	I 33,7 ± 20,7 II 25,5 ± 23,5	58,3 ± 28,9 33,0 ± 25,7	49,8 ± 33,0 29,6 ± 27,9
KVR	I 42,5 ± 18,7 II 33,1 ± 24,6	67,8 ± 23,3 46,2 ± 33,3	61,3 ± 31,1 37,4 ± 30,7
Rõhu koormus			
SVR	I 227,9 ± 101,9 II 198,0 ± 177,6	416,8 ± 256,2 232,2 ± 238,8	574,1 ± 432,3 272,7 ± 355,3
DVR	I 91,5 ± 90,7 II 69,5 ± 93,8	163,7 ± 108,8 88,2 ± 84,7	215,1 ± 252,2 114,5 ± 200,8
KVR	I 122,1 ± 89,5	243,7 ± 160,5	300,1 ± 282,1

SVR – süstoolne vererõhk, DVR – diastoolne vererõhk, KVR – keskmine vererõhk.

dents. Usaldatavalt vähenesid keskmised PTE näitajad ja rõhu koormus SVR ja KVR osas (samasuunalist usaldusväärset tendentsi fikseeriti ka DVR osas). Vähenesid SD, SVR ja DVR keskmised väärtused ning ööpäevased vererõhukõikumised. Seejuures keskmised minimaalse vererõhu ja SKS näitajad oluliselt ei muutunud, ööpäevase maksimaalse SKS keskmised näitajad suurenesid veidi, ööpäevase SKSi minimaalsed keskmised näitajad aga vähenesid veidi. See viitab kaudselt sümpaatilise närvisüsteemi mõju vähenemisele.

Ambulatoorse monitooringu andmed haigete kohta, kes said telmisartaani 40 mg, 80 mg ööpäevas ja 80 mg ööpäevase kombineerituna teiste antihüpertensiivsete ravimitega, on toodud tabelis 2. Haigetel, keda raviti telmisartaaniga annustes 40 mg, 80 mg ja 80 mg kombineerituna, langes SVR ööpäe-

vas keskmiselt vastavalt 2,88 mm Hg; 11,0 mm Hg ja 17,98 mm Hg. DVR langes ööpäevas keskmiselt vastavalt 3,88 mm Hg; 7,0 mm Hg ja 8,45 mm Hg ning KVR ööpäevas keskmiselt vastavalt 3,12 mm Hg; 8,25 mm Hg ja 11,79 mm Hg. Samadel haigetel langes PTE SVR osas vastavalt 11,65%; 20,37% ja 31,79%, DVR osas vastavalt 8,23%; 25,38% ja 20,24% ning KARi osas vastavalt 9,41%; 21,63% ja 23,95%. Rõhu koormus (*load*) samadel haigetel langes SVR osas vastavalt 13,14%; 44,29% ja 52,5% ning DVR osas vastavalt 23,55%; 46,43% ja 46,78% ning KVR osas vastavalt 18,74%; 50,46% ja 48,9%.

40 mg telmisartaani ööpäevas saanud haigetel hinnati toime heaks või väga heaks 24%, rahuldavaks 29% ja mitterahuldavaks 47%; ööpäevases annuses 80 mg heaks või väga heaks 58%, rahuldavaks 25% ja mitterahuldavaks 17% haigetel; ööpäevases annuses 80 mg kombineerituna teise ravimiga heaks või väga heaks 87,5% ja rahuldavaks 12,5% haigetest. Viidates peavalule, katkestas ravi vaid üks patsient.

Tehes järeldusi lähtuvalt vererõhu ambulatoorse monitooringu tulemustest, võib telmisartaani annuses 40 mg soovitada ravi alustamiseks. Kui puudub piisav antihüpertensiivne toime, suurendada annust 80 mg-ni ööpäevas ja vajaduse korral kombineerida telmisartaani teiste preparaatidega.

Meie uuring kinnitas telmisartaani tugevat antihüpertensiivset toimet ja väga head talutavust arteriaalse hüpertensiooniga haigete ravimisel.

Meie uuring kinnitas telmisartaani tugevat antihüpertensiivset toimet ja väga head talutavust arteriaalse hüpertensiooniga haigete ravimisel.

Kirjandus

1. Volož O, Abina J, Solodkaja E. Tallinlaste vererõhk: 15 aasta trendid. Vererõhk 2002;1: 8–13.
2. World Health Organization, International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. J Hyperten 1999;17:151–83.
3. Sidorenko BA, Preobrazhensky DV. Angiotensin II type 1 receptor blockers. The monograph; Moscow; 2001.
4. Fierens FL, Vanderheyden PM, De Backer JP, Vauquelin G. Insurmountable angiotensin AT1 receptor antagonists: the role of tight antagonist binding. Eur J Pharmacol 1999; 372(2):199–206.
5. Sica DA, Hollenberg NK. The renal profile of eprosartan (review). Pharmacotherapy 1999;19(4 Pt 2): 86S–94S.
6. Peters S, Gotting B, Trummel M, Rust H, Brattstrom A. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the VAL-PREST trial. J Invasive Cardiol 2001;13(2):93–7.
7. Schiffrin EL. Endothelin: role in experimental hypertension (review). J Cardiovasc Pharmacol 2000;35(4 Suppl 2): S33–35.
8. Lacourciere Y, Lenis J, Orchard R, et al. A comparison of the efficacy and duration of action of the angiotensin II receptor blocker telmisartan to amlodipin. Blood Press Monit 1998;3:295–302.
9. Freytag F, Schelling A, Meinicke T, Deichsel G. Comparison of 26-week efficacy and tolerability of telmisartan and atenolol, in combination with hydrochlorothiazide as required, in the treatment of mild to moderate hypertension: a randomised, multicenter study. Clin Ther 2001;23(1):108–23.
10. Smith DHG, Neutel JM, Morgenstern P. Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension. Adv Ther 1998;15(4):229–40.
11. Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, Papademitriou V, Guthrie G. Comparison of telmisartan with lisinopril in patient with mild-to-moderate hypertension. Am J Ther 1999;6:161–6.
12. Littlejohn T, Mroczek W, Marbury T, VanderMaelen CP, Dubiel RF. A prospective, randomized, open-label trial comparing telmisartan 80 mg with valsartan 80 mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. Can J Cardiol 2000; 6(9):1123–32.
13. Mallion M, Siche JP, Lacourciere Y, and the Telmisartan Blood Pressure Monitoring Group. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. J Hum Hypertens 1999;13: 657–64.
14. Neutel JM, Smith DH. Dose response and antihypertensive efficacy of the angiotensin AT1 receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. Adv Ther 1998;15(4):206–17.
15. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR α -modulating activity. Hypertension 2004;43:993–1002.
16. Rippin J, Bain SC, Barmett AH; DETAIL study. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. J Diabetes Complications 2002; 16(3):195–200.
17. Weber M. The telmisartan programme of research to show telmisartan end-organ protection (PROTECTION) programme. J Hypertens 2003; 21(Suppl 6): S37–46.
18. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. Am J Cardiol 2002;89 (Suppl):18A–26A.

Summary

The angiotensin receptor blocker telmisartan: an overview of literature and treatment of arterial hypertension in clinical practice

Telmisartan is a highly efficient antihypertensive drug which belongs to the group of angiotensin type II blockers with high selectivity to AT₁ receptors. Having a slow onset of action and a long-term antihypertensive effect, telmisartan can be prescribed for use once a day. The preparation causes no noticeable fluctuations in blood pressure. Telmisartan reduces endothelial function, has antioxidative, antiatherogenic and antithrombotic, as well as nephroprotective effects. The preparation is well tolerated and rarely causes side effects.

Forty-six patients with arterial hypertension underwent office and 24-hour ambulatory blood pressure measurements before treatment and after four-week treatment with telmisartan; average dosage

was 59 ± 20.2 mg. Good, very good and satisfactory antihypertensive effects were observed in 80% of the patients. According to the data of office blood pressure measurements, mean systolic blood pressure and diastolic blood pressure decreased significantly: 13.2 mm Hg and 8.0 mm Hg, respectively. According to the data of ambulatory blood pressure measurements, systolic blood pressure and diastolic blood pressure decreased on average by 10.5 mm Hg and 6.4 mm Hg, respectively. Telmisartan tolerance was considered very good: only one patient had a side effect (headache).

Igor Pšenišnikov
tel 6 207 248
faks 6 207 251

Kommentaar

Rein Kolk – TÜ Kliinikumi kardioloogiakliinik

Dr I. Pšenišnikov ja dr T. Šipilova annavad oma artiklis „Angiotensiini retseptorblokaator telmisartaan: kirjanduse ülevaade ja kasutamiskogemus arteriaalse hüpertooniaga haigetel“ ülevaate ühe Eestis seni alakasutatud ravimirühma – angiotensiini retseptorblokaatorite (ARB) – kohta. Lisaks esitavad autorid oma kogemuse selle ravimirühma ühe uuema esindaja – telmisartaani – kasutamise kohta arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. ARBd on võrdväärselt efektiivsed teiste anti-hüpertensiivsete ravimitega (diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, angiotensiinkonverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, kaltsiumantagonistid), kuid üldjuhul on neil oluliselt vähem kõrvaltoimeid ja seetõttu on nad paremini talutavad. Võrreldes AKE inhibiitoritega on ARBd spetsiifilisemad, selektiivsemad ja efektiivsemad reniin-angiotensiin-aldosteron süsteemi blokaatorid. ARBd on näidustatud eelkõige nendel kõrgenenud arteriaalse vererõ-

huga patsientidel, kellel AKE inhibiitoreid kõrvaltoimete tõttu kasutada ei saa. AKE inhibiitoritega võib ARB raviefekti suurendamiseks kombineerida diureetikume jt antihüpertensiivseid preparaate. ARBd ei mõjuta südamesagedust ja nende toime ei sõltu patsiendi vanusest, soost ega rassist. ARBde toime intensiivsus sõltub annusest ja erinevalt AKE inhibiitoritest ei põhjusta nad nn esimese doosi hüpotooniat. ARBd on esimese valiku preparaatideks 2. tüüpi diabeedi ja nefropaatia korral. Huvipakkuvad on andmed telmisartaani positiivsest toimest süsivesikute ja lipiidide ainevahetusesse: see võimaldab seda preparaati kasutada metaboolse sündroomi ravikompleksis (1). Lähiaastatel on lõppemas mitmed mastaapsed ravimiuuringud, mis võivad laiendada ARBde kasutusnäidustusi teistesse AKE inhibiitorravi valdkondadesse. Lõpetuseks jääb vaid loota, et ARBd saavutavad lähitulevikus väärilise koha meie ravimikasutuses.

Kirjandus

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.

rein.kolk@kliinikum.ee