

# Клиничен профил на Teveten® (Eprosartan mesylate)

Проф. Светла Торбова

Клиника по кардиоревматология, НМТБ "Цар Борис III" - София

## Резюме

Teveten® е единственият синтетичен АТ<sub>1</sub>-рецепторен блокер, който принадлежи към non-biphenyl, non-tetrazol'овия клас. Свързването на Teveten® с ангиотензин II-рецепторите е обратимо, което позволява в случай на внезапен спад на артериалното налягане да се включи нормалната авторегулация и да се възстанови равновесието на системата. Teveten® действа по два механизма, повлиявайки както ренин-ангиотензиновата, така и симпатиковата нервна система.

Медикаментът има елиминационно време на полуживот от 5 до 9 часа и продължителност на антихипертензивния ефект до 24 часа. Антихипертензивната ефикасност на Teveten® е проучена в редица големи, плацебо-контролирани проучвания, които показват статистически значима антихипертензивна активност при пациенти с лека, умерена и тежка хипертония. При лекостепенна хипертония ефикасността е сравнима с тази на "златния стандарт" - Enalapril, а при умерени и тежкостепенни хипертонии Teveten® показва по-висока ефикасност.

Честотата на нежеланите странични ефекти е сравнима с тази на плацебо.

Teveten® не повлиява значимо цитохром Р-450 ензимите, което определя и ниския потенциал за лекарствени взаимодействия. Антихипертензивната ефикасност е еднаква в различни възрастови групи.

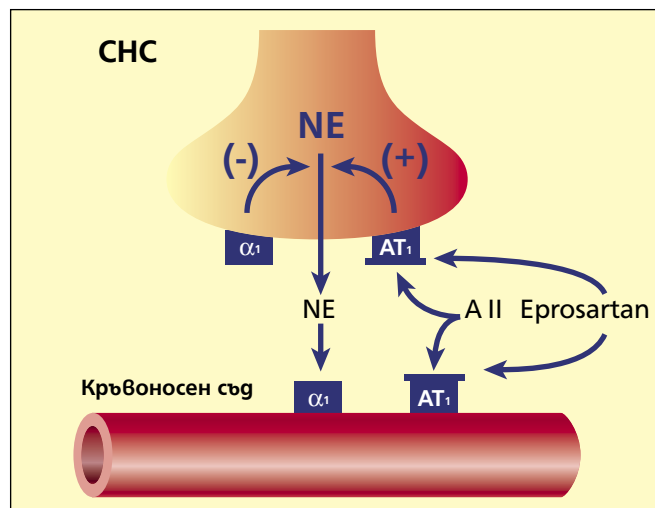
Еднократният прием дневно, без необходимост от първоначална промяна в дозировката при възрастни хора или пациенти с лека до умерена степен на бъбречна недостатъчност, прави Teveten® удобен за приложение и осигурява висок комплайанс на лечението и изключително добро качество на живот за пациентите.

След въвеждането на първия ангиотензин II (А II)-рецепторен блокер - лосартан, в клиничната практика в началото на деветдесетте години, последва въвеждането на още 5 медикамента от новата група на сартаните. Teveten® е най-новият А II-рецепторен блокер, регистриран в Америка. В България Teveten®, таблетки 600 mg, е регистриран в края на 2001 г. и е въведен в клиничната практика от началото на 2002 г. За разлика от другите А II-рецепторни блокери, които са biphenyl tetrazol'ови производни, Teveten® има различна химическа структура. Teveten® е компетитивен ангиотензин II тип 1 (АТ<sub>1</sub>)-рецепторен блокер. С блокирането на АТ<sub>1</sub>-рецепторите той противодейства на ангиотензин II-медираната вазоконстрикция и алдостерон-медираната натриево-водна ретенция - основни

патофизиологични механизми на артериалната хипертония и сърдечната недостатъчност. Teveten® е единственият ангиотензин рецепторен блокер, който притежава допълнителен антихипертензивен механизъм, повлиявайки симпатиковата нервна система (СНС). В терапевтични дози Teveten® блокира пресинаптичните рецептори на норадренергичните неврони в СНС, блокира освобождаването на норадреналин от пресинаптичните гена и по този механизъм редуцира вазоконстрикцията и периферното съдово съпротивление (фиг. 1).

Блокирането на пресинаптичните и постсинаптичните ангиотензинови рецептори, които участват в повишената периферна симпатикова активност при артериалната хипертония (АХ), води до значително понижаване на систолното артериално налягане (АН). Изразеното понижаване на систолното АН се посочва като важно терапевтично предимство на Teveten®.

Експериментално е проучена мощта на различни АТ<sub>1</sub>-рецепторни блокери in vivo за инхибиция на пресинаптичните АТ<sub>1</sub>-рецептори. При повечето АТ<sub>1</sub>-рецепторни блокери дозата, необходимата за симпатикова инхибиция, е по-висока от дозата, необходимата за инхибиция на директния пресорен ефект на А II. За Teveten® обаче дозата за инхибиция на симпатиковата активност е в същите граници, в които е необходима за постсинаптичната блокада. Доказателство за това е ниското съотношение между



Фиг. 1. Двоен механизъм на действие на Teveten® върху пост- и пресинаптичните А-II рецептори

стойностите на  $ED_{20}$  и  $A_2$  ( $ED_{20}$  е мощността на дозата, която за 2 Hz редуцира диастолното АН с 20 mmHg, а  $A_2$  е мощността на инхибиране на директния ефект на А II върху съдовете). За Candesartan например симпатико-инхибиторната доза е значително по-висока от дозата за постсинаптичната блокада (фиг. 2).

Нито един от рецепторните блокери няма ефект върху пресорния отговор на екзогенния норадреналин (NA). Teveten®, приложен в терапевтични дози, инхибира не само А II-индуцираната вазоконстрикция, но също и освобождаването на NA от окончателната на симпатикусовите нерви. Свойството да инхибират симпатикусовата нервна система е класов-ефект на А II-рецепторните блокери. Teveten® причинява инхибиция на симпатикусовата нервна система в същата клинична доза, в която инхибира ренин-ангиотензиновата система.

С това Teveten® е клинично по-значим от другите  $AT_1$ -рецепторни блокери при състояния с повишена активност на симпатикусовата нервна система, каквито са артериалната хипертония и хроничната сърдечна недостатъчност.

## Фармакокинетика

Фармакокинетичните проучвания са проведени при здрави доброволци, при пациенти с артериална хипертония, при възрастни, при болни с чернодробни или бъбречни нарушения.

Фармакокинетичните свойства на Teveten® са посочени в табл. 1.

Търговско наименование	Teveten®
Индикации	артериална хипертония
$I_{max}$ (h)	1-3
Максимален ефект върху АН (h)	3
Продължителност на действието (h)	~24
Активен метаболит	не
Елиминирани	
- с фекалиите	~90%
- с урината	~7%
Хемодиализабилен	не
Съотношение спаз/ник	67%

## Терапевтична ефикасност

Сравнителни проучвания на Erosartan с първия  $AT_1$ -рецепторен блокер Losartan показват по-голяма ефективност на Erosartan при пациенти с лека до умерена хипертония.

W. Elliott и съпр. в сравнително проучване на Erosartan и Enalapril съобщават еднакво понижаване на диастолното АН от Erosartan и Enalapril, съответно с 12.9 mmHg и 11.9 mmHg. Понижаването на систолното АН е съответно 15.5 mmHg спрямо 14.7 mmHg. При пациенти с по-тежка хипертония (диастолно АН  $\geq 115$   $\leq 125$  mmHg) авторите съобщават статистически значимо по-изразен антихипертензивен ефект на Erosartan, сравнен с Enalapril. Средното понижаване на систолното АН е с 29.1 mmHg срещу 21.1 mmHg, респективно. Този подчертано

по-изразен ефект на Erosartan върху систолното налягане би могъл да се обясни с уникалния двоен механизъм на действие - блокиране както на пре-, така и на постсинаптичните съдови рецептори и инхибиране освобождаването на норадреналин.

Комбинация от Erosartan плюс хидрохлоротиазид води до сигнификантно по-изразено понижаване на диастолното налягане спрямо монотерапията с Erosartan, без да се променя профилът на нежелани странични ефекти, който практически е идентичен с плацебо. Продължително лечение с Erosartan (24 месеца) не намалява ефективността му.

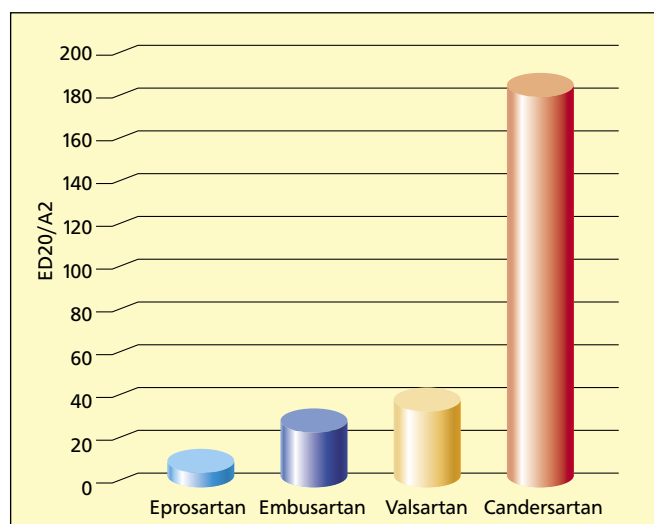
## Поносимост

Многобройни клинични проучвания сочат, че Erosartan, приложен в доза 600 mg еднократно дневно, както и в доза 400-800 mg в 1 до 2 приема, показва поносимост, оценена по нежеланите странични ефекти, сравнима с плацебо.

В сравнение с Enalapril, при Erosartan е сигнификантно по-нисък процентът на поява на кашлица. При пациенти с хипертония най-често регистрираните нежелани странични ефекти, свързани с лечението, са главоболие, слабост, миалгия, кашлица и умора, като честотата на тези ефекти е сравнима с плацебо. Повечето странични ефекти са с лека до умерена интензивност и процентът на пациентите, отпаднали от проучванията, не се различава сигнификантно между групите с Erosartan и с плацебо (3.6 срещу 6.5% респективно). Erosartan е с еднаква поносимост при жени и мъже, при млади (<65 год.) и възрастни ( $\geq 65$  год.) пациенти и при лица от всички раси.<sup>1</sup>

## Лекарствени взаимодействия

Erosartan не оказва сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на дигоксин, на хидрохлоротиазид, на варфарин и на глибурид. Следователно не е необходимо титриране на дозата на Erosartan по време на съпътстващо лечение с посочените медикаменти. Поради това, че Erosartan не се метаболизира от системата на cytochrome P-450 (CYP), ин-



Фиг. 2

хибиторите на СYP-ензимите не повлияват неговия метаболизъм. Мощните инхибитори на СYP 3A (Ketocozazole) и 2C9 (Fluconazole) нямат ефект върху фармакокинетиката на Erosartan.

## Дозировка и предписание

Обичайната препоръчвана начална доза на Teveten® е 600 mg еднократно дневно, приложен като монотерапия при пациенти, които не са обемно зависими. Erosartan може да се прилага в комбинация с всички други антихипертензивни медикаменти, като тиазидни диуретици, калциеви блокери и др., ако е необходимо да се постигне допълнителен антихипертензивен ефект. Не е необходимо титриране на дозата при възрастни и при лица с бъбречни или чернодробни увреждания.

## Обобщение

Въпреки наличието на множество ефективни антихипертензивни медикаменти, 70% от хипертоничите не достигат прицелното АН и не могат да понижат степента на сърдечно-съдовия риск. Адекватният контрол на налягането е голямото предизвикателство на съвременната хипертензиология и на профилактичната кардиология. В основата на проблема са неудобните терапевтични схеми, нежеланите странични ефекти на медикаментите, недостатъчното разбиране на значимостта да се изпълнява стриктно назначения лечебен режим. Отличната поносимост, удълженият антихипертензивен ефект, покриващ 24 часа при еднократен прием на Teveten®, могат да подобрят комплайънса на пациентите. Доказаното значимо понижаване на АН, с подчертано добро повлияване на високи стойности както на систолия, така и на диастолия компонент на налягането, възможността за комбинация с други антихипертензивни медикаменти увеличават шансовете за оптимизиране на контрола върху АН.

Erosartan е подходящ за прилагане в комбинация с няколко медикамента поради това, че е с нисък риск от странични ефекти и лекарствени взаимодействия. Необходимост от такива комбинации, включващи 3-4 и повече антихипертензивни медикамента, възниква обичайно при пациенти с висок риск, с множествено таргетно органно засягане, с бъбречни и функционални увреждания.

Възможността за потискане на симпатикосовата активност насочва към възможностите на Erosartan да бъде особено полезен при лечението на систолия хипертония. Нейното повлияване се оказва по-трудно, но с доказана ефективност за намаляване на сърдечно-съдовия риск.

Резултатите от проучванията очертават предимствата на Erosartan в палитрата на сартаните и възлагат надежди за разширяване на прило-

жението му, основано на доказаните му високи качества, отговарящи на предизвикателството да се постигне контрол на налягането при повече хипертоничи.

## Книгопис

1. Blum, R. A., D. J. Kazierad, D. M. Tenero. A review of eprosartan pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction studies. - *Pharmacotherapy*, 19, 1999, 79-85.
2. Brooks, D. P. et R. R. J. Ruffolo. Pharmacology of eprosartan an angiotensin II receptor antagonist: exploring hypothesis from clinical data. - *Am. Heart*, 138, 1999, 246-251.
3. Elliott, W. J. on behalf on the Erosartan Study Group. Double-blind comparison of eprosartan and enalapril on cough and blood pressure in unselected hypertensive patients. - *J. Hum. Hypertens.*, 13, 1999, 413-417.
4. Graves, J. W. Management of difficult to control hypertension. - *Mayo Clin. Prac.*, 75, 2000, 278, 284.
5. Hedner, T. et A. Himmelmann on behalf of the Erosartan Multinational Study Group. The Efficacy and tolerability of one or two daily doses of eprosartan in essential hypertension. - *J. Hypertens.*, 17, 1999, 129-136.
6. Levin, B. Erosartan provide safe and effective long-term maintenance of blood pressure controle in patients with mild and moderate essential hypertension. - *Cur. Med. Res. Opin.*, 17, 2001, № 1, 8-17.
7. Puig, H. G. et al. Effect of Erosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. - *J. Hum. Hypertens.*, 17, 1999, 1033-1039.
8. Rharm, D. A. Ch. Erosartan an angiotensin II receptor antagonist for the management of hypertension. - *Heart Disease*, 4, 2002, № 1, 54-60.
9. Ruilop, L. The Clinical Profile of the New AT1 Receptor Blocker Erosartan. CV Risk Management. Solvay, May 2002.
10. Solvay Pharmaceuticals. Teveten Prescribing Information. Deerfield, I. L.: Solvay Pharmaceuticals, 2000.
11. Tenero, D. M., D. E. Martin et B. E. Ilson. Effect of ranitidin on the pharmacokinetics of orally administered eprosartan, an angiotensin II antagonist in healthy male volunteers. - *Ann. Pharmacother.*, 32, 1998, 304-308.
12. Van Zwieten, P. A. Presynaptic Sympato-Inhibition by Various AT1 Receptor Blockers. CV Risk Management, Solvay, May 2002.
13. Weber, M. Clinical efficacy of Erosartan. - *Pharmacotherapy*, 19, 1999, 95-101.
14. Weber, M. Efficacy and safety of eprosartan in patients with essential hypertension: results of an 8 week, double blind placebo-controlled, multicenter trial (abstract № P31.075). - *J. Hypertens.*, 16, 1998, Suppl. 2, 245.