

Teruo Inoue, Koichi Node

Метаболические эффекты телмисартана на этапах сердечно-сосудистого континуума

Блокаторы рецепторов 1 типа к ангиотензину II (БРА, сартаны) широко применяются в лечении артериальной гипертензии (АГ), но обладают рядом полезных эффектов, независимых от их гипотензивного действия. Существуют доказательства наличия у БРА кардио-, церебро- и нефропротективных свойств, обусловленных подавлением активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) на тканевом уровне, а также аутокринными и паракринными эффектами (E.L. Schiffrin, 2002; R.E. Schmieder, 2005). В дополнение к органопротекции некоторые БРА способны улучшать обмен углеводов и липидов, проявляют антиатеросклеротическое действие.

Телмисартан – представитель класса БРА с высокой степенью селективности к ангиотензиновым рецепторам 1 типа (AT₁) и длительным периодом полувыведения (W. Wiene et al., 2000; M. Sharpe et al., 2001). Кроме антагонизма к AT₁, телмисартан обладает уникальной способностью активировать фактор транскрипции PPAR-γ (T. Yamauchi et al., 2001; S.C. Benson et al., 2004; M. Schupp et al., 2004), повышая таким образом чувствительность тканей к инсулину и снижая сывороточный уровень триглицеридов. Кроме того, телмисартан стимулирует выработку адипонектина антиатерогенного фактора адипонектина, повышая его уровень в плазме крови (R. Clasen et al., 2005). Перечисленные эффекты могут представлять ценность для коррекции метаболического синдрома и профилактики атеросклероза. Понимание механизмов влияния телмисартана на углеводный и липидный обмен позволит оценить клинические перспективы препарата на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Влияние на метаболизм глюкозы

По результатам крупных клинических исследований (LIFE, VALUE, CHARM), в отличие от других гипотензивных средств БРА могут снижать вероятность развития сахарного диабета (СД) 2 типа у пациентов высокого риска (B. Dahlöf et al., 2002; S. Julius et al., 2004; M.A. Pfeffer et al., 2003). Развитие СД не служило первичной конечной точкой в этих исследованиях, кроме того, в них не был предусмотрен плацебо-контроль. Тем не менее наблюдалась общая тенденция к снижению частоты новых случаев СД в группах пациентов, которые получали терапию сартанами. Эти данные послужили стимулом к проведению исследований, специально спланированных для изучения влияния БРА на риск развития СД 2 типа (L.M. Prisant, 2004).

В лабораторных и клинических исследованиях установлено, что ангиотензин II отрицательно влияет на углеводный обмен, нарушая реализацию тканевых эффектов инсулина и усиливая окислительный стресс (T.W. Kurtz, M. Pravenec, 2004).

Эти эффекты ангиотензина II опосредованы рецепторами 1 типа (AT₁) и развиваются на фоне гиперактивации РАС. Таким образом, назначая сартаны для подавления РАС, можно ожидать уменьшения инсулинорезистентности и нормализации углеводного обмена.

Кроме эффекта подавления РАС, который является классовым для БРА, некоторые сартаны (телмисартан, кандесартан, ирбесартан и лосартан) обладают способностью активировать PPAR-γ рецепторы (M. Schupp et al., 2004; J. Janke et al., 2006; D.V. Erbe et al., 2006). По выраженности данного эффекта в классе БРА лидирует телмисартан. Молекула телмисартана близка по структуре к молекуле инсулин-сенситайзера пиоглитазона, чем объясняется его сродство к PPAR-γ рецепторам (S.C. Benson et al., 2004; T.W. Kurtz, M. Pravenec, 2004). Активация PPAR-γ рецепторов телмисартаном наблюдалась независимо от эффекта блокирования AT₁ (M. Schupp et al., 2004). PPAR-γ – ядерный фактор транскрипции, его активация повышает экспрессию ключевых генов, которыми опосредованы эффекты улучшения метаболизма глюкозы и липидов. PPAR-γ является мишенью воздействия тиазолидиндионовых производных – пиоглитазона и розиглитазона, которые применяются в лечении диабета и метаболического синдрома (H.A. Pershad Singh, 2004; D.B. Savage, 2003). По сравнению с тиазолидиндионами телмисартан является более слабым, частичным агонистом PPAR-γ рецепторов. Тем не менее эффект их активации достигается при терапевтических концентрациях телмисартана (Z.H. Israili, 2000). Более того, частичное сродство телмисартана к PPAR-γ рецепторам является преимуществом, поскольку позволяет избежать развития

общего для тиазолидиндионов побочного эффекта – задержки жидкости в организме. Активация PPAR-γ рецепторов в собирательных канальцах дистальной части нефрона считается основной причиной этого эффекта (H. Zhang et al., 2005). Кроме того, определенную роль играют вазодилатация и рефлекторная активация РАС (A. Zanchi et al., 2004). Таким образом, основной эффект телмисартана – блокирование AT₁ и подавление РАС – способствует дополнительному снижению риска задержки жидкости и электролитов (L.A. Velloso et al., 1996).

Получены достоверные доказательства того, что телмисартан повышает чувствительность тканей к инсулину и улучшает углеводный обмен в большей степени, чем другие БРА. В открытом наблюдательном исследовании с участием 3643 пациентов с СД на фоне приема телмисартана в дозе 40-80 мг/сут в течение 6 мес наблюдалось достоверное снижение сывороточного уровня глюкозы по сравнению с исходным (M.C. Michel et al., 2004).

В рандомизированном исследовании Vitale et al. (2005) участвовали 40 пациентов с АГ на фоне инсулинорезистентности, нарушенной толерантности к глюкозе или СД 2 типа.

В этом исследовании назначение телмисартана в дозе 80 мг/сут на протяжении 3 мес привело к снижению уровня гликемии на 8%, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) на 26% и уровня гликозилированного гемоглобина на 9% от исходных показателей. В группе лосартана (50 мг/сут) подобных метаболических эффектов не отмечали. В другом исследовании пациенты с АГ и СД 2 типа переводились с приема валсартана (80 мг/сут) или кандесартана (8 мг/сут) на телмисартан в дозе 40 мг/сут (Y. Miura et al., 2005). Переключение на телмисартан ассоциировалось с достоверным снижением плазменного уровня инсулина по сравнению со значениями на момент окончания приема валсартана или кандесартана. Данные результаты являются доказательством метаболических преимуществ телмисартана в своем классе.

Влияние на липидный обмен

В большинстве клинических исследований, где телмисартан продемонстрировал благоприятное влияние на обмен глюкозы, параллельно наблюдалась нормализация липидного профиля крови: снижались уровни триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). В рандомизированном исследовании с участием 119 пациентов с умеренной АГ и СД 2 типа терапия телмисартаном в дозе 40 мг/сут в течение 12 мес приводила к достоверному снижению общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов по сравнению с группой плацебо. При этом в группе эпросартана (600 мг/сут) достоверного улучшения липидного профиля не отмечали (G. Derosa et al., 2004).

Недавнее исследование – Saga Telmisartan Aggressive Research (STAR) было спланировано специально для изучения влияния телмисартана на липидный обмен (T. Inoue et al., 2007). Это было проспективное многоцентровое исследование, которое выполнялось в основном с участием врачей первичного звена. Всего в этот проект были включены 197 больных АГ, которым на 6 мес назначался телмисартан в дозе 20-80 мг/сут. В результате, кроме снижения АД, было достигнуто снижение общего холестерина в среднем на 6% и холестерина ЛПНП на 9%. Содержание в плазме крови холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на фоне приема телмисартана не изменилось (рис. 1).

Неожиданные результаты были получены в этом исследовании при проведении анализа в различных подгруппах пациентов. Так, в подгруппе больных с исходно высокими значениями общего холестерина (≥220 мг/дл) наблюдалось снижение его уровня в среднем на 18%. Прием телмисартана способствовал также дополнительному снижению (на 12%) уровня общего холестерина даже у пациентов, принимавших статины. Более того, дополнительный гиполипидемический эффект (-24%) наблюдался у пациентов с исходным уровнем общего холестерина ≥220 мг/дл, которые до лечения телмисартаном принимали другие БРА (рис. 2). Уровень триглицеридов снизился на 35% у пациентов с исходными его значениями ≥150 мг/дл. Полученные результаты подтверждают наличие у телмисартана липидоснижающего эффекта и открывают перспективы использования этого препарата у пациентов с АГ и дислипидемией.

Механизмы липидоснижающего действия

Способность телмисартана снижать уровень триглицеридов в плазме крови, вероятно, обусловлена эффектом активации факторов

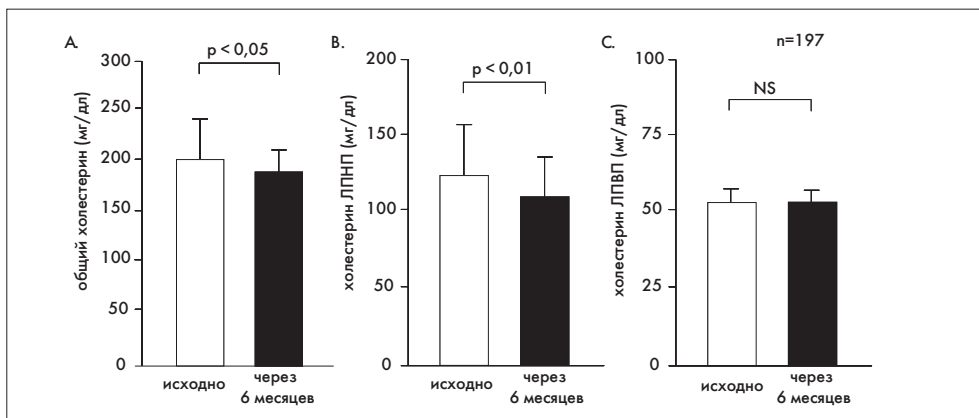


Рис. 1. Влияние телмисартана на общий холестерин, холестерин ЛПНП и ЛПВП по результатам исследования STAR

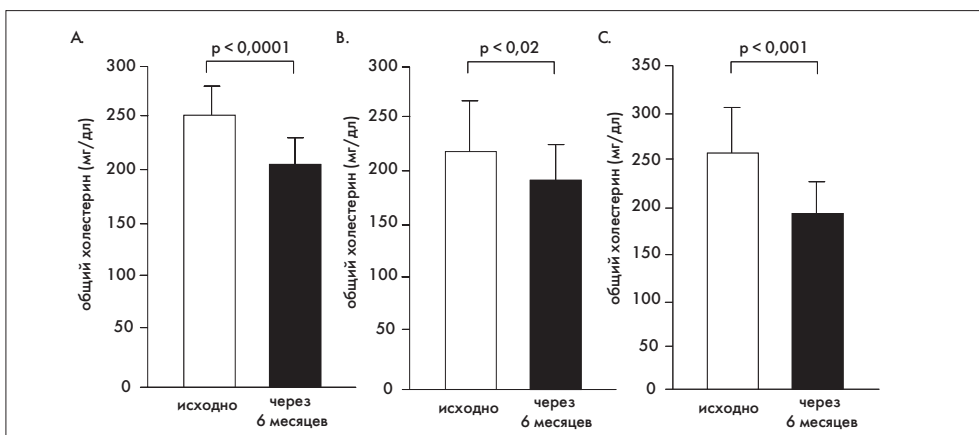


Рис. 2. Влияние телмисартана на общий холестерин в подгруппе пациентов с его исходным уровнем ≥220 мг/дл (А, n=146) в подгруппе параллельного приема статинов (В, n=41) и у пациентов с исходным уровнем общего холестерина крови ≥220 мг/дл, ранее получавших лечение другими сартанами (С, n=11) по результатам исследования STAR

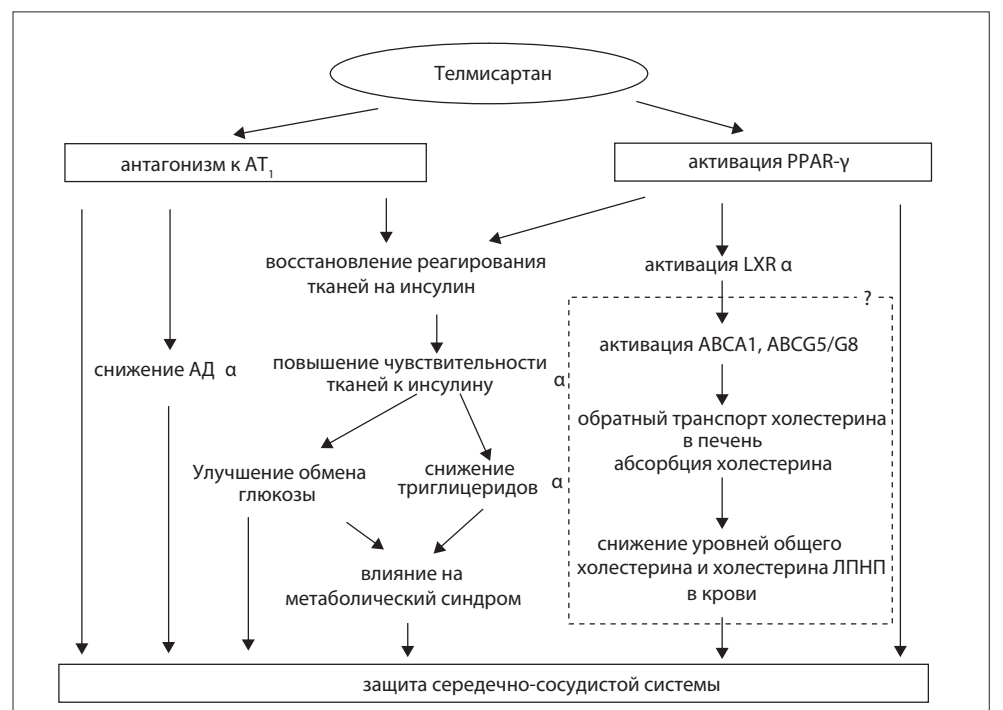


Рис. 3. Механизмы снижения сердечно-сосудистого риска при назначении телмисартана

транскрипції PPAR- γ і PPAR- α , які грають важливу роль в регуляції внутріклеточного катаболізму свободних жирних кислот. PPAR- γ стимулює синтез ліпопротеїноліпази в жировій тканині, що також приводить до зниженню сировоточного рівня тригліцеридів (P. Gervois et al., 2000).

Механізми гіпохолестеринемічного дії телмісартана вивчені в меншій ступені.

Результати дослідження STAR, приведені вище, свідчать про те, що механізм зниження загального холестерину на фоні лікування телмісартаном відрізняється від механізму дії статинів (які подавляють синтез холестерину в печінці) і цей ефект є унікальним для телмісартана, оскільки не спостерігається на фоні прийому інших БРА.

При надлишку холестерину в клітках периферических тканин запускається механізм його транспортування в печінку шляхом зв'язування з ЛПВП, які потім використовуються для синтезу жовчних кислот. В цьому процесі зворотного транспорту холестерину і його катаболізму беруть участь АТФ-залежні белки-транспортери ABCA1, ABCG1, ABCG5 і ABCG8 (A. Von Eckardstein, J. Nofer, G. Assmann, 2001; M. Hoekstra et al., 2003). В роботах Schupp et al. (2005) показано, що телмісартан індуктує експресію гена, що кодує ABCA1. Таким чином, телмісартан може прискорити зворотний транспорт холестерину в печінку, що призводить до зниженню сировоточного рівня загального холестерину і холестерину ЛПНП. Однак в дослідженні STAR телмісартан не вплив на концентрацію ЛПВП, що свідчить проти наявності у нього ефекту прискорення зворотного транспорту холестерину.

В дослідженні J.J. Repa et al., K.E. Verge et al. (2000) було показано, що транспортні белки ABCA1, ABCG5 і ABCG8 присутні в ентероцитах і можуть грати важливу роль в процесі кишечної абсорбції холестерину (2000). Вони виводять вільний холестерин з ентероцитів зворотньо в просвіт кишки. Відомий і ключовий регулятор цього процесу – печеночний X-рецептор α (LXR α) (G.A. Francis et al., 2002). Фактори транскрипції PPAR- α і PPAR- γ регулюють експресію гена, що кодує LXR α , і таким чином опосередовано інгібує кишечну абсорбцію холестерину. Можливо, цей механізм лежить в основі здатності телмісартана знижувати загальний холестерин і холестерин ЛПНП шляхом активації PPAR- γ . Свойство телмісартана активувати специфічний для печінки фактор транскрипції PPAR- γ також сприяє зниженню сировоточного рівня холестерину (M. Clemenz et al., 2008), оскільки PPAR- α бере участь в процесі зворотного захоплення залишкових ліпопротеїнів гепатоцитами (S.C. Venson et al., 2004). В користь цього припущення свідчать дані про те, що телмісартан проявляє високу афінність до тканини печінки (T.W. Kurtz, M. Pravenec, 2004) і впливає на PPAR- α в терапевтичних дозах.

Потенціальні переваги в корекції метаболічного синдрому

Позитивний вплив телмісартана на вуглеводний і ліпідний обмін поряд з його гіпотензивним ефектом робить цей БРА переважним для призначення пацієнтам з метаболічним синдромом. Цей синдром включає інсулінорезистентність, дисліпідемію і АГ, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань і СД 2 типу. Патогенетичною основою метаболічного синдрому є висцеральний тип ожиріння. Висцеральна жировая тканина складається з адипоцитів великого розміру, які в великій кількості виробляють проатерогенні цитокіни (лептин, резистин, фактор некрозу опухолей α (TNF- α)), і на відміну від малих адипоцитів підшкірної жирової клітки практично не синтезують антиатерогенний цитокін – адипонектин. Зниження виробки адипонектина вважається одним з ключових факторів патогенезу метаболічного синдрому. Клінічні дані свідчать про те, що на фоні лікування телмісартаном рівень адипонектина підвищується (Y. Miura et al., 2005).

В експериментальних дослідженнях показано, що активація PPAR- γ телмісартаном забезпечує відновлення пула адипоцитів і диференціацію преадипоцитів в малі інсулін-чутливі адипоцити (S.C. Venson et al., 2004). В роботах Y. Mori et al. (2007) телмісартан зменшує розміри адипоцитів у крыс з СД 2 типу і висцеральним ожирінням, а експерименти K. Araki et al. (2006) показали, що при введенні телмісартана крысам з ожирінням у них зменшується маса висцеральної жирової тканини. Ці ефекти були менше виражені у крыс БРА. Перелічені дані дають підставу вважати телмісартан ідеальним БРА для пацієнтів з метаболічним синдромом.

Експертне мнение

На фоні інших БРА телмісартан вигідно виділяється позитивним впливом на обмін вуглеводів і ліпідів. Для телмісартана з його унікальним поєднанням властивостей активатора PPAR- γ рецепторів і блокатора АТ₁

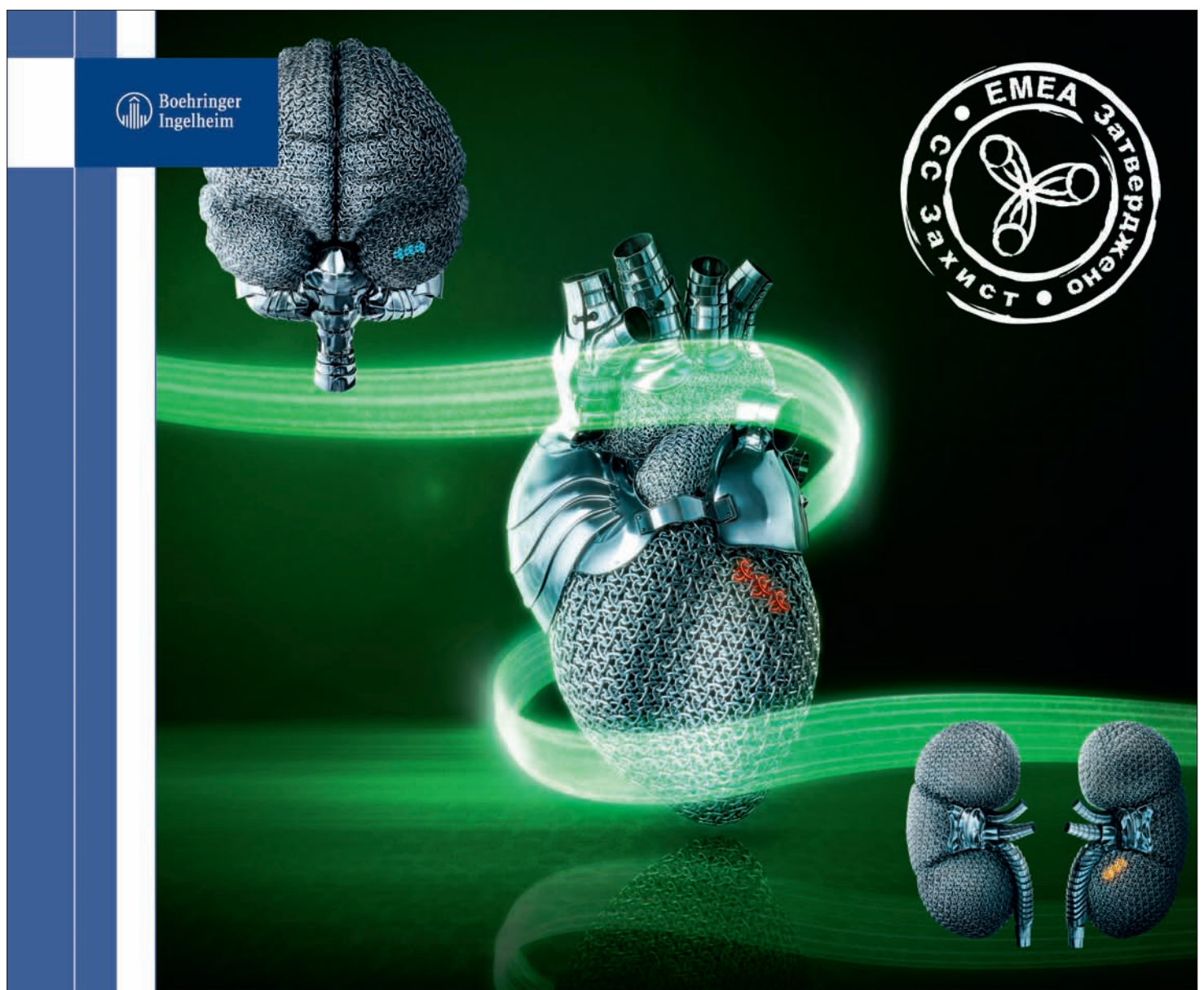
рецепторів ідеально підходить визначення «метаболічний сартан» (рис. 3). Корисні клінічні ефекти цього подвійного механізму дії вказують на перспективність розробки нових поколінь метаболічних сартанів. Препарат, який підвищує чутливість тканин до інсуліну і має ліпідоснижуючий ефект, може значущо підвищити ефективність профілактики ураження органів-мішеней у пацієнтів з неосложненою АГ. У пацієнтів з АГ на фоні СД 2 типу може бути перспективним використання телмісартана паралельно з тiazоліндіононими агоністами PPAR- γ – піоглітазоном і розиглітазоном.

Хоча телмісартан дійсно здатний впливати на прояви метаболічного синдрому, включаючи інсулінорезистентність і гіпертригліцеридемію, механізми його гіпохолестеринемічного дії, як уже вказувалося, залишаються незрозумілими. Для їх вивчення необхідно провести контрольовані клінічні дослідження,

в яких зниження рівня холестерину буде слугувати первинною кінцевою точкою.

Первинною задачею лікування АГ є запобігання ураженню серцево-судинної системи, мозку і нирок. Хоча АГ є потужним проатерогенним фактором, вона ніколи не зустрічається ізольовано від інших факторів ризику. Для досягнення кращих результатів при лікуванні первинної і вторинної серцево-судинної профілактики необхідно одночасно впливати на всі фактори ризику, включаючи АГ, порушення вуглеводного і ліпідного обміну або їх поєднання в формі метаболічного синдрому. Телмісартан має потенційні переваги в лікуванні АГ, які поєднуються з порушеннями вуглеводного обміну і дисліпідемією, і може стати потужним інструментом профілактики судинних ускладнень.

Статья напечатана в сокращении.
Expert Opin. Pharmacother.
(2008) 9(8): 1397-1406
Перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**



Єдиний сартан для захисту Ваших пацієнтів із гіпертензією та ризиком серцево-судинних ускладнень.¹

Більшість пацієнтів із гіпертензією потребують більше ніж просто контролю АТ.² Вони потребують захисту життєво важливих органів-мішеней.^{1,3}

Результати дослідження ONTARGET® підтвердили, що Мікардіс® єдиний сартан, що забезпечує такий же високий рівень захисту серцево-судинної системи, як інгібітор АПФ раміпріл, але з кращою переносимістю та прихильністю широкій популяції пацієнтів з гіпертензією та ризиком серцево-судинних ускладнень.¹

Отже, обираючи Мікардіс®, Ви можете бути впевнені в тому, що Ваші пацієнти з гіпертензією і ризиком серцево-судинних захворювань надійно захищені.¹

Програма досліджень ONTARGET®, що тривала 5,5 років та включала 30 000 пацієнтів з гіпертензією та кардіо-васкулярним ризиком, є найбільшою програмою з вивчення серцево-судинних захворювань, яка будь-коли проводилася із застосуванням БРА.¹

Посилання:

1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547-1559. 2. Nesbitt SD et al. Is Low-Risk Hypertension Fact or Fiction? Cardiovascular Risk Profile in the TROPHY Study. Am J Hypertens 2005; 18:980-985. 3. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342:145-53.

Представництво компанії Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26
тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Регістраційні посвідчення UA/2681/01/01, UA/0465/01/02