

Az angiotenzinreceptor-blokkoló telmisartan kardiometabolikus hatásai

Winkler Gábor

CARDIOMETABOLIC EFFECTS OF THE ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER TELMISARTAN

A telmisartan az angiotenzinreceptor-gátló típusú vérnyomáscsökkentők hatékony képviselője. A csoport más képviselőivel egyezően cardio-, vaso- és renoprotectiv tulajdonságú, emellett e származékok egyedüli képviselőjeként a peroxiszómaproliferátor-aktivátor- (PPAR-) γ -t is serkenti. E parciális agonista hatás a molekulának előnyös – döntően a szénhidrát-, kisebb mértékben a zsírsanyagcserét érintő – hatástani sajátosságokat kölcsönöz. E tulajdonságai folytán alkalmazása különösen szerencsésnek látszik a metabolikus szindrómához, illetve 2-es típusú diabeteshez társuló hipertonia kezelésében.

**renin-angiotenzin rendszer,
angiotenzinreceptor-gátlás,
cardioprotectiv hatás, renoprotectiv hatás,
PPAR- γ -aktiváció**

Telmisartan, an angiotensin receptor blocker, is a potent antihypertensive drug. Similarly to other members of the drug family, it has cardio-, vaso- and renoprotective properties; in addition, uniquely in the group, it stimulates the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) γ . This partial agonist activity results in favourable effects mainly in carbohydrate metabolism and, to a lesser extent, in lipid metabolism. Based on this pharmacological profile, telmisartan seems to be especially useful in the treatment of hypertension associated with metabolic syndrome or type 2 diabetes.

**renin-angiotensin system,
angiotensin receptor blocking,
cardioprotective effects, renoprotective effects,
PPAR- γ activation**

dr. Winkler Gábor (levelezési cím/correspondence): Fővárosi Szent János Kórház,
II. Sz. Belgyógyászati Osztály/Szent János Hospital, 2nd Department of Internal Medicine;
H-1125 Budapest, Diós árok 1–3. E-mail: winkler.gabor@axelero.hu

Érkezett: 2005. december 20.

Elfogadva: 2006. február 28.

Jól ismert, hogy a renin-angiotenzin rendszer (renin-angiotensin system, RAS) meghatározó szerepet tölt be az artériás hypertonia patogenezisében. A hypertóniával járó állapotok egy részét – különösen a metabolikus szindrómához társultan fellépő formákat – inzulinrezisztencia kíséri (1, 2). A következményes hyperinsulinaemia a renin-angiotenzin rendszert aktiváló hatású szimpatikus idegrendszeri stimulációt eredményez. A vasculatura simaizomsejtjeinek proliferációja, az érfali tónus fokozódása, a hyperinsulinaemia nátriumretináló hatásával összefüggő volumenexpánzió a patogenetikai történések elmélyülését eredményezi, ami végső soron a szimpatikus aktivációnak és a renin-angiotenzin rendszer izgalmanak circulus vitiosusszerű fokozódásához vezet. A renin-angiotenzin rendszer aktivációja jelentős tényező az atherogenesis, a folyamatot kísérő lokális gyulladás és oxidatív stressz fenntartásában (3–5), s fontos szerepet játszik a diabeteses nephropathia patogenezi-

sében is (1, 6, 7). E vázolt összefüggések jól magyarázzák az angiotenzinképződés [ACE- (angiotenzinkonvertáló enzim) bénítás], illetve az angiotenzin-II-receptor-gátlás klinikai jelentőségét.

A renin-angiotenzin rendszer aktivitásának gátlása cardio-, vaso- és renoprotectiv tulajdonságú (4, 6, 7). Ezenfelül az inzulinhatást is javítja: részben az inzulinreceptor jelátvitelének in vitro vizsgálatokban igazolt erősítésével – a jelátviteli interferenciák mérséklésével –, részben a szöveti véráramlás fokozásával, valamint az oxidatív stressz mérséklésével (8, 9). Az inzulinhatás fokozására vezethető vissza az ACE-gátlóknak (9–11) és az angiotenzinreceptor-blokkoló [ARB (csoportú)] szereknek (9, 12, 13) a szénhidrát-anyagcserére gyakorolt, nem cukorbeteg személyeken végzett, több randomizált, prospektív vizsgálatban is igazolt, a diabetes incidenciáját csökkentő hatása. [A teljességhez tartozik, hogy néhány hasonló elrendezésű tanulmány, mint a CHARM Alternative (14), a CHARM

Added (15), a SCOPE (16), illetve az ALPINE vizsgálat (17) nem tudta szignifikáns mértékben megerősíteni a vizsgált készítménynek a diabetes előfordulását csökkentő természetét.]

Az ACE-gátlók és az ARB típusú készítmények vérnyomáscsökkentő hatása sok egyezés mellett néhány tekintetben – jól ismert módon – különbözik is egymástól (3, 9, 18–20). Ez utóbbi származékok egyik képviselőjének, a telmisartannak, a csoport egészét jellemző sajátosságok mellett – új keletű megfigyelések szerint – a szénhidrát-anyagcserével kapcsolatban egy további előnyös tulajdonsága a peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor-gamma (PPAR- γ) aktiválása (21–23). Rövid összefoglalásom ennek jelentőségét, klinikai vonatkozásait tekinti át.

Az angiotenzinreceptor-blokkolók hatásai

A renin-angiotenzin rendszer hatásai döntően két receptor, az angiotenzin-II (AT-II) 1-es és 2-es receptorra közvetítésével érvényesülnek (1. táblázat). Leírták ugyan 3-as, 4-es és renalis receptorát is, a megfigyelések döntő része azonban experimentális adatokból származik, így e receptorok élettani szerepe ez idő szerint kevésbé tisztázott. Az érfali simaizomsejtek proliferációjának serkentése, az értónus fokozása (2. táblázat), a hormonális hatások, valamint a szimpatikus neurotranszmisszió erősítése az AT-II 1-es receptorának közvetítésével valósul meg. A ma ARB típusú szerként használt vérnyomáscsökkentők is e receptor aktiválását függesztik fel, lehetővé téve az élettani viszonyok között alárendelt jelentőségű, a vasodilatációt segítő, a simaizmok proliferációját és migrációját gátló 2-es AT-II-receptor aktiválódását (2, 4, 7).

Vérnyomáscsökkentés

Az ACE-gátlók és az ARB típusú szerek vérnyomáscsökkentő hatása számos egyezés mellett eltéréseket is mutat (3. táblázat). A fontosabb különbségek közé tar-

RÖVIDÍTÉSEK

ACE: angiotenzin-konvertáló enzim.
 ADA: Amerikai Diabetes Társaság.
 ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló.
 AT: angiotenzin.
 DAG: diacil-glicerol.
 GMP: guanozin-monofoszfát.
 IP₃: inozitol-trifoszfát.
 ICAM: intracelluláris adhéziós molekula.
 IRS: inzulinreceptor-szubsztrát.
 JAK: Janus-kináz.
 JNK: c-jun aminoterminális kináz.
 MAPK: mitogénaktivált proteinkináz.
 NAD: nikotinamid adenin-dinukleotid.
 NADPH: nikotinamid dinukleotid-foszfát.
 PI3K: foszfatidil-inozitol 3'-kináz.
 PKC: proteinkináz C.
 PPAR: peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor.
 RAS: renin-angiotenzin rendszer.
 STAT: jelátvitelt és transzkripciót szabályozó mechanizmus.
 TGF: transzformáló növekedési faktor.
 VCAM: vascularis sejtadhéziós molekula.

tozik, hogy angiotenzinreceptor-blokkoló kezelés során nem kell számolni az ACE-gátlók adását potenciálisan kísérő „angiotensin escape” jelenséggel, azaz azzal a ténnyel, hogy az angiotenzin-II csökkent mértékű képződése a – kompetitíve, részlegesen – gátolt ACE helyett alternatív reakcióutakon keresztül folytatódik, így hatása továbbra is érvényesül. ARB típusú szer adásával az 1-es AT-II-receptor hatékonyabb gátlása érhető el, ezáltal jobban biztosítható a keringési hatások szempontjából kedvező 2-es AT-II-receptor aktiválódása. Bár kétségtelen, hogy e szerek alkalmazása során elmarad a szérumbadikinin-tartalmának emelkedése, a 2-es AT-II-receptor fokozott működése a bradikinin-nitrogén-monoxid-ciklikus guanozin-monofoszfát (GMP) kaskád aktiválódását eredményezi, hozzájárulva az e szerek adását kísérő értónuscsökkenéshez (20, 25).

Cardio- és vasoprotectio

Mindkét RAS-aktivitást gátló gyógyszer-csoportról igazolták a vascularis remodelling és a vérnyomás-emelkedést kísérő balkamra-hypertrophia erélyes mérséklését (26). Az angiotenzin-II-nek a prokoaguláns, proinflammatoricus, reaktív vegyületek, adhéziós molekulák, metalloproteinek képződését serkentő, endotelintermedlőést fokozó hatása a már említett receptorgátlással elvben hatékonyabban biztosítható, nagy klinikai tanulmányok azonban a két gyógyszer-csoport között e tekintetben értékelhető különbséget eddig nem igazoltak. Újabb in vitro vizsgálatok alapján felmerült, hogy az angiotenzinreceptor-blokkolók endothelvédő hatása részben az endothelialis progenitorsejtek képződését serkentő

1. TÁBLÁZAT

Az 1-es és 2-es angiotenzin II-receptor közvetítésével érvényesülő főbb élettani folyamatok

AT-II 1-es receptor	AT II 2-es receptor
Vasoconstrictio, az érfali és a szívizomsejtek proliferációja, a perifériás szimpatikus aktivitás fokozása, a renalis renintermelés gátlása, az aldosteronszekréció fokozása, a vazopresszinszekréció fokozása, a vesekeringés szabályozása	– a fetális életben: a sejt- és szövetdifferenciálódás serkentése – a születés után: a vasodilatatio elősegítése, az érfali és szívizomsejtek proliferációjának gátlása, az extracelluláris mátrix növekedésének irányítása

2. TÁBLÁZAT

Az angiotenzin-II vasculaturát érintő hatásai (24)

Remodelling	Gyulladás	Thrombosis	Vasoconstrictio	Rugalmasság
A mátrix glikoproteinek és metalloproteinázok képződésének serkentése	gyulladásos mediátorok fokozott termelődése	fokozott thrombocyt-aktiváció, -aggregáció, -adhézió	fokozott nátrium- és endotelinfelszabadulás	vasodilatativ hatású PG-k csökkent képződése
A VSMC-migráció és -proliferáció serkentése	a NAD/NADPH-oxidáz aktiválása	a PAI-1-termelés fokozása	a nitrogén-monoxid-felszabadulás csökkenése	fokozódó fibrosis
Növekedési faktorok fokozott termelődése	a monocyták és macrophagok citokin-termelésének fokozása	csökkent PA-képződés	vasodilatativ hatású PG-k csökkent képződése	gyulladásos tényezők fokozott érvényesülése
Fokozott fibrosis	szuperoxid anionok fokozott képződése	a gyulladásos folyamatok felerősödése	csökkent baroreceptor-érzékenység	

PG: prosztaglandin, VSMC: érfali simaizomsejtek, PA: plazminogénaktivátor, PAI-1: plazminogénaktivátor-inhibitor, NO: nitrogén-monoxid, NAD: nikotinamid adenin-dinukleotid, NADPH: nikotinamid dinukleotid-foszfát

tulajdonságuk következménye – ACE-gátlók alkalmazása kapcsán ezt még nem mutatták ki –, a megfigyelés azonban még további megerősítést igényel (27).

Renoprotectio

A RAS-aktivitás mérséklése vagy gátlása mind diabessel társult hypertóniában, mind a nem cukorbeteg magasvérnyomás-betegségében renoprotectiv hatású. Hátterében részben a mesangialis sejtproliferációt fokozó és a glomerularis sejtek apoptózisának szabályozásában is részt vevő transzformáló növekedési faktor-béta (TGF-β) képződésének csökkentése, részben az efferens arteriola tágítása és az intraglomerularis nyomás csökkentése áll. E hatások szoros következményeként mérséklődik a fenesztrált epithel pórusnagyságát – s így funkcióját – végső soron meghatározó podocyták pusztulása (28, 29), ez a proteinuria mérséklődésének egyik tényezője.

A metabolikus szindróma talaján kialakuló 2-es típusú diabetes egyik állatmodelljének tekinthető kövér Zucker patkányokban igazolták az 1-es AT-II-receptor fokozott működését, valamint gyulladásos mediátorok és az arachidonsav anyagcseretermékeinek következményes felszaporodását (1). Ez a megfigyelés megerősíti az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) legújabb ajánlásában foglaltakat (30), miszerint hypertóniával, macroalbuminuriával és beszűkült veseműködéssel társuló 2-es típusú diabetesben angiotenzinreceptor-blokkoló típusú szerek alkalmazása javasolt, mert mérsékelhetik a nephropathia progresszióját; microalbuminuria és hypertonia esetén angiotenzinreceptor-blokkoló szerek és ACE-gátlók azonos hatékonysággal adhatók. Hypertonia és klinikai (overt) nephropathia fennállása esetén 2-es típusú diabetesben más vélemények is az ARB típusú készítmény kedvezőbb hatását támasztják alá (31, 32). (A teljességhez tartozik, hogy 1-es típusú diabetesben – hypertóniával vagy a nélkül – az ACE-gátlók microalbuminuriát csökkentő hatása dokumentált jobban.) A losartan

3. TÁBLÁZAT

A RAS-aktivitást csökkentő két vegyületsorozat, az ACE-gátlók és az ARB típusú szerek főbb hatástani sajátosságai (25)

	ACE-gátlók	ARB típusú szerek
Plazmarenin-aktivitás	↑	↑
Szérumangiotenzin-II-tartalom	↓	↑
Aldoszterontermelődés	↓	↓
Az 1-es angiotenzin-II-receptor aktivitása	↓	↓
A 2-es angiotenzin-II-receptor aktivitása	↓	↑
Bradikinintermelődés	↑	nv/↑
Nitrogén-monoxid-termelődés	nv	↑
Teljes perifériás ellenállás (TPR)	↓	↓

Mindkét vegyületsorozat képviselőinek alkalmazásakor csökken a vérnyomás, a szív utóterhelése, a balkamra-hypertrophia mértéke és a proteinuria. ↑: fokozódás, ↓: csökkenés, nv: nincs érdemi változás. RAS: renin-angiotenzin rendszer

egyik metabolitjával kapcsolatban, in vitro vizsgálatból származó megfigyelés kapcsán (33) felmerült, hogy az angiotenzinreceptor-blokkolók kedvező renalis hatásai- ban e szerek AT-II-receptortól független, a ciklooxigenáz-tromboxán rendszer aktivitását gátló, s ennek révén thrombocyt-aggregációt mérséklő és gyulladáscsökkentő tulajdonsága is közrejátszhat.

A RAS aktivitását mérséklő, illetve gátló szerek közös tulajdonsága az alkalmazást potenciálisan kísérő szérumkáliumszint-emelkedés. Bár irodalmi adatok szerint az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkoló csoportú szerek között e tekintetben nincsen érdemi különbség (34, 35), saját tapasztalatunk szerint angiotenzinreceptor-blokkoló csoportú készítmények esetében e mellékhatás ritkább, és ha be is következik, az emelkedés kisebb mértékű.

Az ARB-csoportú szerek cardio-, vaso- és renopro-

Micro-albuminuria és hypertonia esetén angiotenzinreceptor-blokkolók és ACE-gátlók azonos hatékonysággal adhatók.

talitás összetett patogenetikai háttere, soktényezős volta állhat.

A renin-angiotenzin rendszer aktivitásának összefüggése az inzulinhatással

A renin-angiotenzin rendszer aktivitásának mérséklése-gátlása az inzulinhatást több úton is javíthatja. Közülük a jelátviteli interferencia csökkentése, az oxidatív stressz mérséklése, valamint a szöveti átáramlás fokozása a legjelentősebbek.

Az AT-II-receptorok jelátvitelére több útvonalon történhet, s ezek mindegyike interferálhat az inzulinreceptor jelátvitelével. Az egyik, az úgynevezett foszfinozitol reakciót során

aktiválódik a foszfolipáz D és A2, majd ezek következményeként a foszfolipáz C, aminek közreműködésével diacilglicerol (DAG) és inozitol-trifoszfát (IP₃) keletkezik. Az IP₃ hatására a kalciumcsatornákon keresztül fokozódik a kalciumbeáramlás, a DAG pedig a proteinkináz C-t (PKC) aktiválja. Ez utóbbi megváltoztatja a sejten belüli foszforilációs folyamatokat, érintve az ugyancsak foszforilációs kaszkádon keresztül megvalósuló inzulinreceptor-jelátviteli utat is. Egy másik reakciót a mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) és c-jun aminoterminális kináz (JNK) részvételével zajlik, egy harmadik pedig a Janus-kináz (JAK) foszforilálódását, valamint a jelátvitelt és transzkripciót szabályozó (STAT) mechanizmus aktiválódását eredményezi. Ez utóbbiak az inzulinreceptor-szubsztrát-1 (IRS-1)

rendellenes foszforilációjához vezethetnek, illetve a foszfátidil-inozitol 3'-kináz (PI3'K) p85-ös regulátoros alegységének működését gátolják. E vázolt, experimentális adatokból származó megfigyelések alapján jól magyarázható a RAS-aktivitást csökkentő vagy gátló gyógyszerek inzulinhatást erősítő, s ezen keresztül a szénhidrát-anyagcserét javító természete (8, 9).

A kedvező hatás egy másik lehetséges mechanizmusa az AT-II oxidatív stresszt fokozó hatásának csökkentése. Az AT-II ugyanis aktiválja a membránoxidázok egyikét, a nikotinamid adenin-dinukleotid (NAD)/nikotinamid dinukleotid-foszfát- (NADPH-) oxidázt, ami a szuperoxidion-képződés, végső soron a hidrogénperoxid-termelődés fokozódását eredményezi. Károsodik az endothelműködés, csökken a nitrogén-monoxid-termelődés, az endothelfüggő vasodilatatio. A szöveti perfúzió romlása az inzulininfiltráció károsodását, az inzulinhatás csökkenését okozza. A RAS-aktivitás csökkentése mérsékli, illetve kikapcsolja e káros folyamatokat (9, 24). Az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók már említett új, diabetesincidenciát csökkentő hatása is e mechanizmusokra vezethető vissza.

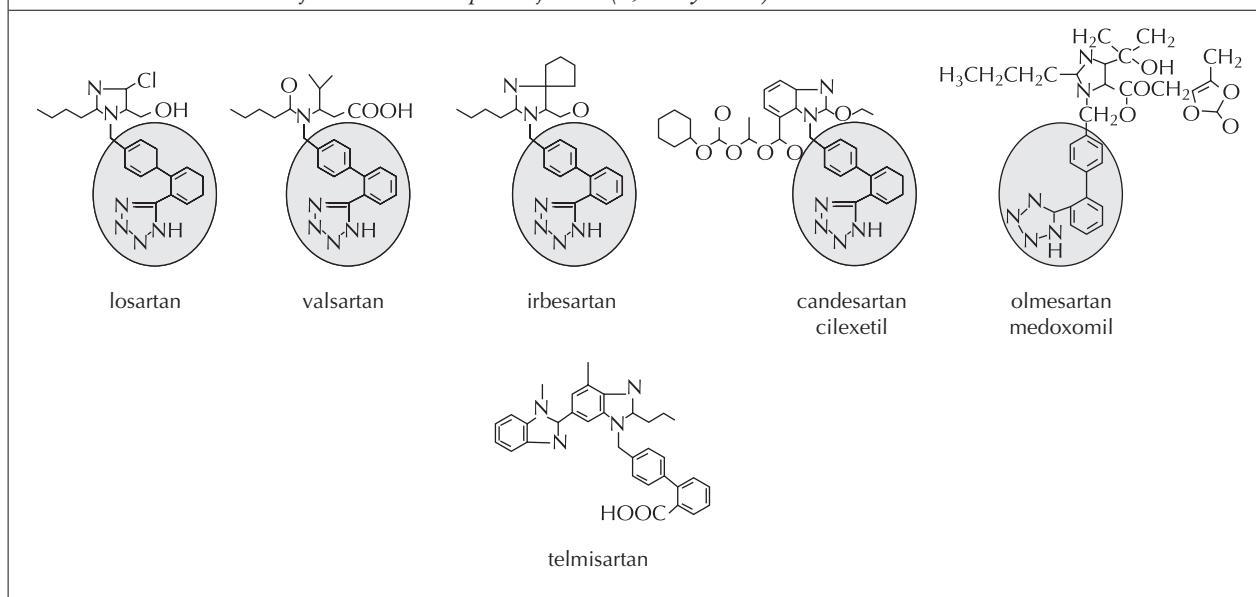
A telmisartan PPAR-aktiváló hatása

2004-ben jelentek meg az első megfigyelések az angiotenzinreceptor-blokkolók egyik képviselője, a telmisartan transzaktivációs esszéikben PPAR- γ -aktiválóként bizonyult sajátosságáról (21, 22, 38, 39), a molekulát azonnal az érdeklődés középpontjába helyezve. További vizsgálatok megerősítették, hogy serkenti az adipogenezist, fokozza a preadipocita-fibroblastok PPAR- γ -válaszelemeinek expresszióját, ami valódi PPAR-agonista hatást támasztott alá (39). Azt is igazolták, hogy erre a PPAR-aktiváció mértéke elmarad az elsődlegesen erre a receptorstruktúrára ható vegyületekétől, így a pioglitazonétól – azaz a vegyület parciális PPAR-agonistának tekinthető (40) –, de jóval nagyobb, mint bármelyik a RAS-aktivitást befolyásoló származéké. Az angiotenzinreceptor-blokkolók más képviselőit szisztematikusan vizsgálva megállapították, hogy az irbesartan – telmisartanhoz viszonyított – enyhe PPAR- γ -serkentő voltától eltekintve a vegyületcsoport más képviselői nem rendelkeznek e tulajdonsággal (9). Valószínűsítették azt is, hogy a telmisartan ezen hatása a csoport más képviselőitől eltérő szerkezetének – nem bifenil-tetrazol gyűrűs voltának – tulajdonítható (1. ábra).

A telmisartan vércukorszintet és széruminzulinszintet mérséklő hatását klinikai tanulmányokban is bizonyították. Vitale és munkatársai 20-20 metabolikus szindrómás, hypertoniás, különböző mértékű szénhidrátanyagcsere-zavarban szenvedő személy három hónapos, napi 80 mg telmisartannal, illetve 50 mg losartannal folytatott kettős vak, párhuzamos elrendezésű vizsgálatában kimutatták, hogy a telmisartant szedők átlagos vércukor- és széruminzulinszintje szignifikáns mértékben ($p < 0,05$) csökkent a losartancsoportban lévőkéhez képest, s csökkent HOMA-indexük is (41). Honjo és munkatársai 38 japán, 2-es típusú diabeteses hypertoniás személyen hasonlították össze telmisartan (20, illetve 40 mg/nap adagot adva), valamint candesartan (8 mg/nap) vérnyomásra és anyagcsere-paraméterekre gyakorolt hatását. Azt találták, hogy a napi 40 mg telmisartant kapó csoportban a harmadik havi ellenőrzéskor azonosan hatékony vérnyomáscsökkenés mellett szignifikáns mértékben javult a szénhidrát-anyag-

1. ÁBRA

A telmisartan és az angiotenzinreceptor-blokkoló típusú vérnyomáscsökkentők más képviselőinek szerkezeti eltérése. A bekarikázott területek a bifenil-tetrazol csoportot jelölik (9, 21 nyomán)



csere a 20 mg telmisartant, illetve candesartant kapó csoportéhoz képest (42). *Derosa* és munkatársai 119 hypertoniás, zsíryanycsere-zavarban szenvedő, 2-es típusú diabeteses beteget követtek 12 hónapon át. Kettős vak, három ágon folytatott, paralelcsoportos vizsgálatukban az egyik ágon a szokásos étrendi és életmódbeli útmutatás mellett napi 40 mg telmisartant, a másik ágon 600 mg eprosartant, a harmadik ágon placebo-t adtak (itt a vérnyomás kezelésére más, nem a renin-angiotenzin rendszerre ható szereket alkalmaztak). A követés lezárásakor nem találtak eltérést a három csoport glykaemiás mutatóiban, a telmisartancsoportban lévők diasztolés vérnyomása azonban az eprosartancsoportéhoz képest valamivel alacsonyabb volt – a szisztolés vérnyomásérték azonosan kedvező változása mellett –, s kedvezőbben alakult a szérum össz- és LDL-koleszterin-, valamint trigliceridszintje is (22). Bár a PPAR- γ -aktiváló szerek, származékonként eltérő mértékben csekély PPAR- α -serkentő hatással is rendelkeznek – sőt, legújabban leírták a statinok enyhe PPAR-aktiváló természetét is –, a készítmény koleszterinszintet csökkentő hatását nem erre, hanem a 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG) -koenzim A redukáz gátló természetére vezetik vissza.

A vegyület parciális agonista természetével függhet össze, hogy miközben rendelkezik a PPAR- γ -aktivátorok szénhidrát-anyagcserét érintő kedvező hatásával, az eddigi tapasztalatok szerint klinikai alkalmazás során nem serkenti az adipocytogenesis, nem okoz érdemi súlygyarapodást és folyadékretenciót (23). (Az angiotenzinreceptor-blokkoló típusú szereknek egyébként is közös vonása, hogy csökkentik az aldosteron szekrécióját, aminek következtében a tubulusokban mérséklődik a nátriumreabszorpció, sőt, a vízvisszaszívás is, így végső soron kismértékben csökkentik az extracelluláris folyadéktérfigyelmet.)

A PPAR-aktiváció további kedvező hatása gyulladós mediátorok (tumornekrózis-faktor, interleukinok, metalloproteázok stb.), adhézis molekulák (ICAM, VCAM stb.) képződésének csökkenése, valamint az érfali simaizomzat proliferációs aktivitásának gátlása. Mindez additív módon erősítheti a vérnyomáscsökkentés, valamint a glykaemiás, illetve lipidparaméterek javulásának atherogenezist mérséklő szerepét. A telmisartan e tulajdonságai alapján az angiotenzinreceptor-blokkoló típusú szerek egyedi sajátosságú, ígéretes „kardiometabolikus” hatású képviselőjének tartható (43). Kettős, az 1-es AT-II-receptort gátló, illetve a PPAR- γ -receptort parciálisan aktiváló természetével különösen a metabolikus szindrómához, illetve diabeteshez társuló hypertonia kezelésében jelenthet különös előnyt (23, 44). Hosszú hatástartama, anyagcserehatásaitól független lipofil természete, más angiotenzinreceptor-blokkolókhöz képest nagyobb megoszlási térben való jelenléte a hypertoniák egyéb formáiban is biztonságos és hatékony alkalmazását teszi lehetővé (45).

Összegzés

A telmisartan az angiotenzinreceptor-blokkoló típusú vérnyomáscsökkentők olyan új képviselője, amely a renin-angiotenzin rendszer gátlásának előnyei – az inzulinreceptor jelátvitelével kapcsolatos potenciális interferencia mérséklése, endothelvédő hatás, gyulladós mediátorok képződésének gátlása stb. – mellett a PPAR- γ -receptorra kifejtett részleges aktiválódással is rendelkezik. További kutatások és fejlesztések, a molekulaszerkezet változtatásai, a PPAR-aktiváció még erőteljesebb érvényesülése előrelépést jelenthet a vérnyomáscsökkentő kezelésben.

IRODALOM

- Xu ZG, Lanting L, Vaziri ND, Li Z, Sepassi L, Rodriguez-Iturb B, et al. Upregulation of angiotensin II type 1 receptor, inflammatory mediators and enzymes of arachidonate metabolism in obese Zucker rat kidney. Reversal by angiotensin II type 1 receptor blockade. *Circulation* 2005;111:1962-9.
- Deinum J, Chaturvedi N. The renin-angiotensin system and vascular disease in diabetes. *Sem Vasc Med* 2002;2:149-56.
- Metcalfe BL, Raizada MK, Katovich MJ. Genetic influence of the renin-angiotensin system: long-term control of elevated blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:25-31.
- Strawn WB, Ferrario CM. Mechanism linking angiotensin II and atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:505-12.
- Brasier AR, Recinos A, Ecedrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1257-66.
- Wittmann I, Degrell P, Komáromy A, Molnár GA, Wagner Z, Wagner L, et al. A renin-angiotensin rendszer jelentősége a diabeteses nephropathia patogenezisében, klinikai képeinek kialakulásában és kezelésében. *Orv Hetil* 2003;144:613-9.
- Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Amer J Cardiol* 2002;189(2A):3-10.
- Folli S, Saad MJ, Velloso L, Hansen H, Caradente O, Feener EP, et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signalling systems. *Exp Clin Endocrinol Diab* 1999;107:133-9.
- Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004;22:2253-61.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BH, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882-5.
- Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2004;27:247-55.
- Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminén MS, Omvik P, Opavil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S for the LIFE study group. Risk of new onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study. *J Hypertens* 2002;20:1879-86.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction – the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative Trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors – the CHARM Added Trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21:1563-74.
- Winkler G, Jermendy Gy, Matos L. Az angiotensin-II receptor-gátlás elméleti háttere és klinikafarmakológiai sajátosságai. *Orv Hetil* 2003;144:1763-8.
- Sanada S, Kitakaze M, Node K, Takashima Ogai A, Asanuma H, Sakata Y, et al. Differential subcellular actions of ACE inhibitors and AT₁ receptor antagonists on cardiac remodelling induced by chronic inhibition of NO synthesis in rats. *Hypertension* 2001;38:404-11.
- Thurman JM, Schrier RW. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on blood pressure and the kidney. *Am J Med* 2003;114:588-98.
- Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CH, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR_γ-modulating activity. *Hypertension* 2004;43:993-1002.
- Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004;27:457-64.
- Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisoma proliferator-activated receptor-γ activator. *Acta Diabetol* 2005;42:S9-S16.
- McFarlane S, Kumar A, Sowers JR. Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003;91(Suppl):30H-37H.
- Farsang Cs. Angiotenzin-II-antagonisták. In: Farsang Cs. (szerk.). A hypertonia kézikönyve. Budapest: Medicina; 2000. p. 571-90.
- Petrovic I, Petrovic D, Vukovic N, Zivanovic B, Dragicevic J, Vasiljevic Z, et al. Ventricular and vascular remodelling effects of angiotensin II receptor blocker telmisartan and/or the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in hypertensive patients. *J Intern Med Res* 2005;33(Suppl1):39A-49A.
- Bahlmann FH, de Groot K, Mueller O, Hertel B, Haller H, Fliser D. Stimulation of endothelial progenitor cells. A new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* 2005;45:526-9.
- Opie LH. Renoprotection by angiotensin-receptor blockers and ACE inhibitors in hypertension. *Lancet* 2001;258:1829-31.
- Kriz W. Podocytes as a target for treatment with ACE inhibitors and/or angiotensin-receptor blockers. *Kidney International* 2004;65:333-4.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl1):S4-S36.
- Garg J, Bakris GL. Angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in nephropathy from type 2 diabetes. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:185-90.
- Luno J, Praga M, de Vinuesa SG. The reno-protective effect of dual blockade of the renin-angiotensin system. *Curr Pharmaceut Des* 2005;11:1291-300.
- Krämer C, Sunkomat J, Witte J, Luchtefeld M, Walden M, Schmidt B, et al. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan. Role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res* 2002;90:770-76.
- Preston RA, Baltodani NM, Alonso AB, Epstein M. Comparative effects on dynamic renal potassium excretion of ACE inhibition versus angiotensin receptor blockade in hypertensive patients with type II diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2002;42:754-61.
- Knoll GA, Sahgal A, Nair RC, Graham J, van Walraven C, Burns KD. Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Med* 2002;112:110-14.
- Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg L, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2261-6.
- Jermendy Gy. Az ACE-gátlók és angiotenzin-receptor-blokkolók szerepe az újonnan kialakuló 2-es típusú diabetes megelőzésében. *Metabolizmus* 2005;3:259-69.
- Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-γ activity. *Circulation* 2004;169:2054-7.
- Peshadsingh HA, Kurtz TW. Insulin-sensitizing effects of telmisartan. *Diabetes Care* 2004;27:1015.
- Doggrell S. Editorial overview. The 'sartans': is it premature to consider PPAR_γ receptor agonism a bonus? *Curr Opin Investigat Drugs* 2005;6:242-4.
- Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tullui A, Fini M, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:6. (doi: 10.1186/1475-2840-4-6-).
- Honjo S, Nishi Y, Wada Y, Hamamoto Y, Koshiyama H. Possible beneficial effect of telmisartan on glycemic control in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005;28:498.
- Yamagishi S, Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartan due to its unique PPAR-γ-inducing property. *Medical Hypotheses* 2005;64:476-8.
- Doggrell SA. Telmisartan – killing two birds with one stone. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:2397-400.
- Romana R, Tesar V, Merta M, for the Czech Group for the Study of Glomerulonephritis. Effect of telmisartan on blood pressure control and kidney function in hypertensive, proteinuric patients with chronic kidney disease. *Blood Pressure Monitoring* 2005;10:207-13.