

УДК 615.225:616.12-008.331.1

DOI <https://doi.org/10.32782/umv-2025.1.16>

ТЕЛМІСАРТАН У СВІТЛІ НОВІТНІХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ: ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ

Чмир Н.В.

Львівський медичний університет імені Данила Галицького

Базилевич А.Я.

Львівський медичний університет імені Данила Галицького

Телмісартан, що належить до групи блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), є високоефективним препаратом для лікування артеріальної гіпертензії як у монотерапії, так і в комбінації. Його унікальність полягає у найдовшому періоді напіввиведення серед БРА, що забезпечує стабільний і тривалий контроль артеріального тиску протягом доби. Крім основної дії, телмісартан чинить частковий агоністичний вплив на рецептори PPAR γ . На відміну від повних агоністів PPAR γ (тіазолідиндіонів), телмісартан покращує метаболічні показники, не викликаючи при цьому небажаних побічних ефектів. Телмісартан – потужний антагоніст рецепторів ангіотензину II типу 1, що є ключовим у регуляції судинного тону, продукції альдостерону та симпатичного нервового тону. Часткова агоністична активність щодо PPAR γ надає йому протизапальні, антипроліферативні й антиоксидантні властивості, що робить його цінним для лікування пацієнтів із метаболічними порушеннями, цукровим діабетом, атеросклерозом і серцево-судинними ускладненнями. Особлива увага приділяється потенціалу телмісартану в онкології. Препарат може виявляти антипроліферативні, антиапоптозні й антиметастатичні ефекти, що може стати основою для майбутніх клінічних випробувань із перепрофілювання препарату як потенційного протиракового агента.

Багатогранні фармакологічні властивості телмісартану – від антигіпертензивних та метаболічних до протизапальних, кардіо-, нефро-, нейро- та протиракових – роблять його перспективним засобом для лікування широкого спектра захворювань. Поєднання цих ефектів робить його особливо цінним для пацієнтів із поєднаною серцево-судинною та метаболічною патологією, а також відкриває нові можливості для його терапевтичного застосування поза межами класичної кардіології.

Ключові слова: телмісартан, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння.

Вступ. Ренін-ангіотензинова система (РАС) є ключовим механізмом підтримання гомеостазу і предметом активного вивчення [1]. Її дія зумовлена широкою експресією рецепторів ангіотензину в різних органах і тканинах. Крім циркулюючої РАС, існують локальні системи в судинах, жировій тканині, підшлунковій залозі та корі наднирників, які продукують ангіотензин II [2]. Регуляція відбувається через баланс двох груп рецепторів: стимуляція рецепторів 1-го типу викликає вазоконстрикцію, затримку натрію, прозапальні реакції, тоді як активація рецепторів 2-го типу забезпечує вазодилатацію, натрійурез і протизапальні ефекти [2]. Переважання дії ангіотензину II на рецептори 1-го типу асоціюється з розвитком серцево-судинних і автоімунних порушень, а також активацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, що підсилює стресові й запальні реакції [3]. Надмірна стимуляція рецепторів ангіотензину II (AT1) корелює з артеріальною гіпертензією, дисфункцією вегетативної та ендокринної регуляції, хронічним запаленням. Активація РАС у ЦНС пов'язана з порушенням роботи гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі та формуванням депресивних станів у хворих на ЦД 2-го типу [4]. Дисбаланс між судинною, нирковою та серцевою ланками РАС сприяє розвитку ускладнень ІХС та АГ [4]. У разі ожиріння важливим чинником є продукція ангіотензиногену адипоцитами, що стає джерелом ангіотензину II та сприяє підвищенню артеріального тиску [5].

РАС також взаємодіє з гіпоталамо-гіпофізарною системою: ангіотензин II регулює секрецію гормону росту, АКГГ і пролактину [2, 3]. Блокада рецепторів AT1 знижує надмірну активність цієї системи. Встановлено і патогенетичні зв'язки між локальною РАС міокарда та лептином [5]. Порушення вуглеводного обміну, зокрема інсулінорезистентність і хронічна гіперглікемія, можуть відігравати роль у формуванні артеріальної гіпертензії через активацію ренін-ангіотензинової системи (РАС). Зі свого боку, надмірна активність РАС здатна посилювати інсулінорезистентність та сприяти розвитку ожиріння. Такий двосторонній взаємозв'язок вказує на існування патогенетичних механізмів, які поєднують між собою основні компоненти метаболічного синдрому.

Телмісартан у лікуванні коморбідних станів

Телмісартан належить до селективних антагоністів рецепторів ангіотензину II першого типу. Його фармакологічний ефект полягає у блокаді судинозвужувальної дії ангіотензину без впливу на рівень

брадикініну чи простагліцину. Попри те що більшість блокувальників рецепторів ангіотензину II (БРА) демонструють позитивний вплив на перебіг метаболічного синдрому, найбільш виражені ефекти зафіксовані саме для телмісартану. Цей препарат відзначається унікальним фармакологічним профілем: він має найдовший період напіввиведення серед БРА та виявляє часткову агоністичну активність до рецепторів PPAR γ . Особливістю препарату є здатність активувати PPAR- γ – ядерний рецептор, що підвищує чутливість тканин до інсуліну, покращує профіль ліпідів (зокрема, рівень ЛПВЩ), знижує системне запалення й оксидативний стрес [6, 7].

У пацієнтів із ЦД 2-го типу терапія телмісартаном асоціюється зі зменшенням рівня тригліцеридів, поліпшенням показників вуглеводного обміну та зниженням інсулінорезистентності. Метааналізи підтверджують його здатність знижувати глюкозу натще, інсулін, індекс НОМА-IR і водночас підвищувати адипонектин [8, 9]. Агоністична дія на PPAR- γ у жировій тканині пояснює ці метаболічні ефекти [10].

Крім периферичної дії, телмісартан має центральний протизапальний ефект на рівні гіпоталамуса, що знижує лептинорезистентність і сприяє зменшенню маси тіла [11]. Інгібіція запальних каскадів у клітинах ЦНС забезпечує йому нейропротекторні властивості, що підтверджено експериментальними роботами: зменшення амілоїдогенезу, оксидонітрозативного стресу, а також покращення когнітивних функцій [12].

Поєднане використання телмісартану й метформіну у клінічних та експериментальних дослідженнях показало зниження проявів депресії й тривоги, зменшення рівня кортизолу, IL-6 та IL-1 β , а також нормалізацію активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи у пацієнтів із ЦД 2-го типу [13].

Телмісартан позитивно впливає на печінковий метаболізм, зокрема зменшує стеатоз через активацію протеїнкінази, пригнічує оксидативний стрес та апоптоз клітин, стимулює секрецію інсуліну [14]. Кардіопротекторний ефект реалізується завдяки впливу на ремоделювання міокарда та гальмуванню патологічних ефектів лептину через PPAR- γ [15].

Доведено також, що блокувальники рецепторів ангіотензину II (зокрема, телмісартан та ірбесартан) знижують ризик рецидиву фібриляції передсердь у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [16]. Препарат покращує функцію ендотелію та захищає його від оксидативного стресу, за дією подібний до піоглітазону [17].

У клінічних спостереженнях за хворими з ІХС і ЦД 2-го типу вже через 4 тижні терапії телмісартаном відзначалися зниження рівнів глюкози, НОМА-IR, TNF- α , IL-6, С-реактивного білка й ендотеліну, а також покращення показників ендотеліальної функції (збільшення діаметра плечової артерії) [15].

Фармакологічні особливості телмісартану та його зв'язок із PPAR γ

Телмісартан вирізняється серед блокувальників рецепторів ангіотензину II завдяки поєднанню двох ключових властивостей: подовженому періоду напіввиведення та здатності активувати PPAR γ [16]. Препарат впливає на концентрацію низки адипокінів (адипонектину, вісфатину, резистину, TNF- α), що має значення для метаболічної регуляції. Додатковою перевагою є краща прихильність пацієнтів до терапії завдяки меншій кількості таблеток і зниженому ризику побічних ефектів. Серед доступних БРА телмісартан демонструє найвищу спорідненість до рецептора AT1, і хоча ця взаємодія є оборотною, вона забезпечує тривалий і виражений блокувальний ефект [17]. Численні експериментальні та клінічні дослідження довели, що телмісартан має часткову агоністичну дію на PPAR γ , активуючи приблизно 25–30 % рецепторів порівняно з повними агоністами. PPAR γ – один із ключових регуляторів обміну глюкози та ліпідів, відомий як мішень антидіабетичних препаратів класу тіазолідиніонів (піоглітазон, розиглітазон). Хоча ці засоби покращують чутливість до інсуліну, вони часто асоціюються з небажаними ефектами, зокрема затримкою рідини, серцевою недостатністю, ожирінням та ураженням печінки [18].

Телмісартан, як частковий агоніст, потенційно уникає більшості небажаних реакцій, зберігаючи при цьому здатність підвищувати чутливість до інсуліну та покращувати ендотеліальну функцію. Його дія супроводжується збільшенням продукції адипонектину, зниженням оксидативного стресу. Крім того, він зменшує запальні процеси в судинах, активація PPAR γ чинить антиоксидантний, протизапальний та антипроліферативний вплив на судинну стінку [19].

Цукровий діабет

На відміну від інших БРА, телмісартан виявляє часткову агоністичну активність до рецепторів PPAR γ . Таким чином, телмісартан може мати переваги щодо поліпшення чутливості до інсуліну порівняно з іншими БРА й інгібіторами АПФ. Експериментальні роботи підтверджують позитивний вплив телмісартану на толерантність до глюкози та інсулінорезистентність. Препарат відновлює чутливість до інсуліну, покращує показники глікемії натще та толерантності до глюкози, що супроводжується підвищенням експресії адипонектину, його рецепторів, коактиватора PPAR γ 1 α та GLUT-4 [20].

У рандомізованих дослідженнях підтверджено антидіабетичні властивості телмісартану. 12-тижнева терапія телмісартаном у дозі 80 мг/добу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом покращувала рівень глюкози натще, знижувала інсулінорезистентність та глікозильований гемоглобін, тоді як лозартан не мав подібного ефекту [21]. У 24-тижневому випробуванні за участю 99 пацієнтів з атеросклеротичною гіпертензією телмісартан значно зменшував глікемію натще та частоту нових випадків діабету порівняно з амлодипіном [22].

Систематичний огляд і метааналіз 763 пацієнтів із гіпертензією та діабетом підтвердив, що телмісартан є ефективнішим за інші БРА у зниженні рівня глюкози в плазмі та підвищенні концентрації адипонектину. Встановлено також дозозалежність: 80 мг телмісартану діє краще, ніж 40 мг [23]. Подібні висновки підтверджує і аналіз 21 рандомізованого дослідження за участю 1679 хворих: телмісартан більш виражено покращував HOMA-IR, знижував діастолічний тиск і глікемію натще порівняно з іншими БРА [24].

До механізмів телмісартану належать антиоксидантна активність, часткова агоністична дія на рецептори PPAR γ із регуляцією GLUT-4, а також вплив через сигнальні шляхи PPAR γ . Поряд із цим телмісартан здатен активувати рецептори PPAR δ , які можуть додатково опосередковувати його антидіабетичний ефект [25].

Регуляція адипокінів розглядається як ще один ключовий ефект телмісартану. Показано, що телмісартан підвищує рівні адипонектину, що зумовлює його інсуліносенсibiliзуючу дію [26]. Дані свідчать про дозозалежність цього ефекту. Важливим є і вплив на рівні ФНП- α : у пацієнтів із метаболічним синдромом приймання телмісартану знижувало цей показник. Додатково препарат зменшував рівні резистину й підвищував секрецію вісфатину, що може посилювати його протидіабетичний ефект. Іншим механізмом є зниження запальної відповіді в жировій тканині: у щурів на високожировій дієті телмісартан зменшував рівні IL-1 β , СРБ і ФНП- α з одночасним зростанням концентрації IL-10 [27].

Також телмісартан безпосередньо впливає на секрецію інсуліну: він інгібує калієві канали та активує кальцієві канали L-типу, що стимулює секрецію інсуліну в глюкозозалежний спосіб; цей ефект був характерний лише для телмісартану серед БРА. У скелетних м'язах телмісартан активує AMPK-шлях, сприяючи утилізації глюкози та збереженню функції β -клітин [28].

Отже, антидіабетична дія телмісартану є багатофакторною і зумовлена поєднанням блокади AT1-рецепторів і часткової активації PPAR γ , а також впливом на адипокіни, протизапальні механізми та клітинні сигнальні шляхи.

Артеріальна гіпертензія

Телмісартан серед БРА відзначається найтривалішим ефектом, забезпечуючи 24-годинний контроль артеріального тиску. Порівняно з валсартаном телмісартан демонструє подібний ренопротекторний ефект, але кращу здатність покращувати екскрецію білка [29]. Результати дослідження ONTARGET обґрунтували схвалення FDA телмісартану як першого БРА для зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів, які не можуть приймати інгібітори АПФ [30].

Клінічні дослідження підтвердили антигіпертензивні властивості телмісартану та його ефективність у порівнянні з іншими БРА. Аналіз чотирьох БРА (кандесартан, лозартан, телмісартан та валсартан) у японських пацієнтів показав, що телмісартан забезпечував довший і стійкіший контроль артеріального тиску [31]. Так, у дослідженні MICSAT-2 телмісартан у дозі 40 мг із можливим титруванням до 80 мг контролював артеріальний тиск у 79 % пацієнтів [32]. У дослідженні за участю 414 пацієнтів встановлено, що телмісартан у дозі 40 мг/добу більш ефективно контролює ранковий артеріальний тиск порівняно з валсартаном 80 мг/добу [33]. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні ефективність телмісартану (40–80 мг) порівнювали з валсартаном (80–160 мг) протягом 8 тижнів; результати показали більш стабільний контроль тиску з телмісартаном, особливо в пацієнтів, які пропускали приймання препарату [34].

Метааналіз 28 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що телмісартан забезпечує кращий контроль артеріального тиску та переносимість порівняно з інгібіторами АПФ (раміприл, периндоприл, еналаприл) [35]. Інший метааналіз 11 досліджень (1832 пацієнти) підтвердив, що телмісартан більш ефективно знижує систолічний та діастолічний тиск порівняно з лозартаном [36]. Проспективне рандомізоване дослідження за участю 1613 пацієнтів показало, що ранкове застосування телмісартану (40–80 мг) контролює тиск краще, ніж раміприл у титрованих дозах [37].

Загалом телмісартан забезпечує більш ефективне зниження систолічного й діастолічного тиску порівняно з інгібіторами АПФ, особливо в кінці періоду дозування, та має кращу переносимість. Крім блокади AT1-рецепторів, антигіпертензивний ефект телмісартану реалізується через додаткові механізми. У дослідженні пацієнтів з гіпертензією відзначено підвищену експресію IL-17 та IL-6, яку пригнічує телмісартан, а також спостерігалось зменшення проліферації Т-лімфоцитів. Препарат також

стимулює секрецію антрацикліну через активацію PPAR- γ , що забезпечує потужний сечогінний і вазодилатаційний ефект [38]. У щурів, схильних до ожиріння, телмісартан зменшував активність симпатичної нервової системи завдяки антиоксидантній дії, що сприяє зниженню гіпертензії, демонстрував кращий контроль артеріального тиску й антиоксидантну активність порівняно з валсартаном [39]. Останній механізм передбачає підвищення циркулюючого адипонектину, що сприяє вазодилатації та антигіпертензивній активності.

Атеросклероз

Телмісартан має здатність зменшувати розмір атеросклеротичних бляшок і покращувати функцію ендотелію завдяки комплексним механізмам дії. Телмісартан покращує ендотеліальну функцію, що підтверджено в дослідженні TRENDY®, порівняно з раміприлом у пацієнтів із нирковою ендотеліальною дисфункцією [40]. Механізми ендотеліопротекторного ефекту телмісартану забезпечують покращення фосфорилування eNOS, протизапальні ефекти шляхом зменшення активації NF κ B та участь PPAR γ [41]. Порівнянні з валсартаном телмісартан ефективно пригнічує проліферацію клітин гладких м'язів аорти [42]. Метааналіз дев'яти рандомізованих досліджень підтвердив здатність телмісартану знижувати запальний стан судин, зменшуючи TNF- α та IL-6 [43].

Отже, телмісартан виявляє антипроліферативні властивості та захисний вплив на ендотелій завдяки комбінованій дії: блокування AT1-рецепторів, частковій PPAR γ -агоністичній активності й антиоксидантному потенціалу.

Ліпідний профіль

Телмісартан продемонстрував здатність покращувати ліпідний профіль. У відкритому проспективному дослідженні за участю пацієнтів із недавно діагностованою гіпертензією та дисліпідемією приймання телмісартану 40 мг/день протягом 12 тижнів привело до значного підвищення рівня ЛПВЩ та зниження загального холестерину і тригліцеридів [44]. У пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки телмісартан 20 мг/день протягом 8 тижнів продемонстрував ефективність, порівнянну з орлістатом 120 мг/день протягом 12 тижнів, у зниженні рівня вільних жирних кислот у сироватці натще [45]. Механізм гіполіпідемічної дії телмісартану частково пояснюється його частковою PPAR α -агоністичною активністю в печінці, що стимулює експресію ліпопротеїнліпази через PPAR α -залежний шлях. Додатково телмісартан може взаємодіяти зі статинами, посилюючи їх вплив на ліпідний метаболізм [46]. Ще один механізм гіполіпідемічної дії телмісартану – пригнічення всмоктування холестерину в кишечнику, що було показано в невеликому клінічному дослідженні за участю пацієнтів із гіперхолестеринемією та гіпертензією [47]. Цей механізм може доповнювати ефект статинів, сприяючи додатковому зниженню рівня холестерину в пацієнтів із гіпертензією.

Ожиріння

Під час розвитку ожиріння рівень ангіотензину II в жировій тканині підвищується, що сприяє не лише регуляції артеріального тиску, а й модулюванню функціональних характеристик адипоцитів. Встановлено, що блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), як-от телмісартан, олмесартан і кандесартан, здатні послаблювати набір маси тіла. Дослідження продемонстрували, що телмісартан і лозартан модулюють печінкову РААС, що супроводжується поліпшенням контролю маси тіла [48].

Телмісартан, крім загальних ефектів БРА, демонструє унікальні властивості. Він впливає на структуру та функцію жирової тканини, частково через активацію рецепторів PPAR γ . Метааналіз із 651 учасником підтвердив, що телмісартан сприяє перерозподілу жирової тканини та зменшенню вісцерального жиру, що робить його особливо корисним для пацієнтів з ожирінням і гіпертензією [49]. Телмісартан впливає на жирову тканину через кілька взаємопов'язаних механізмів. Він частково діє як агоніст PPAR γ , індукуючи поляризацію макрофагів до протизапального фенотипу M2 та стимулюючи «потемніння» білих адипоцитів. Це сприяє зниженню запалення у вісцеральній жировій тканині та підвищенню метаболічної активності адипоцитів. Телмісартан також активує PPAR- δ , що стимулює PKA-залежне фосфорилування периліпіну, сприяючи активації ліполізу [50]. Крім того, телмісартан знижує секрецію прозапальних цитокінів, зокрема IL6, у макрофагах M1, що додатково обмежує запальні процеси в жировій тканині. Механізми дії телмісартану включають також центральну регуляцію: модулюючи рівень ангіотензину II в мозку, препарат сприяє зниженню споживання енергії та контролю маси тіла [51]. Телмісартан також виявляє протизапальні ефекти в гіпоталамусі, відновлюючи рівень тригліцеридів, нормалізуючи концентрацію TNF α , GFAP та IL1 α , а також посилює пригнічення апетиту [52].

Препарат покращує чутливість до лептину, зберігаючи його транспорт через гематоенцефалічний бар'єр, що запобігає дієто-індукованому ожирінню та коригує лептинову резистентність [53]. Додатково досліджено здатність телмісартану активувати рецептори PPAR α та PPAR δ , що може сприяти регуляції ліпідного метаболізму та зменшенню накопичення вісцерального жиру. Важливим аспектом є також вплив на рівні адипокінів: препарат підвищує концентрацію високомолекулярного адипонектину та вісфатину в плазмі, одночасно знижуючи рівень TNF- α і резистину [54].

Нейрозапалення та телмісартан

Телмісартан демонструє багатообіцяючі нейропротекторні властивості, впливаючи на ключові ланки запалення й оксидативного стресу. Рецептори ангіотензину II, особливо AT1, відіграють важливу роль у запуску цих процесів, сприяючи утворенню активних форм кисню. Телмісартан протидіє цим ефектам завдяки своїй подвійній дії. По-перше, він блокує AT1-рецептори, а по-друге, діє як агоніст рецепторів PPAR γ , які є ключовими регуляторами запалення в центральній нервовій системі [55].

Ренін-ангіотензинова система (РАС) відіграє важливу роль у розвитку запальних процесів очей, оскільки ангіотензин II підвищує проникність судин і сприяє інфільтрації запальних клітин. Телмісартан, блокуючи рецептори AT1, ефективно пригнічує ці запальні процеси. Його протизапальна дія також пов'язана зі зниженням активності NF- κ B – ключового транскрипційного фактора, що регулює запалення [56]. Цей механізм дії робить телмісартан перспективним для лікування запальних захворювань очей.

Хронічне запалення

Хронічне запалення, спричинене активацією рецептора AT1 ангіотензином II, є причиною оксидативного стресу. Телмісартан є унікальним, оскільки поєднує в собі дві дії: він є антагоністом рецептора AT1 і частковим агоністом PPAR- γ . Ця подвійна властивість забезпечує його потужний антиоксидантний і протизапальний ефекти, що дає змогу впливати на метаболічні та запальні шляхи. Телмісартан пригнічує запальні реакції та гіпертрофічне вироблення простаноїдів. Його протизапальна дія запобігає активації NF- κ B, що відіграє центральну роль у запальних процесах [57]. Модуляція PPAR- γ є надійною основою для його терапевтичного застосування в разі запальних захворювань, оскільки його експресія часто змінена за цих станів.

Виразковий коліт

Виразковий коліт є глобальною проблемою, для лікування якої часто використовують антитіла до TNF- α . Телмісартан є перспективною альтернативою, оскільки він також пригнічує активацію NF- κ B, що індукується TNF- α . Дослідження показали, що телмісартан значно пом'якшує симптоми коліту, включно з оксидативним стресом, потовщенням стінки кишечника та запальним інфільтратом. Він зменшує інфільтрацію нейтрофілів, що підтверджується зниженням активності мієлопероксидази (МПО), і знижує рівень TNF- α та малонового діальдегіду (MDA) [58]. Одночасно телмісартан підвищує концентрацію протизапального інтерлейкіну-10. Ця комплексна дія підтверджує його потенціал як терапевтичного засобу для лікування виразкового коліту.

Телмісартан позитивно впливає на морфологію бřiжових адипоцитів у тваринних моделях коліту, відновлюючи їх структуру [59]. Він також модулює вироблення гормонів жирової тканини, як-от лептин та адипонектин. Ці ефекти підкреслюють його потенціал як терапевтичного засобу, що впливає на склад жирової тканини, гормональну регуляцію та запальні шляхи в разі хвороби Крона [60].

Телмісартан демонструє значний нейропротекторний ефект, впливаючи на ключові механізми запалення й оксидативного стресу, що робить його перспективним для лікування нейродегенеративних захворювань. Він також виявляє виражені протизапальні властивості, зокрема, допомагаючи послабити гостре запалення ока, характерне для ендотоксин-індукованого увеїту [61].

Крім того, він забезпечує нефропротекторні переваги [62]. Телмісартан також ефективно полегшує нейропатичний біль [63].

Діючи як антагоніст рецептора AT1 та частковий агоніст PPAR- γ , телмісартан чинить антиоксидантну та протизапальну дію, впливаючи на метаболічні та запальні шляхи. Він пригнічує активацію NF- κ B, індуквану TNF- α , що призводить до зменшення інфільтрації нейтрофілів у разі виразкового коліту [64].

Його властивості інгібітора АПФ та антагоніста рецептора AT1 можуть посилювати ГАМКергічну передачу, що потенційно сприятливо впливає на профілактику судом і зменшення набряку за черепно-мозкової травми. Телмісартан також виявляє протитривожну дію, блокуючи рецептори AT1 у мозку [65].

Препарат демонструє потенціал як засіб для терапії раку ендометрію та товстої кишки, індукуючи пошкодження ДНК й апоптоз через активацію PPAR-гамма [66]. Телмісартан пригнічує проліферацію низькодиференційованих клітин гепатоцелюлярної карциноми [67] та знижує експресію MMP-9 у клітинах раку яєчників.

Висновки:

Таким чином, телмісартан є перспективним багатоцільовим препаратом для пацієнтів із гіпертензією, цукровим діабетом, метаболічним синдромом і серцево-судинними захворюваннями, поєднуючи антигіпертензивний, метаболічний, протизапальний та антипроліферативний ефекти.

Крім серцево-судинного впливу, телмісартан демонструє позитивні ефекти в разі метаболічного синдрому, нейропротекції та нефропротекції.

Його протизапальні, антиоксидантні, протипухлинні та нефропротекторні властивості підкреслюють потенціал телмісартану як універсального фармакологічного агента для комплексного лікування різних захворювань і патологічних станів.

Проте для повного розкриття терапевтичного потенціалу телмісартану потрібні додаткові масштабні та довгострокові дослідження, які дадуть змогу визначити оптимальні дози та тривалість лікування для досягнення максимального ефекту.

Література

1. Takimoto-Ohnishi E, Murakami K. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body. *J Physiol Sci* [Internet]. 2019 Jul 26;69(4):581–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00679-4>.
2. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*. 2017 Oct 1;94:317–25.
3. Su C, Xue J, Ye C, Chen A. Role of the central renin - angiotensin system in hypertension (Review). 2021;1–16.
4. Poznyak A V, Bharadwaj D, Prasad G, Grechko A V, Sazonova MA, Orekhov AN. Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD. *Int J Mol Sci* 2021. 2021;22.
5. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome : Novel Insights. 2019;1–7.
6. Chen H, Li M, Liu L, Zhu D, Tian G. Telmisartan improves myocardial remodeling by inhibiting leptin autocrine activity and activating PPAR γ . *Exp Biol Med*. 2020;245(7):654–66.
7. Botta M, Audano M, Sahebkar A, Sirtori CR, Mitro N, Ruscica M. PPAR agonists and metabolic syndrome: An established role? *Int J Mol Sci*. 2018;19(4).
8. Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. Vol. 37, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012. p. 319–27.
9. Kiyici S, Guclu M, Budak F, Sigirli D, Tuncel E. Even Short-Term Telmisartan Treatment Ameliorated Insulin Resistance But Had No Influence on Serum Adiponectin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Jun 25];17(3):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30688550/>.
10. Wang Y, Xue J, Li Y, Zhou X, Qiao S, Han D. Telmisartan protects against high glucose/high lipid-induced apoptosis and insulin secretion by reducing the oxidative and ER stress. *Cell Biochem Funct*. 2019;37(3):161–8.
11. Jackson L, Eldahshan W, Fagan S, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Mar 15;19(3):876. Available from: www.mdpi.com/journal/ijms.
12. Su C, Xue J, Ye C, Chen A. Role of the central renin - angiotensin system in hypertension (Review). 2021;1–16.
13. Rawish E, Nickel L, Schuster F, Stölting I, Frydrychowicz A, Saar K, et al. Telmisartan prevents development of obesity and normalizes hypothalamic lipid droplets. *J Endocrinol* [Internet]. 2020;244:95–110. Available from: <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0319>.
14. Wang Y, Xue J, Li Y, Zhou X, Qiao S, Han D. Telmisartan protects against high glucose/high lipid-induced apoptosis and insulin secretion by reducing the oxidative and ER stress. *Cell Biochem Funct*. 2019;37(3):161–8.
15. Chen H, Li M, Liu L, Zhu D, Tian G. Telmisartan improves myocardial remodeling by inhibiting leptin autocrine activity and activating PPAR γ . *Exp Biol Med*. 2020;245(7):654–66.
16. Galzerano, D., Capogrosso, C., Di Michele, S., Galzerano, A., Paparello, P., Lama, D., & Gaudio, C. (2010). New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vascular health and risk management*, 113–133.
17. T. Ebner, G. Heinzel, A. Prox, K. Beschke, H. Wachsmuth Disposition and chemical stability of telmisartan 1-O-acylglucuronide *Drug Metab. Dispos.*, 27 (10) (1999), pp. 1143–1149.
18. M.A. Ayza, K.A. Zewdie, B.A. Tesfaye, S.T. Gebrekirstos, D.F. Berhe Anti-diabetic effect of telmisartan through its partial PPAR γ -agonistic activity *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 13 (2020), pp. 3627–3635.
19. H.A. Pershadsingh, T.W. Kurtz, Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease, *Diabetes Care* 27 (4) (2004) 1015.
20. C.J. Tack, P. Smits, Thiazolidinedione derivatives in type 2 diabetes mellitus, *Neth. J. Med* 64 (6) (2006) 166–174.
21. W.T. Wong, X.Y. Tian, A. Xu, J. Yu, C.W. Lau, R.L. Hoo, et al., Adiponectin is required for PPAR γ -mediated improvement of endothelial function in diabetic mice, *Cell Metab*. 14 (1) (2011) 104–115.
22. Imenshahidi, M., Roohbakhsh, A., & Hosseinzadeh, H. (2024). Effects of telmisartan on metabolic syndrome components: a comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 171, 116169.
23. P. Balakumar, S. Kathuria, Submaximal PPAR γ activation and endothelial dysfunction: new perspectives for the management of cardiovascular disorders, *Br. J. Pharmacol*. 166 (7) (2012) 1981–1992.
24. G. Wang, J. Wei, Y. Guan, N. Jin, J. Mao, X. Wang, Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reduces clinical inflammatory responses in type 2 diabetes with coronary artery disease after coronary angioplasty, *Metabolism* 54 (5) (2005) 590–597.

25. J.G. Wang, E. Pimenta, F. Chwallek, Comparative review of the blood pressure-lowering and cardiovascular benefits of telmisartan and perindopril, *Vasc. Health Risk Manag.* 10 (2014) 189–200.
26. M.V. Liberato, A.S. Nascimento, S.D. Ayers, J.Z. Lin, A. Cvaro, R.L. Silveira, et al., Medium chain fatty acids are selective peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) γ activators and pan-PPAR partial agonists, *PLoS One* 7 (5) (2012) e36297.
27. P. Chinnam, M. Mohsin, L.M. Shafee, Evaluation of acute toxicity of pioglitazone in mice, *Toxicol. Int.* 19 (3) (2012) 250–254.
28. C.H. Chang, L.A. McNamara, M.S. Wu, E.S. Muise, Y. Tan, H.B. Wood, et al., A novel selective peroxisome proliferator-activator receptor-gamma modulator-SPPARgammaM5 improves insulin sensitivity with diminished adverse cardiovascular effects, *Eur. J. Pharmacol.* 584 (1) (2008) 192–201.
29. K. Henriksen, I. Byrjalsen, P. Qvist, H. Beck-Nielsen, G. Hansen, B.J. Riis, et al., Efficacy and safety of the PPAR γ partial agonist balaglitazone compared with pioglitazone and placebo: a phase III, randomized, parallel-group study in patients with type 2 diabetes on stable insulin therapy, *Diabetes Metab. Res. Rev.* 27 (4) (2011) 392–401.
30. J. Zhang, X. Liu, X.B. Xie, X.C. Cheng, R.L. Wang, Multitargeted bioactive ligands for PPARs discovered in the last decade, *Chem. Biol. Drug Des.* 88 (5) (2016) 635–663.
31. T. Haraguchi, K. Iwasaki, K. Takasaki, K. Uchida, T. Naito, A. Nogami, et al., Telmisartan, a partial agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, improves impairment of spatial memory and hippocampal apoptosis in rats treated with repeated cerebral ischemia, *Brain Res.* 1353 (2010) 125–132.
32. Y. Amano, T. Yamaguchi, K. Ohno, T. Niimi, M. Orita, H. Sakashita, et al., Structural basis for telmisartan-mediated partial activation of PPAR gamma, *Hypertens. Res.* 35 (7) (2012) 715–719.
33. K. Kappert, O. Tsuprykov, J. Kaufmann, J. Fritzsche, I. Ott, M. Goebel, et al. Chronic treatment with losartan results in sufficient serum levels of the metabolite EXP3179 for PPARgamma activation, *Hypertension* 54 (4) (2009) 738–743.
34. T.G. Marshall, R.E. Lee, F.E. Marshall, Common angiotensin receptor blockers may directly modulate the immune system via VDR, PPAR and CCR2b, *Theor. Biol. Med. Model.* 3 (1) (2006).
35. V. Zidek, P. Mlejnek, M. Sim'akov'a, J. Silhavy, V. Landa, L. Kazdov'a, et al., Tissue-specific peroxisome proliferator activated receptor gamma expression and metabolic effects of telmisartan, *Am. J. Hypertens.* 26 (6) (2013) 829–835.
36. R. Clasen, M. Schupp, A. Foryst-Ludwig, C. Sprang, M. Clemenz, M. Krikov, et al., PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin, *Hypertension* 46 (1) (2005) 137–143.
37. L.J. Min, M. Mogi, M. Shudou, F. Jing, K. Tsukuda, K. Ohshima, et al., Peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation with angiotensin II type 1 receptor blockade is pivotal for the prevention of blood-brain barrier impairment and cognitive decline in type 2 diabetic mice, *Hypertension* 59 (5) (2012) 1079–1088.
38. K. Ushijima, M. Takuma, H. Ando, E. Ishikawa-Kobayashi, M. Nozawa, T. Maekawa, et al., Effects of telmisartan and valsartan on insulin sensitivity in obese diabetic mice, *Eur. J. Pharmacol.* 698 (1-3) (2013) 505–510.
39. W.Q. Chen, Y. Shu, Q. Li, L.Y. Xu, M.W. Roederer, L. Fan, et al., Polymorphism of ORM1 is associated with the pharmacokinetics of telmisartan, *PLoS One* 8 (8)(2013) e70341.
40. P. Hirvensalo, A. Tornio, T. Launiainen, M. Paile-Hyv'arinen, T. Tapaninen, M. Neuvonen, et al., UGT1A3 and sex are major determinants of telmisartan pharmacokinetics-a comprehensive pharmacogenomic study, *Clin. Pharm. Ther.* 108 (4) (2020) 885–895.
41. Z.H. Israili, Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension, *J. Hum. Hypertens.* 14 (Suppl 1) (2000) S73–S86.
42. Ma H, Jiang H, Feng J, Gan Y. Angiotensin Receptor Blocker and Calcium Channel Blocker Preventing Atrial Fibrillation Recurrence in Patients with Hypertension and Atrial Fibrillation: A Meta-analysis [Internet]. Vol. 2021, Cardiovascular Therapeutics. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/6628469>.
43. Kiyici S, Guclu M, Budak F, Sigirli D, Tuncel E. Even Short-Term Telmisartan Treatment Ameliorated Insulin Resistance But Had No Influence on Serum Adiponectin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Jun 25];17(3):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30688550/>.
44. Hadjiyianni, A., & Kalali, D. (2023). The potential anticancer activities of telmisartan—a literature review. In *Annales Academiae Medicae Silesiensis* (No. 77). Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.
45. Xie, M., Tang, T., & Liang, H. (2023). Efficacy of single-pill combination in uncontrolled essential hypertension: A systematic review and network meta-analysis. *Clinical Cardiology*, 46 (8), 886–898.
46. S. Tatami, N. Yamamura, A. Sarashina, C.L. Yong, T. Igarashi, Y. Tanigawara, Pharmacokinetic comparison of an angiotensin II receptor antagonist, telmisartan, in Japanese and western hypertensive patients using population pharmacokinetic method, *Drug Metab. Pharmacokinet.* 19 (1) (2004) 15–23.
47. S. Haenisch, U. Zimmermann, E. Dazert, C.J. Wruck, P. Dazert, W. Siegmund, et al., Influence of polymorphisms of ABCB1 and ABCC2 on mRNA and protein expression in normal and cancerous kidney cortex, *Pharm. J.* 7 (1) (2007) 56–65.

48. S. Choudhuri, C.D. Klaassen, Structure, function, expression, genomic organization, and single nucleotide polymorphisms of human ABCB1 (MDR1),ABCC (MRP), and ABCG2 (BCRP) efflux transporters, *Int J. Toxicol.* 25 (4) (2006) 231–259.
49. M. Naesens, D.R. Kuypers, K. Verbeke, Y. Vanrenterghem, Multidrug resistance protein 2 genetic polymorphisms influence mycophenolic acid exposure in renal allograft recipients, *Transplantation* 82 (8) (2006) 1074–1084.
50. F.A. de Jong, T.J. Scott-Horton, D.L. Kroetz, H.L. McLeod, L.E. Friberg, R.H. Mathijssen, et al., Irinotecan-induced diarrhea: functional significance of the polymorphic ABCC2 transporter protein, *Clin. Pharm. Ther.* 81 (1) (2007) 42–49.
51. A.H. Schinkel, J.W. Jonker, Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55 (1) (2003) 3–29.
52. N. Ishiguro, K. Maeda, W. Kishimoto, A. Saito, A. Harada, T. Ebner, et al., Predominant contribution of OATP1B3 to the hepatic uptake of telmisartan, an angiotensin II receptor antagonist, in humans, *Drug Metab. Dispos.* 34 (7) (2006) 1109–1115.
53. J. Weiss, A. Sauer, N. Divac, M. Herzog, E. Schwedhelm, R.H. Böger, et al., Interaction of angiotensin receptor type 1 blockers with ATP-binding cassette transporters, *Biopharm. Drug Dispos.* 31 (2-3) (2010) 150–161.
54. A. Yamada, K. Maeda, N. Ishiguro, Y. Tsuda, T. Igarashi, T. Ebner, et al., The impact of pharmacogenetics of metabolic enzymes and transporters on the pharmacokinetics of telmisartan in healthy volunteers, *Pharm. Genom.* 21 (9) (2011) 523–530.
55. T. Imre, G. Schlosser, G. Pocsfalvi, R. Siciliano, E. Molnár-Szöllosi, T. Kremmer, et al., Glycosylation site analysis of human alpha-1-acid glycoprotein (AGP) by capillary liquid chromatography-electrospray mass spectrometry, *J. Mass Spectrom.* 40 (11) (2005) 1472–1483.
56. D.F. Blackburn, T.W. Wilson, Antihypertensive medications and blood sugar: theories and implications, *Can. J. Cardiol.* 22 (3) (2006) 229–233.
57. J.I. Barzilay, B.R. Davis, J.A. Cutler, S.L. Pressel, P.K. Whelton, J. Basile, et al., Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), *Arch. Intern Med* 166 (20) (2006) 2191–2201.
58. P.R. Akhrass, S.I. McFarlane, Telmisartan and cardioprotection, *Vasc. Health Risk Manag.* 7 (2011) 677–683.
59. S. Yusuf, H. Gerstein, B. Hoogwerf, J. Pogue, J. Bosch, B.H. Wolfenbutter, et al., Ramipril and the development of diabetes, *JAMA* 286 (15) (2001) 1882–1885.
60. K.L. McCall, D. Craddock, K. Edwards, Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on the rate of new-onset diabetes mellitus: a review and pooled analysis, *Pharmacotherapy* 26 (9) (2006) 1297–1306.
61. M. Schupp, J. Janke, R. Clasen, T. Unger, U. Kintscher, Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity, *Circulation* 109 (17) (2004) 2054–2057.
62. H. Kakuta, E. Kurosaki, T. Niimi, K. Gato, Y. Kawasaki, A. Suwa, et al., Distinct properties of telmisartan on agonistic activities for peroxisome proliferator activated receptor γ among clinically used angiotensin II receptor blockers: drug-target interaction analyses, *J. Pharm. Exp. Ther.* 349 (1) (2014) 10–20.
63. S.C. Benson, H.A. Pershadsingh, C.I. Ho, A. Chittiboyina, P. Desai, M. Pravenec, et al., Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity, *Hypertension* 43 (5) (2004) 993–1002.
64. M. Schupp, M. Clemenz, R. Gineste, H. Witt, J. Janke, S. Helleboid, et al., Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity, *Diabetes* 54 (12) (2005) 3442–3452.
65. A. Abd-Eltawab Tammam, W.Y. Rizg, A. Fakhry Boushra, M. Alhelf, M. Alissa, G. F. Soliman, et al., Telmisartan versus metformin in downregulating myostatin gene expression and enhancing insulin sensitivity in the skeletal muscles of type 2 diabetic rat model, *Front. Pharmacol.* 14 (2023) 1228525.
66. Altekruze SF, Henley JS, Cucinelli JE, McGlynn KA (2014) Changing hepatocellular carcinoma incidence and liver cancer mortality rates in the United States. *Off J Am Coll Gastroenterol* 109(4):542–553.
67. Morishita A, Iwama H, Fujihara S, Sakamoto T, Fujita K, Tani J, Miyoshi H, Yoneyama H, Himoto T, Masaki T (2016) MicroRNA profiles in various hepatocellular carcinoma cell lines. *Oncol Lett* 12(3):1687–1692.

TELMISARTAN IN LIGHT OF THE LATEST CLINICAL STUDIES: EFFICACY AND PROSPECTS FOR USE

Chmyr N.V.

Danylo Halytsky Lviv Medical University

Bazylyevych A.Ya.

Danylo Halytsky Lviv Medical University

Telmisartan, a representative of the angiotensin II receptor blocker (ARB) class, is a highly effective medicine for the treatment of arterial hypertension, both in monotherapy and in combination. Its uniqueness lies in the longest half-life among ARBs, which ensures stable and long-lasting blood pressure control throughout the day.

In addition to its main action, telmisartan has a partial agonistic effect on PPAR γ receptors. Unlike full PPAR γ agonists (thiazolidinediones), Telmisartan improves metabolic parameters without causing undesirable side effects. Telmisartan is an antagonist of angiotensin II type I receptors, which are key in regulating vascular tone, aldosterone production and sympathetic nervous tone. Its partial agonistic activity on PPAR γ gives it anti-inflammatory, anti-proliferative and antioxidant properties, making it valuable for the treatment of patients with metabolic disorders, diabetes mellitus, atherosclerosis and cardiovascular complications. Particular attention is paid to the potential of telmisartan in oncology. The drug may exhibit antiproliferative, anti-apoptotic and anti-metastatic effects, which may form the basis for future clinical trials to repurpose the medicine as a potential anti-cancer agent.

The multifaceted pharmacological properties of Telmisartan – from antihypertensive and metabolic to anti-inflammatory, cardio-, nephro-, neuro- and anticancer – make it a promising agent for the treatment of a wide range of diseases. The combination of these effects makes it especially valuable for patients with combined cardiovascular and metabolic pathology, and also opens up new possibilities for its therapeutic use outside the boundaries of classical cardiology.

Key words: Telmisartan, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity.