

Telmisartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego — wskazówki praktyczne

Telmisartan in hypertensive treatment — practicalities

Summary

Blockade of the renin-angiotensin system plays a pivotal role in the treatment of high blood pressure and prevention of target organ damage. Telmisartan is an angiotensin II receptor blocker displaying beneficial unique pharmacologic properties, metabolic effects, antihypertensive efficacy in monotherapy and combinations and good tolerance. Clinical studies confirm that telmisartan improves endothelial function, insulin sensitivity and lipid profiles, reduces arterial stiffness, left ventricular hypertrophy and the recurrence of atrial fibrillation. In addition, telmisartan improves renal function and has potential beneficial effects on prevention of cerebrovascular disease. The ONTARGET study has shown that telmisartan provides similar cardiovascular protection to ramipril in high-risk patients, while being better tolerated.

key words: telmisartan, hypertension, cardiovascular risk, hypertensive treatment

Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 3, pages 169–178.

wania. Nowością w podejściu do tej grupy leków jest preferowanie poszczególnych preparatów ze względu na EBM (*Evidence Based Medicine*) dla wskazań dodatkowych [1]. Opublikowane w ostatnich latach wyniki dużych badań klinicznych i metaanaliz w nadciśnieniu tętniczym, a także przesłanki patofizjologiczne sugerują brak efektu klasy w niektórych grupach leków. Pozwala to na wskazanie preferowanych podgrup w obrębie podstawowych klas leków w terapii hipotensyjnej. Lista wskazań szczegółowych dla sartanów jest równie długa jak dla inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*). Ich słabsza pozycja w przypadku pacjentów z powikłaniami sercowymi (co nie dotyczy telmisartanu) kompensowana jest preferowaniem tych leków przed ACE-I u pacjentów z przebyłym udarem mózgu oraz u pacjentów pulmonologicznych (nie indukują kaszlu), co zostało usankcjonowane w tych zaleceniach. W tabeli I przedstawiono propozycje szczególnych wska-

Miejsce sartanów w zaleceniach PTNT 2011

Pozycja leków blokujących receptor AT₁ dla angiotensyny (sartanów) jest na tyle ugruntowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego, że aktualne zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) 2011 ograniczają się jedynie do zamieszczenia szczegółowych wskazań do ich stosowania.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych SPSK-1 PUM
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin
tel.: (91) 425–35–50, faks: (91) 425–35–52
e-mail: widecka@o2.pl

 Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

Tabela I. Preferowana terapia antagonistami receptora AT₁ dla angiotensyny (ARB)

Table I. Preferred therapy angiotensin receptor AT₁ blockers (ARB)

NT niepowikłane (monoterapia) — telmisartan ^{EBM} , walsartan ^{EBM}
NT niepowikłane (terapia skojarzona) — telmisartan, walsartan, losartan
NT <i>non-dipper</i> — walsartan
NT + przerost lewej komory — losartan ^{EBM}
NT + choroba niedokrwienna serca — walsartan ^{EBM} , telmisartan ^{EBM}
NT + niewydolność serca — walsartan ^{EBM} , kandesartan ^{EBM}
NT + udar mózgu — eprosartan ^{EBM}
NT + zespół metaboliczny — telmisartan, walsartan ^{EBM}
NT + dna moczanowa — losartan ^{EBM}

Tabela II. Wskazania rejestracyjne dla ARB**Table II.** Registration readings for ARB

	Telmisartan	Walsartan	Irbesartan	Kandesartan	Losartan	Eprosartan
Nadciśnienie tętnicze	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Leczenie chorób nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2	–	–	✓	–	✓	–
Zmniejszenie ryzyka udaru mózgu u pacjentów z przerostem lewej komory serca (LVH)	–	–	–	–	✓	–
Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym	✓	–	–	–	–	–
Miażdżyca	✓	–	–	–	–	–
Choroba wieńcowa	✓	–	–	–	–	–
Choroba tętnic obwodowych	✓	–	–	–	–	–
Udar mózgu	✓	–	–	–	–	–
Cukrzyca typu 2 z uszkodzeniem narządów docelowych	✓	–	–	–	–	–
Niewydolność serca lub dysfunkcja LV	–	✓	–	✓	✓	–
Stan po nowo przeżytym zawale	–	✓	–	–	–	–

zań w terapii nadciśnienia dla poszczególnych preparatów sartanów. Ze względu na wskazania dodatkowe zdecydowano się na rekomendowanie nowszych preparatów sartanów w przypadku powikłań sercowych. Na pewno pozycję lidera w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka z powikłaniami sercowo-naczyniowym należy po badaniu *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) przyznać telmisartanowi, co przedstawiono w tabeli II.

Ale warto pamiętać, że najsilniejszą stroną sartanów jest ich doskonała tolerancja. Ponieważ leki tej grupy posiadają również udokumentowane działanie narządoprotekcyjne, sartany stanowią optymalny wybór przy rozpoczęciu terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym. Dotyczy to szczególnie preparatów o udokumentowanym całodobowym działaniu hipotensyjnym jak telmisartan [2].

Telmisartan na tle innych sartanów

Telmisartan wyróżnia się szczególnie korzystnym profilem farmakokinetycznym. Jego hipotensyjny efekt jest wynikiem długotrwałej i selektywnej blokady receptorów AT1 dla angiotensyny II. Na podstawie badań *in vitro* ustalono, że ma on największe powinowactwo do wiązania z ludzkim receptorem angiotensyny II typu 1 (AT1) spośród wszystkich znanych sartanów [3]. Należy również podkreślić, że telmisartan jest najbardziej lipofilnym antagonistą receptora angiotensyny II, co ułatwia mu dyfuzję przez błony komórkowe i dotarcie do trudno dostępných kompartmentów tkankowych [4].

Ponadto lek ten odznacza się największą objętością dystrybucji spośród wszystkich antagonistów re-

ceptora angiotensyny II, dzięki temu może on w większym stopniu penetrować do tkanek obwodowych, gwarantując skuteczną blokadę układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) [5].

Z praktycznego punktu widzenia najważniejsza jest odpowiedź na pytania:

1. w jakich grupach pacjentów z nadciśnieniem tętniczym preferować leczenie opierając się na telmisartanie?

2. kiedy i u kogo stosować preparat złożony zawierający telmisartan?

Pacjent z nadciśnieniem niepowikłanym

Najważniejsze kryteria idealnego leku hipotensyjnego w nadciśnieniu niepowikłanym to dowody na jego całodobową skuteczność oraz zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym. Telmisartan spełnia wszystkie te warunki.

Okres biologicznego półtrwania telmisartanu w surowicy krwi jest najdłuższy spośród wszystkich antagonistów receptora angiotensyny II stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i zapewnia on 24-godzinną skuteczność działania przeciwnadciśnieniowego między kolejnymi dawkami leku, w tym także we wczesnych godzinach porannych.

Na podstawie badań klinicznych parametr *through to peak ratio* dla telmisartanu, określający maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego i obniżenie ciśnienia bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku, oszacowano na powyżej 80% zarówno po podaniu dawki 40 mg, jak i 80 mg [6]. Ten długotrwały efekt hipotensyjny telmisartanu ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ zapobiega porannemu wzrostowi ciśnienia tętniczego. We wczesnych godzinach porannych odnotowuje się bowiem

zwiększoną zapadalność na powikłania nadciśnienia tętniczego, takie jak ostry zespół wieńcowy i udar mózgu. Ponadto całodobowe działanie telmisartanu przy dawkowaniu raz na dobę pozwala na prosty schemat leczenia i sprzyja przestrzeganiu zaleceń przez pacjentów.

Pacjent z nadciśnieniem i przerostem lewej komory

Badania kliniczne dowiodły, że telmisartan powoduje regresję przerostu mięśnia lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*). W zakresie redukcji LVH telmisartan był porównywany z innymi lekami hipotensyjnymi, w tym diuretykami, beta-adrenolitykami, ACE-I oraz pozostałymi sartanami [7–9]. Wyniki badań wskazują na zależność między regresją LVH a zmniejszeniem liczby nowych przypadków migotania przedsionków [10].

W badaniu ONTARGET częstość występowania nowych przypadków migotania przedsionków była nieco mniejsza w grupie otrzymującej telmisartan niż w grupie leczonej ramipilem [11].

W innej próbie klinicznej porównano skuteczność telmisartanu i karwedilolu w prewencji nawrotu migotania przedsionków u 154 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których w niedawnej przeszłości wystąpił epizod migotania przedsionków. Kolejny epizod migotania przedsionków obserwowano u 14,2% chorych (10/70) leczonych telmisartanem i u 37% (23/62) leczonych karwedilem ($p < 0,005$). Dodatkowo czas do nawrotu migotania przedsionków w grupie z telmisartanem był dłuższy niż w grupie leczonej karwedilem [12].

Pacjent z zespołem metabolicznym i cukrzycą

Unikatową cechą telmisartanu jest wreszcie podobieństwo strukturalne jego cząsteczki do agonistów receptorów jądrowych PPAR-gamma, co nadaje mu właściwości tiazolidinedionów [13]. Spostrzeżenia te potwierdza obserwacja kliniczna pacjentów z zespołem metabolicznym, która wykazała, że pod wpływem leczenia telmisartanem doszło u nich do znamiennego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi oraz zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę [14]. Istnieją także badania porównujące telmisartan innymi sartanami, które wskazują na istotne różnice w zakresie wpływu na osoczowe stężenie insuliny, glukozy, triglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, a także adiponektyny i mediato-

rów zapalnych, na korzyść telmisartanu, zgodnie z dodatkowymi tiazolidinedionowymi działaniami tego leku [15, 16]. W badaniu oceniającym zdolność różnych sartanów do aktywacji PPAR-gamma, telmisartan, jako jedyny spośród sartanów, powodował silną (27-krotną) aktywację receptorów jądrowych zwiększając tym samym isulinowrażliwość. Spostrzeżenia te potwierdza obserwacja kliniczna pacjentów z zespołem metabolicznym, która wykazała, że pod wpływem leczenia telmisartanem, doszło u nich do znamiennego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi oraz zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę, a co za tym idzie — obniżenia stężenia triglicerydów oraz zmniejszenia ryzyka miażdżycy tętnic.

W piśmiennictwie opublikowano liczne dowody, że telmisartan poprawia wrażliwość na insulinę oraz profil lipidowy. Wśród chorych z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym w stopniu umiarkowanym telmisartan 40 mg był znacznie bardziej skuteczny niż eprosartan 600 mg w zakresie redukcji cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu całkowitego i triglicerydów [16]. Z kolei w innym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, telmisartan 40 mg powodował istotnie większą redukcję cholesterolu frakcji LDL oraz cholesterolu całkowitego niż nifedipina GITS 20 mg [17]. Taki korzystny wpływ telmisartanu na profil lipidowy był obserwowany również w próbie klinicznej, w której pacjenci zarówno z cukrzycą, jak i bez cukrzycy leczeni byli telmisartanem. Po roku terapii tym lekiem uzyskano zmniejszenie stężenia triglicerydów i cholesterolu w całej populacji badanej [18].

W innych badaniach potwierdzono poprawę wskaźników kontroli glikemii mierzonych hemoglobina glikowaną u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych telmisartanem [19]. Zmniejszenie insulinooporności pod wpływem tego preparatu wykazano również u pacjentów bez cukrzycy [20].

Pacjent z przewlekłą chorobą nerek

Od dawno wiadomo, że nadciśnienie tętnicze i związane z nim zaburzenia aktywności układu RAA przyczyniają się do progresji choroby nerek. Podwyższone ciśnienie i dysfunkcja śródbrłonna w kłębuszkach nerkowych prowadzą do uszkodzenia ściany naczyń, czego klinicznym wykładnikiem w początkowych stadiach przewlekłej choroby nerek jest mikroalbuminuria. W ciągu ostatnich lat uzyskano wiele dowodów klinicznych, że zablokowanie układu RAA zatrzymuje progresję

niewydolności nerek poprzez zmniejszenie ciśnienia filtracyjnego, parametrów zapalnych i stresu oksydacyjnego.

Opublikowano wiele z tych dowodów o skutecznym działaniu telmisartanu w leczeniu pacjentów z niewydolnością nerek. Do najważniejszych należą wyniki badania *Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril* (DETAIL), w którym porównano wpływ telmisartanu z enalaprilem na hamowanie progresji niewydolności nerek w cukrzycy typu 2 współistniejącej z nadciśnieniem tętniczym. Za punkty końcowe przyjęto zmiany współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*), ogólną śmiertelność oraz działania niepożądane obu leków. Po 5 latach obserwacji wykazano, że telmisartan jest tak samo skuteczny jak enalapril u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą we wczesnym stadium nefropatii, w zakresie zmniejszania wskaźnika GFR oraz dobrej kontroli parametrów nerkowych. Jest zatem jedynym z antagonistów receptora angiotensyny II, który jest porównywalny z lekiem referencyjnym w tak długim okresie leczenia [21].

Celem badania *Telmisartan versus Ramipril in renal Endothelial Dysfunction* (TRENDY) było wykazanie, że telmisartan poprawia funkcję śródbłoka naczyń nerkowych przynajmniej tak samo skutecznie jak ramipril, poprzez obniżenia ciśnienia tętniczego i stymulację syntezy tlenku azotu i uwalniania go ze śródbłoka. Telmisartan istotnie poprawiał przepływ osocza przez nerki oraz zmniejszał opór naczyniowy. Ramipril nie zmieniał tych parametrów. U pacjentów uczestniczących w badaniu TRENDY wyjściowe stężenie albuminurii uległo istotnemu zmniejszeniu. Wpływ obu leków na wtórne punkty końcowe był porównywalny [22].

Nefroprotektoryjne działanie telmisartanu u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym potwierdzono w dwóch dużych badaniach opublikowanych w 2008 roku.

W badaniu *A trial to investigate the efficacy of telmisartan versus VALsartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with overt nephropathy* (VIVALDI) z udziałem 885 chorych na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę typu 2 ze współistniejącą nefropatią cukrzycową, oceniano skuteczność telmisartanu w hamowaniu regresji chorób nerek poprzez redukcję proteinurii u chorych na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę typu 2, w porównaniu z walsartanem. Na podstawie jego wyników stwierdzono porównywalny wpływ telmisartanu w dawce 80 mg i walsartanu w dawce 160 mg na wydalanie białka z moczem i GRF w trakcie rocznej obserwacji [23].

Z kolei celem badania *A comparison of telmisartan versus losartan in hypertensive type 2 Diabetic*

patients with Overt nephropathy (AMADEO) było porównywanie skuteczności telmisartanu i losartanu w hamowaniu progresji chorób nerek poprzez redukcję proteinurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Po 52 tygodniach obserwacji wykazano, że leczenie telmisartanem w porównaniu ze stosowaniem losartanu charakteryzuje się bardziej wyrażonym wpływem na zmniejszenie wydalania białka z moczem, przy porównywalnej skuteczności hipotensyjnej obu leków [24].

Należy także przytoczyć wyniki wielośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego, z podwójnie ślełą próbą, badania *The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy* (INNOVATION), którego celem była ocena wpływu dużych i małych dawek telmisartanu na obniżenie mikroalbuminurii. W badaniu wzięło udział 675 pacjentów z cukrzycą typu 2, początkową nefropatią, z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy, z nadciśnieniem lub bez niego. Pacjenci otrzymywali telmisartan w rosnących dawkach: 20 mg, 40 mg, 80 mg lub placebo. Istotne korzyści w postaci zmniejszenia mikroalbuminurii odnotowano u chorych na cukrzycę typu 2 po roku stosowania telmisartanu [25].

Jak wynika z przytoczonych doświadczeń klinicznych, telmisartan zmniejsza mikroalbuminurię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz proteinurię w przebiegu nefropatii cukrzycowej i niecukrzycowej, zwalnia postęp nefropatii cukrzycowej oraz jest bezpieczny u pacjentów z nadciśnieniem i różnymi stadiami niewydolności nerek.

Pacjent z chorobą naczyniową mózgu

Nadciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, a ciągła zależność między wysokością ciśnienia tętniczego a częstością występowania udarów mózgu została jednoznacznie udowodniona [26]. Dane z prób klinicznych dowodzą również, że stosunkowo nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego znacząco zmniejsza ryzyko udaru mózgu [27].

Ochronny wpływ antagonistów receptora angiotensynowego na ośrodkowy układ nerwowy nie ogranicza się jednak do działania hipotensyjnego, ale wynika on również z selektywnej blokady receptorów AT1 z jednoczesnym pobudzeniem AT2 przez nagromadzoną wolną angiotensynę II. W badaniach na zwierzętach wykazano bowiem, że stymulacja receptorów AT2 przez angiotensynę zmniejsza obszar niedokrwienia mózgu [28]. Ponadto sartany poprawiają krążenie mózgowie,

zmniejszają napięcie ścian naczyń oraz wpływają na redukcję grubości *intima-media* w tętnicy śródkowej mózgu.

Co prawda w badaniu *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes* (PROFESS) przeprowadzonym u pacjentów po przebytych udarach lub incydencie przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego obniżenie ciśnienia do 136 mm Hg przez dołączenie do dotychczasowego leczenia telmisartanu nie wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania ponownych udarów mózgu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [29]. W jego interpretacji należy jednak wziąć pod uwagę małą różnicę ciśnienia tętniczego po leczeniu, krótki czas obserwacji (2,5 r.), a także częste stosowanie innych leków (wszyscy pacjenci otrzymywali leki przeciwpłytkowe, a połowa z nich leki hipolipemizujące), duży odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie, czy też rozpoczynanie leczenia po upływie krótkiego czasu od wystąpienia incydentu naczyniowo-mózgowego, który kwalifikował chorych do udziału w tym badaniu.

Wpływ telmisartanu na funkcje poznawcze został zbadany wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku [30]. Telmisartan 80 mg w połączeniu z hydrochlorotiazydem (HCTZ) 12,5 mg zapewniał nie tylko lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, ale także miał lepsze wyniki w testach poznawczych w porównaniu z kombinacją lisinaprilu 20 mg i hydrochlorotiazylu.

Pacjent wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego — skuteczna prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych

Najważniejszym badaniem, którego wyniki ogłoszono w połowie 2008 roku, było wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, z podwójnie ślełą próbą badanie ONTARGET [11]. Jego celem była odpowiedź na pytanie: czy u chorych obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, bez niewydolności serca, stosowanie telmisartanu jest nie mniej skuteczne w zapobieganiu incydentom naczyniowym oraz czy terapia skojarzona obu lekami jest korzystniejsza od leczenia samym ramipilem?

Do badania ostatecznie włączono 25 620 osób, z czego 27% stanowiły kobiety, 85% miało w wywiadzie chorobę sercowo-naczyniową, 69% nadciśnienie, a 38% cukrzycę. Znaczny odsetek osób otrzymywał już wcześniej leki o udowodnionej skuteczności w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego (statyny 61,6%, leki przeciwpłytkowe 80,9%, beta-adrenolityki 56,9% i diuretyki 28%).

Wartości ciśnienia tętniczego po 6 tygodniach leczenia zostały zredukowane o 6,4/4,3 mm Hg w grupie otrzymującej ramipril, o 7,4/5,0 mm Hg w grupie otrzymującej telmisartan, a w przypadku leczenia skojarzonego o 9,8/6,3 mm Hg.

Wyniki badania ONTARGET wykazały, że telmisartan nie ustępuje ramiprilowi pod względem redukcji częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego ($p = 0,004$), jak również drugorzędowego punktu końcowego złożonego z zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dodatkowo w grupie telmisartanu liczba pacjentów przerywających leczenie była istotnie mniejsza niż w przypadku osób stosujących ramipril, nawet mimo fazy wstępnej badania, w której celem było dopuszczenie do randomizacji tylko tych osób, które dobrze tolerowały oba proponowane leki. W podsumowaniu badania autorzy stwierdzają, że telmisartan okazał się równie skuteczny jak ramipril u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub cukrzycą z obecnymi powikłaniami narządowymi, ale bez niewydolności serca, a w mniejszym odsetku przypadków wywołuje działania niepożądane typowe dla ACE-I.

W podsumowaniu badania ONTARGET jego autorzy stwierdzili, że u chorych obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, bez objawowej niewydolności serca, stosowanie telmisartanu przeciętnie przez 56 miesięcy było równie skuteczne pod względem zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym, a dodatkowo lepiej tolerowane, jak leczenie ramipilem.

W siostrzanym badaniu *Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease* (TRANSCEND) oceniano efekt telmisartanu w porównaniu z placebo u chorych z tych samych grup dużego ryzyka, nietolerujących ACE-I [31]. Rekrutowano do niego chorych, którzy we wstępnej fazie badania ONTARGET nie tolerowali ramiprilu. Telmisartan lub placebo były dodawane do dotychczas stosowanej terapii, często o udowodnionym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Pierwszorzędnymi punktami końcowymi były: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca.

W pierwszym tygodniu badania pacjenci przyjmowali placebo, a przez następne 2 tygodnie telmisartan raz dziennie w dawce 80 mg. Po tym czasie randomizowano ich do jednej z dwóch grup otrzymujących 80 mg telmisartanu lub placebo. Pierwsza wizyta kontrolna miała miejsce po 6 tygodniach od randomizacji, a kolejne odbywały się co 6 miesięcy.

Tabela III. Terapia hipotensyjna oparta na telmisartanie — grupy pacjentów**Table III.** Hypotensive therapy based on Telmisartan — groups of patients

Dla pacjenta z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym — silne działanie hipotensyjne w ciągu ostatnich godzin przed przyjęciem kolejnej dawki leku
Dla pacjenta z zespołem metabolicznym lub cukrzycą — poprawa w zakresie parametrów gospodarki węglowodanowej i lipidowej
Dla pacjenta z niewydolnością nerek — działanie nefroprotecyjne wykazane w programie PROTECTION
Dla pacjenta z ryzykiem sercowo-naczyniowym — program ONTARGET: skuteczność w zakresie redukcji ryzyka chorób układu krążenia porównywalna z ramipilem

W sumie do badania włączono 5926 pacjentów: 2954 w grupie telmisartanu i 2972 w grupie placebo, przy czym grupy te nie różniły się między sobą istotnie. Średni wiek badanych wynosił $66,9 \pm 7,3$, kobiety stanowiły 43,0% badanej populacji, 76,4% uczestników badania chorowało na nadciśnienie tętnicze, a 35,7% na cukrzycę.

U pacjentów z grupy telmisartanu obserwowano nieistotnie statystycznie mniejszą częstość występowania głównego punktu końcowego w porównaniu z grupą placebo — współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) wynosił 0,92, a 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) wahał się w granicach 0,81–1,05, $p = 0,26$. Natomiast analiza drugorzędowych złożonych punktów końcowych wykazała ich rzadsze występowanie w grupie telmisartanu niż w grupie placebo. W grupie leczonej telmisartanem stwierdzono mniejszą częstość występowania zawałów serca (3,9% *v.* 14,8%), udarów mózgu (3,8% *v.* 4,6%), a także nowych przypadków cukrzycy. Skorygowanie względem zmian wartości ciśnienia tętniczego nie zmieniło istotności statystycznej.

Powyżej przedstawione dane dostarczyły kolejnych dowodów klinicznych, że telmisartan jest równie skuteczny jak dotychczas stosowane ACE-I (ramipril) w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, a zatem może być stosowany u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Profile pacjentów, u których z punktu widzenia EBM można stosować terapię hipotensyjną opartą na telmisartanie przedstawiono schematycznie w tabeli III.

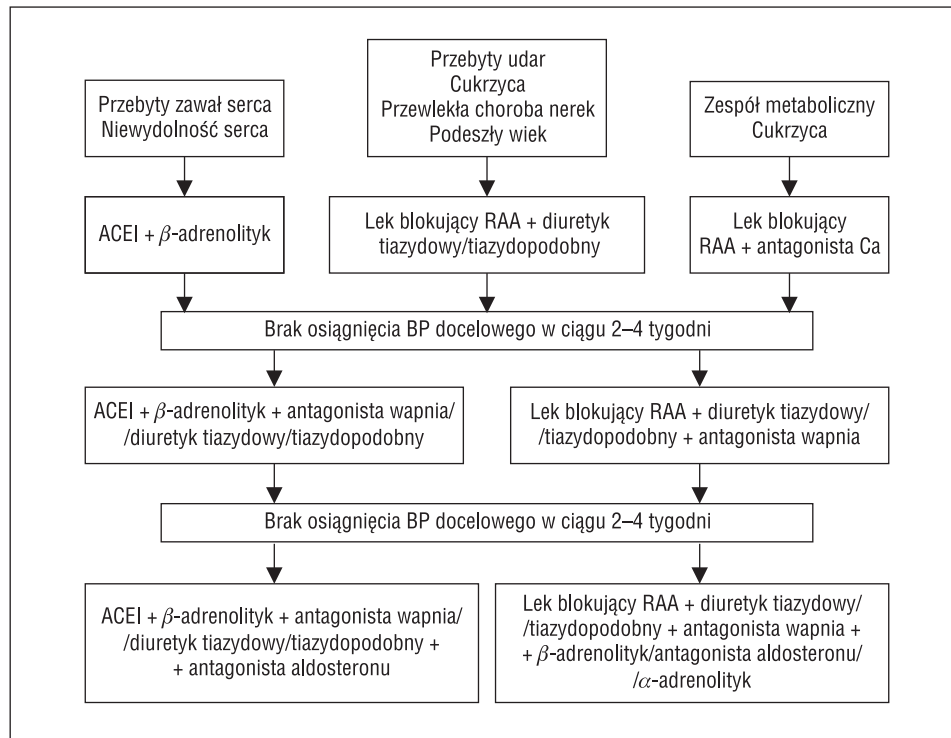
Kiedy i kogo leczyć lekiem złożonym telmisartan/HCTZ?

Ze szczegółowego algorytmu terapii hipotensyjnej zamieszczonego w wytycznych PTNT 2011, wynika, że decyzję o rozpoczęciu leczenia od monoterapii lub terapii skojarzonej należy podjąć w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego oraz zakładanego spadku ciśnienia tętniczego koniecznego do osiągnięcia ciśnienia docelowego. Większość pacjen-

tów z nadciśnieniem wymaga do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia 2 leków hipotensyjnych. Dlatego w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczyna się od 2 leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków w dawkach maksymalnych. Według wytycznych PTNT 2011 do podstawowych połączeń dwulekowych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą: ACE-I + antagonisty wapnia, ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, sartan + diuretyk tiazydowy, sartan + antagonisty wapnia [1]. Preferowany wybór leków złożonych w zależności od towarzyszących schorzeń u chorych z nadciśnieniem tętniczym na podstawie wytycznych PTNT 2011 przedstawiono na rycinie 1.

Lek złożony telmisartan/HCTZ stanowi przykład jednego z najskuteczniejszych połączeń leku blokującego układ RAA z lekiem moczopędnym. Połączenie takie uznawane jest za optymalne pod względem synergistycznego działania hipotensyjnego i przeciwstawnego działania metabolicznego obu składowych. Wyróżnia ten preparat bardzo dobra tolerancja, wynikająca z ograniczania przez sartan działań niepożądanych diuretyku tiazydowego (szczególnie hipokalemii) oraz szczególnej cechy sartanów, jaką jest nieznaczna liczba objawów niepożądanych [32].

Połączenie telmisartanu z HCTZ było porównywane również z preparatami złożonymi, w skład których wchodził inny antagonisty receptora angiotensyny II i HCTZ. Wykazano, że preparat złożony telmisartan/HCTZ jest bardziej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego w okresie poprzedzającym przyjęcie kolejnej dawki (okres zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego) w porównaniu z preparatem złożonym losartan/HCTZ. W ramach tego badania, oprócz klinicznych pomiarów ciśnienia tętniczego wykonanych w czasie, gdy lek wykazywał najsłabsze działanie, wykonano ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) w celu oceny, w jakim stopniu kontrolowane jest średnie ciśnienie tętnicze w okresie między kolejnymi dawkami leku. W grupach



Rycina. 1. Preferowany wybór leków złożonych według PTNT 2011

Figure 1. Preferred choice of fixe dose combination therapy according to PTNT 2011

otrzymujących telmisartan wykazano istotną statystycznie przewagę nad grupą otrzymującą losartan pod względem podstawowego punktu końcowego — średniej zmiany ciśnienia rozkurczowego w stosunku do wartości wyjściowej w trakcie ostatnich 6 godzin odstępu między kolejnymi dawkami. W przypadku obu grup otrzymujących telmisartan stwierdzono przewagę nad losartanem pod względem zmian średnich dobowych wartości ciśnienia zmierzonych metodą ABPM w porównaniu z wartościami wyjściowymi [33].

Szczególną grupą są pacjenci obciążeni dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z uwzględnieniem otyłości i cukrzycy typu 2, u których często trudne jest osiągnięcie dobrej kontroli ciśnienia. W takiej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym, nadwagą/otyłością i cukrzycą typu 2, telmisartan w połączeniu z HCTZ okazał się bardziej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego w okresie poprzedzającym przyjęcie kolejnej dawki, w porównaniu z leczeniem skojarzonym walsartanem i HCTZ [badanie SMOOTH (*Study of Micardis in Obese/Overweight Type-2 Diabetics with Hypertension*)] [34].

Aktualnie nie podlega dyskusji, że leczenie hipotensyjne u osób w podeszłym wieku przynosi duże korzyści, chociaż kontrola ciśnienia w tej grupie chorych może przysparzać trudności. Badanie *A Com-*

parison of Telmisartan plus HCTZ with Amlodipine plus HCTZ in Older Patients with Predominantly Systolic Hypertension (ATHOS) miało na celu porównanie działania hipotensyjnego telmisartanu w dawce 40–80 mg stosowanego łącznie z HCTZ w dawce 12,5 mg oraz amlodipiny w dawce 5–10 mg stosowanej łącznie z HCTZ w dawce 12,5 mg u osób starszych z nadciśnieniem skurczowym [46]. Dzięki podawaniu skojarzenia telmisartanu z HCTZ uzyskano istotne obniżenie SBP w porównaniu ze skojarzeniem amlodipiny z HCTZ w okresach 24 godzin, rano i w ciągu dnia. W grupie skojarzenia telmisartanu z HCTZ uzyskano również istotnie większy odsetek pacjentów (65,9%; $p = 0,0175$) z dobrą kontrolą ciśnienia skurczowego (dobowa średnia SBP < 140 mm Hg) niż w grupie skojarzenia amlodipiny z HCTZ (58,3%). Co więcej, w grupie stosującej amlodipinę wystąpiło więcej działań niepożądanych niż w grupie stosującej telmisartan. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były obrzęki obwodowe, które wystąpiły u 6 pacjentów (1,2%) stosujących kombinację telmisartan + HCTZ w porównaniu ze 122 pacjentami (24,3%) stosującymi kombinację amlodipina + HCTZ. Ogółem, w grupie stosującej amlodipinę większa liczba pacjentów przerwała leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych niż w grupie leczonej telmisartanem [35].

Lek złożony telmisartan/HCTZ to nie to samo co monoterapia HCTZ

W monoterapii nadciśnienia tętniczego w zaleceniach PTNT 2011 preparatami I rzutu pozostały leki z 5 podstawowych grup od lat posiadających ten status w Europie. Jednak w obrębie 3 z tych grup: diuretyków tiazydowych, beta-adrenolityków i antagonistów wapnia zdecydowano się, co stanowi na pewno nowość w zaleceniach krajowych i międzynarodowych, zasignalizować wyróżnienie pewnych podgrup. Warto doprecyzować, że te preferencje dotyczą przede wszystkim monoterapii lub rozpoczęcia terapii farmakologicznej [1, 2]. Ku zaskoczeniu pierwsze sygnały kwestionujące przydatność klasycznych diuretyków tiazydowych w terapii hipotensyjnej napłynęły ze Stanów Zjednoczonych, a więc z kraju, w którym zalecenia JNC 7 rekomendują rozpoczęcie terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem niepowikłanym zawsze od tej grupy leków. W odniesieniu do HCTZ podnoszono brak dowodów z dużych badań klinicznych w nadciśnieniu na jego skuteczność w małych dawkach w prewencji sercowo-naczyniowej, krótszy od diuretyków tiazydopodobnych czas działania i niską skuteczność hipotensyjną [36].

Należy podkreślić, iż powyższe uwagi dotyczą tylko monoterapii, a nie leczenia skojarzonego. Są dowody EBM, że HCTZ w leczeniu skojarzonym nie działa tak samo, jak stosowany w monoterapii.

Przewaga preparatu telmisartan/HCTZ nad HCTZ

W ostatnim czasie dostarczono wiele dowodów EBM, że preparaty złożone są zdecydowanie skuteczniejsze od leków stosowanych w skojarzeniu. Lepiej razem niż osobno — tak można skomentować fakt większej skuteczności hipotensyjnej preparatu złożonego w porównaniu z lekami stosowanymi oddzielnie. Coraz więcej danych klinicznych wskazuje na to, że u ogromnej większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego można uzyskać tylko poprzez jednoczesne stosowanie co najmniej 2 leków hipotensyjnych.

W połączeniu sartan/HCTZ diuretyk zwiększa skuteczność hipotensyjną leku blokującego układ RAA, co ma szczególne znaczenie u chorych z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, u chorych nadużywających soli oraz u osób starszych. Jednocześnie obie składowe tej kombinacji wywierają przeciwnie działanie na stężenie potasu w surowicy,

zmniejszając ryzyko jego nadmiernej retencji lub ucieczki. Wskazuje się również, że dodatek leku blokującego układ RAA do diuretyku tiazydowego może zmniejszyć prawdopodobieństwo powstania cukrzycy i zaburzeń lipidowych.

Istotnym zagadnieniem, poruszanym w piśmiennictwie jest możliwość diabetogennego działania HCTZ. W preparacie złożonym telmisartan/HCTZ nie odnotowano żadnego lub niewielki wpływ na ich stężenie. Ten niekorzystny wpływ tiazydu łagodzi czy wręcz eliminuje druga składowa preparatu złożonego — telmisartan. Ten antagonist receptoru AT1 wywiera potencjalnie korzystne działanie w prewencji cukrzycy typu 2 dzięki zwiększeniu wrażliwości tkanek na insulinę oraz poprzez protekcyjne działanie na komórki beta wysp Langerhansa. Leki z grupy antagonistów receptora AT1 zmniejszają włóknienie oraz stres oksydacyjny, co ma szczególne znaczenie dla wrażliwych na to działanie komórek wysp Langerhansa, prowadząc do zwiększenia wydzielania insuliny. Czteroletnie badanie przedłużone wykazało długoterminową dobrą tolerancję i bezpieczeństwo leczenia preparatem złożonym telmisartan/HCTZ w porównaniu z monoterapią. W trakcie tego badania nie zanotowano nowych przypadków cukrzycy w grupie otrzymującej leczenie skojarzone ani istotnych zmian wskaźników biochemicznych [37].

Ponadto leczenie diuretykami powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów, jednak stosując dawkę 12,5 mg HCTZ w preparacie złożonym telmisartan/HCTZ nie odnotowano żadnego lub niewielki wpływ na ich stężenie [38].

W porównaniu z HCTZ stosowanym w monoterapii, preparat złożony telmisartan/HCTZ wykazuje działanie oszczędzające potas. Hipokalemia jest potencjalnie niebezpiecznym działaniem ubocznym diuretyków tiazydowych, które może spowodować wystąpienie powikłań sercowych. U pacjentów przyjmujących HCTZ w monoterapii w dawce 12,5 mg na dobę zaobserwowano spadek stężenia potasu w surowicy o średnio 0,15 mEq/l, podczas gdy u pacjentów otrzymujących preparat złożony telmisartan/HCTZ w dawce 40/12,5 mg lub 80/12,5 mg na dobę średnia nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany stężenia potasu [37].

Podsumowanie

W klasie sartanów, telmisartan wyróżnia się szczególnie **korzystnym profilem farmakokinetycznym i wpływem na zaburzenia metaboliczne oraz dobrą tolerancją**. Ważną cechą tego leku jest naj-

większe powinowactwo do wiązania z ludzkim receptorem angiotensyny II typu I spośród wszystkich preparatów z należących do grupy ARB i długi okres biologicznego półtrwania w surowicy krwi. Zapewnia to **24-godzinną skuteczność działania przeciwnadciśnieniowego** między kolejnymi dawkami leku, w tym także we wczesnych godzinach porannych. Ta cecha sprawia, że telmisartan jest **najsilniejszym lekiem hipotensyjnym spośród wszystkich sartanów**, co potwierdziły badania kliniczne *head to head*.

Z praktycznego punktu widzenia preparat ten z pewnością spełni oczekiwania w grupach pacjentów z **wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym** (ONTARGET, TRANSCEND), w **zespole metabolicznym** (SMOOTH), **cukrzycy** oraz w grupach chorych z **powikłaniami nerkowymi** (DETAIL, VIVALDI, AMADEO, TEREENDY, INNOVATION). Praktycznie można go stosować u wszystkich dorosłych z wyjątkiem kobiet w wieku rozrodczym. Porównanie telmisartanu z ramipriem w badaniu ONTARGET wykazało, że u osób obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym telmisartan będzie **równie skuteczny w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych**, jak lek referencyjny — ramipril, a dodatkowo **lepiej tolerowany**, co zapewne przełoży się także na **lepszy compliance w grupie leczonej telmisartanem**.

Lek złożony telmisartan/HCTZ stanowi przykład jednego z najskuteczniejszych połączeń leku blokującego układ RAA z lekiem moczopędnym. Połączenie takie uznawane jest za optymalne pod względem synergistycznego działania hipotensyjnego i przeciwstawnego działania metabolicznego obu składowych. Wyróżnia ten preparat bardzo dobra tolerancja, wynikająca z ograniczania przez sartan działań niepożądanych diuretyku tiazydowego (szczególnie hipokalemii).

Streszczenie

Blokowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron odgrywa kluczową rolę w leczeniu nadciśnienia tętniczego i zapobieganiu jego narządowym powikłaniom. Telmisartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, wykazującym korzystne, szczególnie właściwości farmakokinetyczne, efekty metaboliczne, skuteczność hipotensyjną w monoterapii i w leczeniu skojarzonym oraz dobrą tolerancję. Badania kliniczne potwierdzają, że telmisartan poprawia funkcję śródbłonna, wrażliwość na insulinę i profil lipidowy, a także zmniejsza przerost mięśnia lewej komory serca, sztywność tętnic i ryzyko nawrotu migotania przedsionków. Dodatkowo telmisartan poprawia

funkcję nerek i ma potencjalny korzystny wpływ na prewencję chorób naczyniowo-mózgowych. Badanie ONTARGET wykazało, że telmisartan zapewnia podobną ochronę układu sercowo-naczyniowego jak ramipril u pacjentów wysokiego ryzyka, a dodatkowo jest lepiej tolerowany.

słowa kluczowe: telmisartan, nadciśnienie tętnicze, ryzyko sercowo-naczyniowe, terapia nadciśnienia
Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 3, strony 169–178.

Piśmiennictwo

- Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym-2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze 2011*; 15 (2): 55–82.
- Tykowski A., Widecka K. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności. *Nadciśnienie Tętnicze 2011*; 15 (2): 211–235.
- Wienen W. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 110: 245–252.
- Wienen W., Enthzerod M., van Meel JCA. i wsp. A review on telmisartan: a novel, longacting aniotensin II-receptor antagonist. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2000; 18: 127–156.
- Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637–645.
- Neutel J.M. Ambulatory blood pressure monitoring to assess the comparative efficacy and duration of action of a novel new angiotensin II receptor blocker — telmisartan. *Blood Press.* 2001; 10 (supl. 4): 27–32.
- Galzerano D., Tammamo P., del Visco L. i wsp. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1563–1569.
- Galzerano D., Tammamo P., Cerciello A. i wsp. Freehand three-dimensional echocardiographic evaluation of the effect of telmisartan compared with hydrochlorothiazide on left ventricular mass in hypertensive patients with mild to moderate hypertension: a multicentre study. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 53–59.
- Petrovic J., Petrovic D., Vukovic N. i wsp. Ventricular and vascular remodeling — effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and/or the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in hypertensive patients. *J. Int. Med. Res.* 2005; 33 (supl. 1): 39A–49A.
- Okin P., Wachtell K., Devereux R.B. i wsp. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242–1248.
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *NEJM* 2008; 358: 1547–1559.
- Galzerano D., Caselli S., Breglio R. i wsp. A multicentre, randomized study comparing efficacy of telmisartan versus carvedilol in preventing atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *Circulation* 2007; 116: 556–557.
- Asmar R., Gosse P., Topouchian J., Ntela G., Gray S., Dudley A. Effects of telmisartan on arterial stiffness in type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002; 3: 176–180.

14. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. i wsp. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diab.* 2005; 4: 1–8.
15. Miura Y., Yamamoto N., Tsunekawa S. i wsp. Replacement of Valsartan and Candesartan by Telmisartan in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes: Metabolic and anti-atherogenic consequences *Diabetes Care* 2005; 28 (3): 757–758.
16. Derosa G., Ragonesi P.D., Mugellini A. i wsp. 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 (7): 457–464.
17. Derosa G., Cicero A.F.G., Bertone G. i wsp. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1228–1236.
18. Michel M.C., Bohner H., Koster J. i wsp. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension. An open-label observational study. *Drug Saf.* 2004; 27: 335–344.
19. Honjo S., Nichi Y., Wada Y. i wsp. Possible beneficial effect of telmisartan on glycemic control in diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2005; 28: 498.
20. Nagel J.M., Tietz A.B., Goke B. i wsp. The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects. *Metabolism* 2006; 55: 1149–1154.
21. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. i wsp. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 952–1961.
22. Schmieder R.E., Delles C., Mimran A. i wsp. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1351–1356.
23. Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (10): 3174–3183.
24. Bakris G., Burgess E., Weir M., Davidai G., Koval S.; AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2008; 74 (3): 364–369.
25. Makino H., Haneda M., Babazono T., Moriva T. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens. Res.* 2008; 31 (4): 657–664.
26. MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1: Prolonged differences in blood pressure. Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 355: 765–774.
27. Collins R., Peto R., MacMahon S. i wsp. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: short-term reductions in blood pressure. Overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 355: 827–838.
28. Iwai M., Liu H.-W., Chen R. i wsp. Possible Inhibition of Focal Cerebral Ischemia by Angiotensin II Type 2 Receptor Stimulation. *Circulation* 2004; 110: 843–848.
29. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. i wsp.; PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225–1237.
30. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. i wsp. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20: 177–185.
31. The TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183.
32. Schumacher H., Mancia G. The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: a retrospective analysis of 50 studies. *Blood Pres. Suppl.* 2008; 1: 32–40.
33. Neutel J.M., Littlejohn T.W., Chrysant S.G. i wsp. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 555–563.
34. Sharma A., Davidon J., Koval S. i wsp. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2007; 6: 28.
35. Neldam S., Edwards C., ATHOS Study Group. Telmisartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine plus hydrochlorothiazide in older patients with systolic hypertension: Results from a large ABPM study. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2006; 15: 151–160.
36. Messerli F.H., Makani H., Benjo A. i wsp. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 590–600.
37. McGill J.B., Reilly P.A. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin. Ther.* 2001; 23: 833–850.
38. Freytag F., Schelling A., Meinicke T. i wsp. Comparison of 26-week efficacy and tolerability of telmisartan and atenolol, in combination with hydrochlorothiazide as required, in the treatment of mild-to-moderate hypertension: a randomized, multicenter study. *Clin. Ther.* 2001; 23: 108–123.