

Telmisartan — skuteczny lek w zapobieganiu i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



WSTĘP

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) niezmiennie, od wielu lat, pozostają główną przyczyną hospitalizacji i zgonów, zarówno w Europie, jak i na całym świecie [1, 2].

Skuteczne leczenie CVD w znacznej mierze zależy od kontroli czynników ryzyka. Jednym z najczęściej występujących w populacji polskiej

czynników ryzyka jest nadciśnienie tętnicze. Redukcja wartości ciśnienia jest istotna dla zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca (MI) czy udar mózgu oraz dla zmniejszenia ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego (ryc. 1) [3].

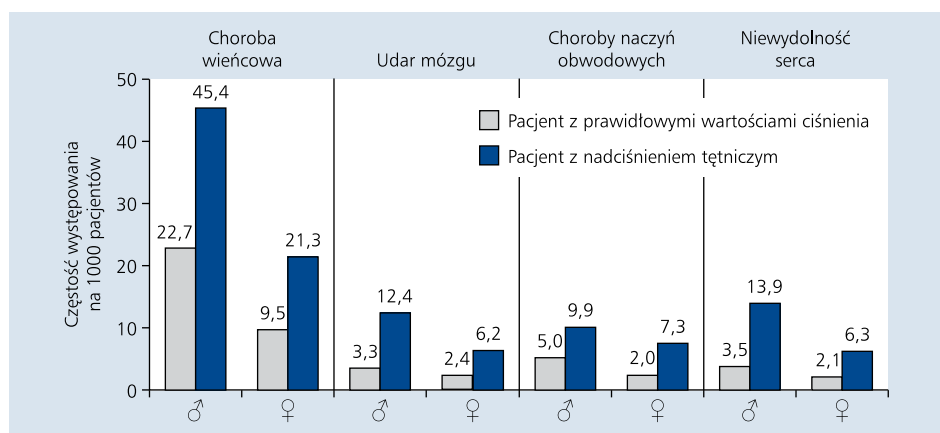
Wśród używanych obecnie w tym celu leków jedną z najczęściej stosowanych grup terapeutycznych są antagoniści receptora angiotensyny II, czyli sartany. Pierwszym zarejestrowanym wskazaniem do ich stosowania było leczenie nadciśnienia tętniczego, ale stopniowo, dzięki publikacji wyników kolejnych badań, wskazania rozszerzyły się. Wybie-

rając korzystny dla pacjenta lek, za każdym razem należy się kierować zarówno skutecznością, jak i bezpieczeństwem potwierdzonym w dużych badaniach klinicznych. Można w tym miejscu postawić sobie kilka pytań: czy wszystkie sartany tak samo skutecznie redukują wartości ciśnienia tętniczego? czy wszystkie są tak samo bezpieczne? czy wszystkie mają takie same zarejestrowane wskazania?

FARMAKODYNAMIKA I FARMAKOKINETYKA TELMISARTANU

Antagoniści receptora angiotensyny II są jedną z grup leków oddziałujących na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Mechanizm działania telmisartanu, podobnie jak innych leków z grupy sartanów, polega na blokowaniu receptora dla angiotensyny II (ryc. 2).

W organizmie człowieka występuje kilka typów tych receptorów, spośród których najwięcej wiadomo o dwóch. Receptory typu 1 dla angiotensyny II (AT_1), które są zlokalizowane głównie w sercu, nadnerczach, mózgu, wątrobie i nerkach, oraz receptory typu 2 (AT_2). Ekspresja receptorów AT_2 jest wysoka u płodu i spada po narodzinach. U osób

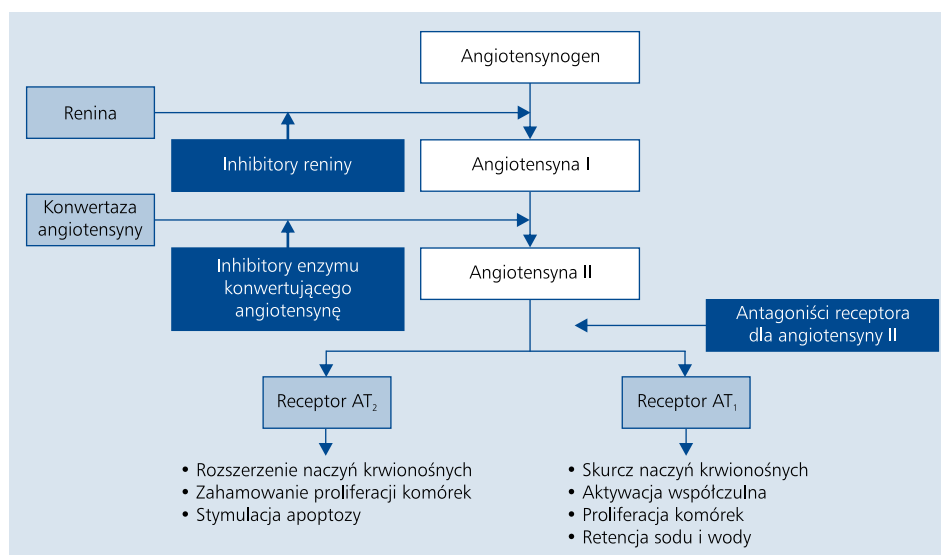


Rycina 1. Nadciśnienie tętnicze a ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, udaru mózgu, choroby naczyń obwodowych i niewydolności serca [na podstawie: Kannel WB, JAMA, 1996; 275: 1571–1576]

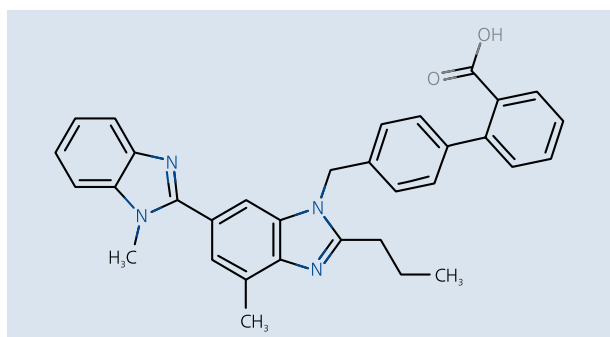
Adres do korespondencji:

dr n. med. Filip M. Szymański, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa, e-mail: filip.szyszanski@wum.edu.pl

Copyright © Via Medica



Rycina 2. Mechanizm działania antagonistów receptora dla angiotensyny II



Rycina 3. Budowa chemiczna telmisartanu

dorosłych można je znaleźć w sercu, nadnerczach, macicy, jajnikach, nerkach i mózgu [4, 5]. Telmisartan jest lekiem wysoce selektywnym w stosunku do receptorów AT₁, których aktywacja wiąże się ze skurczem naczyń krwionośnych, aktywacją współczulną oraz retencją sodu i wody. Zahamowanie aktywności tego receptora powoduje zablokowanie wymienionych mechanizmów, a w konsekwencji m.in. obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), które jak wskazuje ich nazwa, hamują układ RAA poprzez interakcje z enzymem konwertującym angiotensynę, wykazują także interakcje z biostytnezą i metabolizmem bradykininy, tachykininy oraz prostaglandyn. Dzięki swojej wybiórczości sartany są pozbawione takiego działania. Sprawia to, że nie powodują one również większości działań niepożądanych, którymi charakteryzują się inhibitory ACE.

W grupie sartanów telmisartan jest jednym z najnowocześniejszych leków. Wzór chemiczny telmisartanu przedstawiono na rycinie 3. Został on zarejestrowany jako

lek hipotensyjny przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w 1998 r. Od tego czasu lista wskazań do stosowania telmisartanu uległa rozszerzeniu.

W porównaniu z innymi molekułami charakteryzuje się on pewnymi ważnymi odrębnościami, takimi jak wyjątkowo długi i stabilny profil działania. Właściwości farmakokinetyczne telmisartanu i sartanów dostępnych w Polsce przedstawiono w tabeli 1.

W praktyce klinicznej telmisartan stosuje się w postaci doustnej. W większości badań klinicznych analizowano działanie telmisartanu podawanego raz dziennie w dawkach 20–160 mg. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie leku w osoczu ($C_{maks.}$) jest uzyskiwane po 0,5–1 h i wynosi ok. 44,7 mg/l [6]. Stabilne wartości stężenia w osoczu osiągnęte są u pacjentów przyjmujących lek w ciągu 7 kolejnych dni [7].

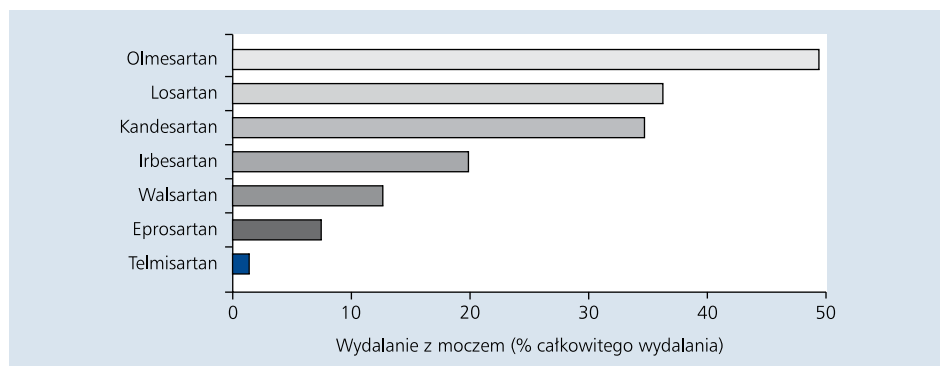
Całkowita biodostępność leku wynosi 42% przy dawce 40 mg/d. i 58% przy dawce 160 mg/d. Biodostępność nieznacznie jest redukowana przez pokarmy (o 6% w przypadku dawki 40 mg/d. i o 20% w przypadku dawki 160 mg/d.), a wzrasta prawie do 100% u pacjentów z niewydolnością wątroby. Zaleca się uważną obserwację chorych z niewydolnością wątroby, u których rozpoczyna się leczenie telmisartanem. Nie ma natomiast konieczności zmiany dawkowania leku u pacjentów, u których występuje niewydolność nerek. Farmakokinetyka w zakresie stosowanych dawek nie jest liniowa i parametry farmakokinetyczne (takie jak $C_{maks.}$) rosną wraz ze wzrostem stosowanej dawki. Lek w znacznym stopniu jest wiązany z białkami surowicy (> 99,5%; głównie z albuminami i α -1 kwaśną glikoproteina).

Objętość dystrybucji telmisartanu, czyli parametr farmakokinetyczny charakteryzujący dystrybucję leku w organizmie, definiuje się jako hipotetyczną objętość płynów

Tabela 1. Porównanie farmakokinetyki poszczególnych leków z grupy sartanów [na podstawie: Chrysant SG, Chrysant GS, J Clin Hypertens (Greenwich), 2004; 6: 445–451]

	Telmisartan	Kandesartan	Eprosartan	Irbesartan	Losartan	Walsartan
Dawkowanie	20–80 mg/d.	8–32 mg/d.	400–800 mg/d.	150–300 mg/d.	25–100 mg/d.	80–320 mg/d.
Liczba dawek dziennie	<i>qd</i>	<i>qd</i> lub <i>bid</i>	<i>qd</i> lub <i>bid</i>	<i>qd</i>	<i>qd</i> lub <i>bid</i>	<i>qd</i> lub <i>bid</i>
Czas półtrwania	~24 h	5–9 h	5–9 h	11–15 h	6–9 h	6–9 h
Biodostępność	30–60%	40%	13%	60–80%	~30%	25%
Wiązanie z białkami	> 98%	> 99%	98%	90–92%	99,8%	94–97%
Objętość dystrybucji	~500 l	0,13 l/kg	308 l	53–93 l	34 l	17 l
Eliminacja nerkowa	0,49–0,91%	26%	7%	?	4%	13%
Data pierwszej rejestracji	Listopad 1998	Czerwiec 1998	Grudzień 1997	Wrzesień 1997	Kwiecień 1995	Grudzień 1996
Wskaźnik <i>tough/peak</i>	0,7–0,9	?	?	0,72–0,8	0,55	0,7–0,8

qd — raz dziennie; *bid* — dwa razy dziennie

**Rycina 4.** Odsetek całkowitego wydalania z moczem poszczególnych sartanów [na podstawie: Song JC, White CM, Formulary, 2001; 36: 487–499]

ustrojowych, w której lek, po równomiernym rozmieszczeniu, osiągałby takie samo stężenie jak we krwi. Jeżeli objętość dystrybucji dorosłego człowieka wynosi do 5 l, to zakłada się, że dystrybucja leku jest ograniczona wyłącznie do układu sercowo-naczyniowego (tzw. kompartment centralny). Objętość dystrybucji do 15 l wskazuje na rozmieszczenie leku w płynie zewnątrzkomórkowym (w kompartmentie centralnym i w płynach ustrojowych poza nim), a powyżej 15 l — na rozmieszczenie leku w całej przestrzeni wodnej organizmu i pewnych tkankach (możliwość penetracji leku np. do tkanki tłuszczowej). Dla telmisartanu tzw. pozorna objętość dystrybucji wynosi aż 460–510 l.

Na modelu zwierzęcym wykazano, że największe stężenia leku odnotowuje się w wątrobie, a mniejsze kolejno we krwi, korze nadnerczy i mięśniu sercowym. Telmisartan w minimalnym stopniu przenika do mózgu. Prawdopodobnie przenika też do mleka kobiet w okresie laktacji [8].

Czas półtrwania telmisartanu w osoczu wynosi ok. 24 h, a stosunek parametru *through:peak* jest szacowany na 0,7–0,9. Lek w minimalnym stopniu ulega biotransformacji,

a żaden z jego metabolitów nie ma istotnego działania klinicznego. Po podaniu doustnym w większości (> 97%) jest wydalany z żółcią, jedynie śladowe ilości (< 1%) telmisartanu są wydalane z moczem (ryc. 4).

U zdrowych ochotników większość przyjętego leku była wydalana z organizmu po 120 h [6, 9]. Stosowanie telmisartanu nie wpływa na stężenia aldosteronu ani noradrenaliny.

Telmisartan nie wchodzi w interakcje z większością powszechnie stosowanych w kardiologii leków. Poza niewielkim wpływem na izoenzym cytochromu CYP2C19 lek nie wykazuje interakcji z układem enzymatycznym CYP. Lekami, które mogą wchodzić w interakcje z telmisartanem, są: warfaryna, której stężenie w osoczu jest zmniejszone przy jednoczesnym stosowaniu telmisartanu (co jednak nie wpływa na parametry dotyczące układu krzepnięcia), oraz digoksyna, której stężenie istotnie wzrasta, co wymusza uważne monitorowanie [9, 10]. Potwierdzono natomiast brak interakcji telmisartanu z innymi lekami hipotensyjnymi, np. amlodipiną lub hydrochlorotiazylem, a także substancjami, takimi jak simwastatyna, ibuprofen czy paracetamol [11].

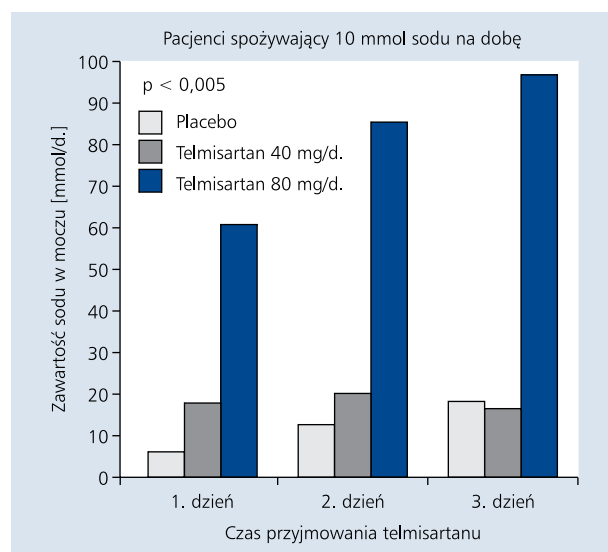
TELMISARTAN W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Pierwszym zarejestrowanym wskazaniem do stosowania telmisartanu było leczenie nadciśnienia tętniczego. Jak już wspomniano, hipotensyjne działanie telmisartanu wiąże się z zablokowaniem receptorów AT₁. Sprawia to, że redukcja zarówno wartości skurczowego (SBP), jak i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego powodowana podaniem telmisartanu nie koreluje ze spadkiem częstotliwości rytmu serca. Obserwuje się natomiast wywołany zastosowaniem leku rozkurcz mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych (w tym także aorty), wzrost przepływu krwi przez nerki i zwiększenie natriurezy [12, 13]. U pacjentów z uprzednio nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosowali ściśle monitorowaną dietę, obejmującą spożycie sodu w ilości 100 mmol/d., wydalanie sodu z moczem dzięki podawaniu telmisartanu było znacznie zwiększone. Pomiary wykonywane kolejno w 1., 2. i 3. dniu przyjmowania leku wykazały, że wartości te są większe w przypadku telmisartanu niż w przypadku przyjmowania placebo oraz większe przy dawce dobowej leku wynoszącej 80 mg niż 40 mg (ryc. 5) [14].

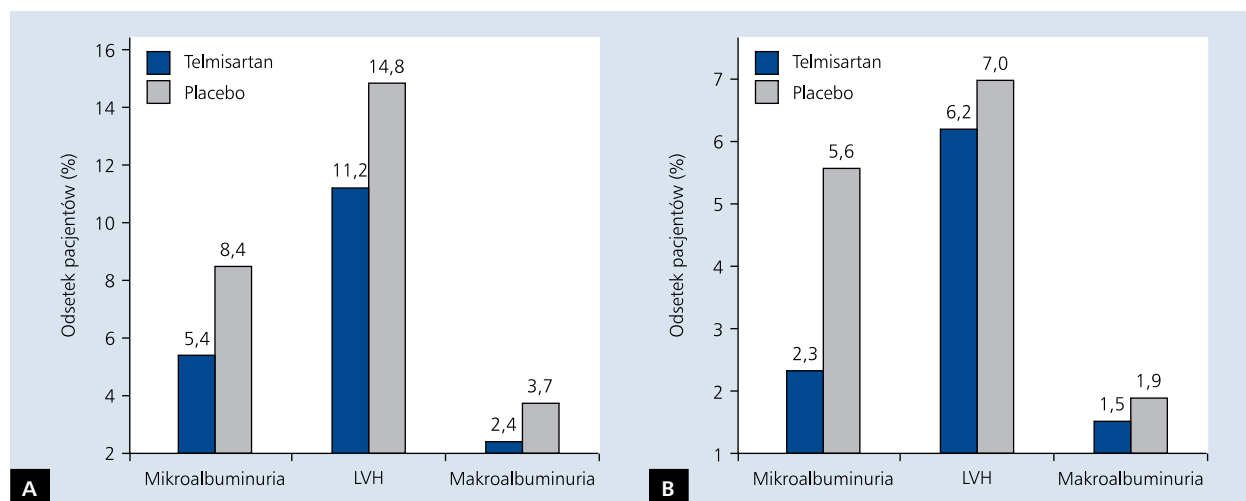
Warto przypomnieć, że w obecnie obowiązujących wytycznych dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia tętniczego, w ramach modyfikacji stylu życia, zaleca się ograniczenie spożycia sodu [15]. Niestety w codziennej praktyce obserwuje się, iż ze względu na częste spożywanie żywności wysoko przetworzonej oraz dosalanie potraw przez pacjentów, znaczna część chorych nie jest w stanie osiągnąć stawianych im celów. Doświadczenia modelowe pokazały, że w nadciśnieniu tętniczym wywołanym nadmiernym spożyciem sodu, z występującymi powikłaniami narządowymi, takimi jak przerost mięśnia lewej komory i jej włóknienie,

telmisartan nie tylko skutecznie redukował wartości ciśnienia tętniczego, ale — w przeciwieństwie do np. diuretyku tiazydowego — pozwalał także na odwrócenie występujących zmian [16]. Interesujący jest fakt, że redukcję ryzyka powikłań narządowych stwierdza się zarówno w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak i bez tego schorzenia (ryc. 6).

Stosowanie sartanów może się wiązać ze zmniejszeniem wydalania potasu. Jednak przy stosowaniu telmisartanu w monoterapii nie jest to efekt znaczący klinicznie. Podawanie leku (w dawkach 20–80 mg/d.) pacjentom z nadciśnieniem tętniczym



Rycina 5. Wpływ telmisartanu na wydalanie sodu z moczem [na podstawie: Burgess ED, Buckley S, Can J Cardiol, 2000; 16: 106F (abstract)]



Rycina 6. Redukcja ryzyka wystąpienia powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (A) i bez tego schorzenia (B); LVH — przerost lewej komory [na podstawie: Foulquier S i wsp., J Hypertens, 2014; 32: 1334–1341]

przez 8 tygodni, w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, powodowało nieznaczny wzrost stężenia potasu o 0,005–0,31 mEq/l w stosunku do wartości wyjściowych [17]. Wymusza to jednak ostrożność i konieczność monitorowania w przypadku jednoczesnego stosowania leków powodujących wzrost stężenia potasu w osoczu, takich jak leki moczopędne oszczędzające potas, antagoniści aldosteronu, suplementy potasu, a także heparyny, cyklosporyny czy takrolimus.

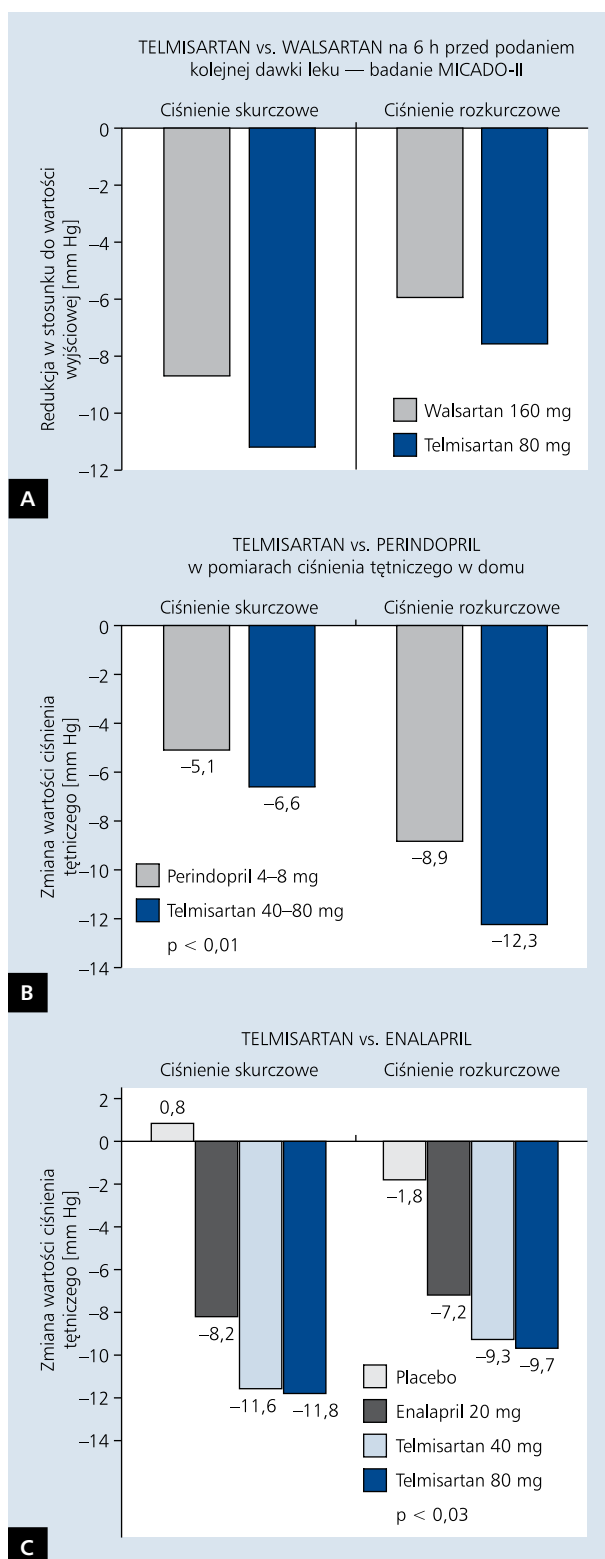
Po podaniu doustnym działanie hipotensyjne telmisartanu obserwuje się po ok. 3 h od przyjęcia leku i utrzymuje się ono przez ponad 24 h. Maksymalny efekt hipotensyjny stwierdza się po 4–8 tygodniach regularnego stosowania. Zaleca się, aby terapię hipotensyjną rozpocząć od dawki dobowej 40 mg, chociaż efekt hipotensyjny obserwuje się już po podaniu 20 mg leku. W wypadku braku satysfakcjonującego efektu hipotensyjnego, dawkę telmisartanu można zwiększyć do 80 mg/d., a jeżeli i to nie wystarcza, to kolejnym krokiem może być podanie preparatu złożonego opartego np. na temisartanie w połączeniu z hydrochlorotiazylem [18, 19].

Wyniki wielu z dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących telmisartanu nie tylko udowodniły jego skuteczność w porównaniu z placebo, ale także wykazały porównywalną lub większą siłę działania niż ta właściwa dla innych, dobrze znanych leków. Telmisartan okazał się lekiem najskuteczniej redukującym wartości ciśnienia tętniczego krwi (ryc. 7A–C).

WYBRANE BADANIA KLINICZNE DOTYCZĄCE TELMISARTANU

Poniżej omówiono wyniki wybranych badań dotyczących telmisartanu, m.in. tych nazywanych przez niektórych ekspertów „okrętami flagowymi”, które na stałe wprowadziły telmisartan do codziennej praktyki klinicznej [20].

Bezwzględna redukcja wartości ciśnienia tętniczego krwi związana z przyjmowaniem telmisartanu w dawkach 40–80 mg/d. (stosowanego u pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym przez 4–12 tygodni) wiązała się z redukcją wartości SBP o 7,8–15,5 mm Hg, a DBP o 7,9–10,5 mm Hg [21, 22]. Skuteczność ta została potwierdzona również w badaniach z wykorzystaniem pomiarów za pomocą 24-godzinnej automatycznej rejestracji (ABPM). Zarówno obniżenie SBP, jak i DBP było większe w przypadku telmisartanu podawanego rano niż w przypadku placebo i utrzymywało się przez cały okres badania: podczas dnia, podczas godzin nocnych, w godzinach porannych, a także w ostatnich 6 h poprzedzających przyjęcie kolejnej dawki ($p < 0,05$) [23, 24]. Skuteczność leku wykazano także w grupie pacjentów z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym, u których redukcja SBP wynosiła od –15,6 do –17,9 mm Hg [25]. Istotne w aspekcie klinicznym są również dane pokazujące, że nie ma różnic w skuteczności działania telmisartanu w zależności od płci czy wieku [26]. Po odstawieniu/ominięciu dawki leku nie stwierdzono gwałtownego wzrostu wartości ciśnienia tętniczego („rebound effect”) [22].



Rycina 7. Porównanie skuteczności hipotensyjnej telmisartanu z walsartanem [na podstawie White WB i wsp., Am J Hypertens, 2004; 17: 347–353] (A), perindoprilem [na podstawie Ragot S i wsp., J Hum Hypertens, 2002; 16: 865–873] (B) i enalaprilem [na podstawie Smith DHG i wsp., Adv Ther, 1998; 15: 229–240] (C)

PRISMA I (*The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring*) to prospektywne, randomizowane badanie, które miało na celu porównanie dobowej skuteczności hipotensyjnej telmisartanu w stosunku do ramiprilu [27]. Objęto nim 801 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, których losowo przydzielono do grupy leczonej telmisartanem w dawce 80 mg/d. przez 14 tygodni lub do grupy stosującej przez 8 tygodni ramipril w dawce 5 mg/d., a następnie przez kolejne 6 tygodni ramipril w dawce 10 mg/d. Pierwotnymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były wartości SBP i DBP w ostatnich 6 h poprzedzających kolejną dawkę leku. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany w średnich dobowych wartościach ciśnienia tętniczego oraz tych rejestrowanych podczas dnia i podczas nocy. Wykazano, że telmisartan skuteczniej niż ramipril, zarówno w dawce 5 mg/d. ($p < 0,0001$), jak i 10 mg/d. ($p < 0,0001$), redukuje wartości ciśnienia tętniczego w ostatnich 6 h działania leku. Także odsetek pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź kliniczną (definiowaną jako wartości ciśnienia tętniczego w ABPM $< 130/80$ mm Hg lub obniżenie w stosunku do wartości wyjściowych o ≥ 10 mm Hg), był większy w przypadku telmisartanu niż przy stosowaniu ramiprilu. Wykazano, że telmisartan nie tylko skuteczniej niż ramipril redukuje wartości ciśnienia tętniczego, ale jego dobowy profil działania jest dłuższy i stabilniejszy niż w przypadku ramiprilu. Telmisartan był również lekiem lepiej tolerowanym. Inne analizy przeprowadzone w podobnej podgrupie pacjentów pokazały, że stosowanie telmisartanu jest korzystniejsze w odniesieniu do redukcji porannych wzrostów wartości ciśnienia tętniczego (tzw. *morning surge*) [28].

Kolejnym, istotnym badaniem dotyczącym telmisartanu, była powszechnie komentowana próba **ONTARGET** (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) [29]. Dla przypomnienia, protokół badania zakładał włączenie pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (z CVD lub cukrzycą z rozpoznanymi powikłaniami naczyniowymi, u których nie występowała niewydolność serca). Chorych losowo włączono do jednej z trzech grup terapeutycznych — 8576 osób przypisano do grupy przyjmującej ramipril w dawce 10 mg/d., 8542 do grupy otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg/d., a 8502 pacjentów otrzymywało oba leki jednocześnie. Badaną grupę obserwowano pod kątem występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego, który definiowano jako zgon sercowo-naczyniowy, MI, udar mózgu lub hospitalizację z powodu niewydolności serca. Jak podkreślali sami badacze, w momencie publikowania wyników badania ONTARGET inhibitory ACE były lekami, w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Nie było jednak tak przekonujących danych potwierdzających takie działanie dla sartanów. Sytuacja zmieniła się diametralnie po

ukazaniu się wyników omawianego badania. Potwierdziły one bowiem wykazaną już uprzednio istotną redukcję wartości ciśnienia tętniczego, która ponownie okazała się większa w przypadku monoterapii telmisartanem niż ramipilem. Po okresie obserwacji z medianą 56 miesięcy pierwotny punkt końcowy wystąpił u 16,5% pacjentów w grupie leczonej ramipilem i u 16,7% w grupie stosującej telmisartan. Ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego u osób przyjmujących telmisartan w porównaniu z pacjentami otrzymującymi ramipril było porównywalne (RR 1,01; 95% CI 0,94–1,09). Zaobserwowano także, że w grupie pacjentów leczonych równocześnie telmisartanem i ramipilem ryzyko sercowo-naczyniowe nie zostało istotnie zredukowane (RR 0,99; 95% CI 0,92–1,07). Większa była za to częstość występowania działań niepożądanych, takich jak objawy hipotonii (4,8% vs. 1,7%; $p < 0,001$), utraty przytomności (0,3% vs. 0,2%; $p = 0,03$) czy dysfunkcja nerek (13,5% vs. 10,2%; $p < 0,001$).

Z badania ONTARGET płyną więc dwa ważne dla lekarza praktyka wnioski. Po pierwsze łączne stosowanie telmisartanu (jak również innych sartanów) z inhibitorem ACE nie wiąże się z istotną redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego, zwiększa natomiast częstość występowania działań niepożądanych. Sformułowanie drugiego wniosku wymaga rozpatrywania wyników badania ONTARGET w kontekście danych z literatury dotyczących samego ramiprilu. W cytowanym badaniu wykazano, że między osobami stosującymi ramipril i telmisartan nie było istotnych różnic w częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych czy zgonu z ich przyczyny. Nie oznacza to jednak, że telmisartan nie zmniejsza ryzyka sercowo-naczyniowego. Wysoką skuteczność ramiprilu potwierdziły m.in. takie badania, jak HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) czy AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*) oraz ich subanalizy [30–33]. W pierwszym z nich, badaniu HOPE, przeprowadzonym w podobnej populacji osób co w badaniu ONTARGET (pacjentów ze zdiagnozowaną CVD lub cukrzycą i jednym czynnikiem ryzyka), wykazano redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, MI, udaru mózgu, konieczności wykonania procedur rewaskularyzacyjnych oraz nowych przypadków cukrzycy w stosunku do grupy placebo. W drugim, badaniu AIRE, udowodniono, że lek ten poprawia rokowanie w grupie chorych po przebyłym MI również w stosunku do osób otrzymujących placebo. Można zatem stwierdzić, że jeżeli w dotychczasowych badaniach wykazano, że ramipril skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu z ich przyczyny u pacjentów wysokiego ryzyka w porównaniu z placebo, a kolejne badanie pokazało, że telmisartan nie różni się w tym aspekcie w stosunku do ramiprilu, to telmisartan jest lekiem istotnie redukującym ryzyko zgonu, MI czy udaru mózgu. Na koniec warto także wspomnieć, że na podstawie wyników badania ONTARGET możliwe było rozszerzenie wskazań terapeutycznych dla telmisartanu o zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym w grupie pacjentów wysokiego ryzyka

sercowo-naczyniowego. Rozumowanie takie potwierdziły więc agencje rejestrujące wskazania dla telmisartanu.

Chociaż, jak napisano powyżej, inhibitory ACE charakteryzują się dobrze udowodnioną skutecznością w zmniejszaniu niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak szacuje się, że aż do 20% pacjentów mających wskazania do ich stosowania, nie toleruje takiego leczenia. Właśnie tę populację chorych objęto obserwacją w badaniu **TRANSCEND** (*Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease*) [34], do którego włączono osoby z CVD lub cukrzycą z rozpoznanymi powikłaniami narządowymi. Randomizowano ich do grupy przyjmującej telmisartan w dawce 80 mg/d. lub grupy otrzymującej placebo. W badaniu oceniano występowanie punktów końcowych, do których należały: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Wykazano, że telmisartan powoduje istotną redukcję częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI i udar mózgu (HR 0,87; 95% CI 0,76–1,00; $p = 0,048$). Podobnie jak w większości poprzednich badań telmisartan był lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów.

Innym badaniem oceniającym tolerancję telmisartanu w grupie osób niemogących przyjmować inhibitorów ACE było **REPLACE** (*Replacement of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition*), w którym wśród pacjentów z niewydolnością serca długotrwale stosowany enalapril na 12 tygodni zastąpiono telmisartanem [35]. Nie wiązało się to z niekorzystną zmianą stanu klinicznego czy pogorszeniem tolerancji wysiłku leczonych chorych. Zaobserwowano natomiast redukcję częstości występowania kaszlu spowodowanego stosowaniem enalaprilu.

Kolejnym istotnym badaniem w historii telmisartanu było **PROFESS** (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial*) [36]. Dotyczyło ono pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu. W tej populacji skuteczna kontrola wartości ciśnienia tętniczego i zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego były kluczowe dla redukcji ryzyka wystąpienia kolejnego udaru mózgu. Do badania włączono ponad 20 000 pacjentów, którzy niedawno (średnio przed 15 dniami) przebyli udar niedokrwienny mózgu. Chorych randomizowano do grupy przyjmującej telmisartan w dawce 80 mg/d. lub do grupy otrzymującej placebo. Pierwotnym punktem końcowym było wystąpienie kolejnego udaru mózgu. Pacjentów obserwowano także m.in. pod kątem wystąpienia cukrzycy *de novo*. Podczas obserwacji trwającej średnio 2,5 roku nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (HR 0,95; 95% CI 0,86–1,04; $p = 0,23$) w stosunku do częstości występowania kolejnego udaru mózgu. Stwierdzono natomiast trend w kierunku zmniejszenia ryzyka rozwoju nowych przypadków cukrzycy (HR 0,82; 95% CI 0,65–1,04; $p = 0,10$). Wykazano także pewne korzystne właściwości w odniesieniu do ośrodkowego układu nerwowego. Udowodniono, że stosowanie telmisartanu zmniejsza w nim stres

oksydacyjny, redukuje akumulację amyloidu i niekorzystną fosforylację niektórych białek [37, 38].

INNE KORZYSTNE WŁAŚCIWOŚCI WYNIKAJĄCE ZE STOSOWANIA TELMISARTANU

W ludzkim genomie występuje gen *PPAR-γ*, który koduje dwa typy białek receptorowych — *PPAR-γ1* występujące we wszystkich tkankach organizmu oraz *PPAR-γ2* specyficzne prawie wyłącznie dla tkanki tłuszczowej, gdzie odpowiadają za dojrzewanie i różnicowanie adipocytów i zachodzący w nich metabolizm lipidów.

Receptory aktywowane proliferatorem peroksydomów gamma, bo tak brzmi ich pełna polska nazwa, odgrywają istotną rolę w przemianach glukozy, a także wychwycie i magazynowaniu kwasów tłuszczowych, a przez to w patogenezie otyłości oraz zespołu metabolicznego. Aktywacja tych receptorów korzystnie wpływa na funkcję transporterów glukozy, nasilając zależny od insuliny transport glukozy do tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych, poprawiając tym samym insulinowrażliwość [39]. Leki aktywujące ten receptor, tiazolidinediony, znalazły swoje zastosowanie kliniczne w leczeniu cukrzycy. Okazuje się, że także telmisartan dzięki swojej budowie chemicznej ma zdolność częściowej aktywacji *PPAR-γ*, przez co jest zaliczany do tzw. selektywnych modulatorów *PPAR-γ*. Takie działanie leku wiąże się ze zmniejszeniem insulinoporności i korzystnym wpływem w przypadku występowania nietolerancji glukozy [40]. Metaanalizy dotychczasowych badań dotyczące wpływu telmisartanu na oceniane parametry pokazały, że jego działanie było korzystniejsze niż w przypadku innych sartanów. Okazało się też, że lek wpływa na parametry, takie jak stężenie glukozy na czczo, stężenie adiponektyny i wskaźnik HOMA-IR określający insulinoporność [41].

Korzyści ze stosowania telmisartanu nie ograniczają się jedynie do wymienionych powyżej wskazań. Innym, poza cukrzycą, czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, a jednocześnie także powikłaniem nieleczzonego lub nieskutecznie leczonego nadciśnienia tętniczego i/lub cukrzycy jest przewlekła choroba nerek. Jednym z jej objawów jest występowanie albuminurii. Badanie o akronimie **INOVATION** (*Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy*) miało na celu ocenę skuteczności telmisartanu w porównaniu z placebo w zapobieganiu wystąpieniu nefropatii cukrzycowej wśród pacjentów z mikroalbuminurią, ale bez nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że w grupie leczonej substancją aktywną nie tylko rzadziej dochodziło do progresji choroby do jawnej albuminurii, ale u części pacjentów uzyskano również zahamowanie mikroalbuminurii [42, 43]. Działanie to potwierdzono także w dotychczasowych metaanalizach obejmujących osoby bez cukrzycy, w przypadku których stwierdzono, że telmisartan redukuje albuminurię i białkomocz, a także zapobiega progresji choroby [44].

Inne dane wskazują również na korzystny wpływ telmisartanu na funkcję śródbłonna naczyniowego i ryzyko wystąpienia

migotania przedsionków w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Pierwszą z wymienionych obserwacji potwierdzono w metaanalizie dotyczącej oddziaływania leku na parametr określany skrótem FMD (*flow-mediated dilatation*) będący pośrednią metodą oceny funkcji śródbłonna na podstawie stopnia rozszerzenia tętnicy ramiennej po uprzedniej okluzji tętnic przedramienia. Wykazano, że stosowanie telmisartanu, w porównaniu z placebo, zwiększa wartość FMD o ok. 50% [45]. Jest to niezmiernie istotne w kontekście udowodnionego znaczenia dysfunkcji śródbłonna jako pierwszego ogniwa w procesie powstawania zmian miażdżycowych.

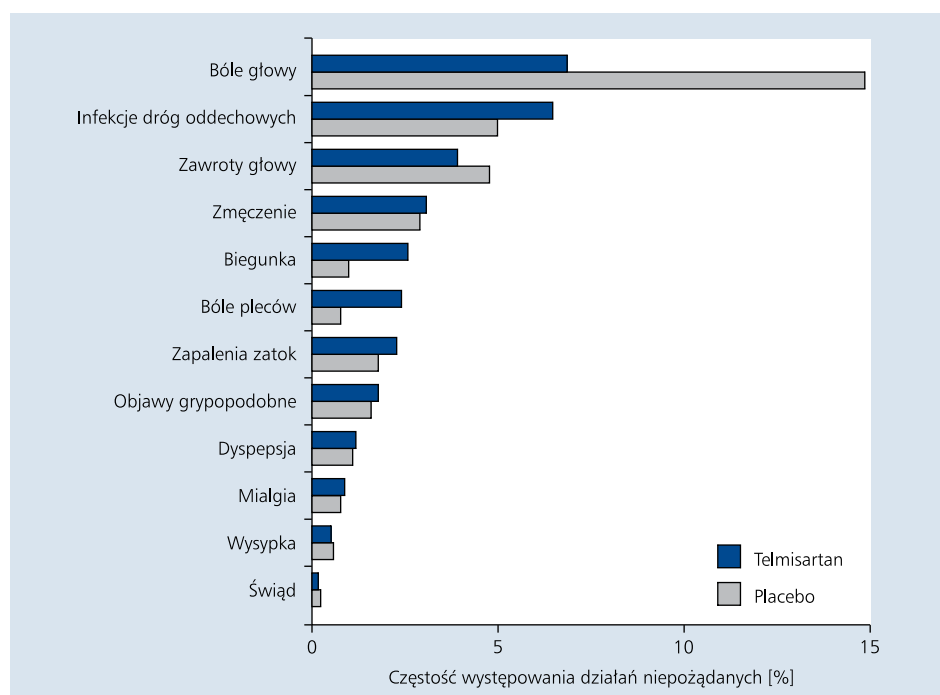
Kolejne wymienione schorzenie — migotanie przedsionków — ma bardzo złożoną, wieloczynnikową etiopatologię. Wiele czynników wpływa na wystąpienie tego bardzo częstego w populacji zaburzenia rytmu serca, a samo migotanie przedsionków bywa nawet opisywane np. razem z obturacyjnym bezdechem sennym czy zaburzeniami potencji, jako składowa zespolona chorobowa (zespół OSAFED) [46]. Jednym z potwierdzonych czynników ryzyka migotania przedsionków jest nadciśnienie tętnicze. Opublikowana niedawno metaanaliza pokazała, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (średnie wartości w badanej populacji wynosiły 156/94 mm Hg), którzy przyjmują telmisartan, charakteryzują się nie tylko niższym ryzykiem wystąpienia napadowego migotania przedsionków niż osoby nieleczone, ale korzyść ze stosowania telmisartanu jest znacznie większa niż w przypadku innych leków hipotensyjnych. W porównaniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi telmisartan powodował

istotny spadek omawianego ryzyka aż o 46% (HR 0,54; 95% CI 0,34–0,86; $p < 0,05$) [47].

BEZPIECZEŃSTWO I TOLERANCJA TELMISARTANU

Od dawna antagoniści receptora dla angiotensyny II są uznawani za jedne z najlepiej tolerowanych grup leków hipotensyjnych. W piśmiennictwie zwykle stwierdza się, że częstość występowania działań niepożądanych w przypadku sartanów, w tym również telmisartanu, jest porównywalna z placebo. Cytowane już badanie ONTARGET pokazało, że telmisartan w stosunku do ramiprilu rzadziej powodował występowanie kaszlu (1,1% vs. 4,2%; $p < 0,001$) i obrzęku naczynioruchowego (0,1% vs. 0,3%; $p = 0,01$), a częstość występowania zasłabnięć związanych z leczeniem była porównywalna w obu badanych grupach [29].

W analizie obejmującej 5363 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym stanowiących populację różnych badań oceniających skuteczność telmisartanu wykazano, że działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w większości mają niewielkie nasilenie i szybko ustępują. Jedynie niewielki odsetek pacjentów był zmuszony do przerwania terapii (2,8% w przypadku telmisartanu vs. 6,1% w przypadku placebo) [11, 18]. Najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem telmisartanu przedstawiono na rycinie 8. W większości raportowanych badań najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były bóle, zawroty głowy i hipotonia.



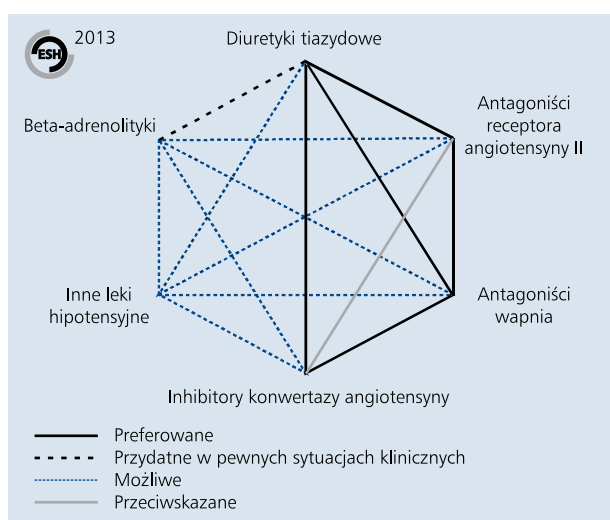
Rycina 8. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących telmisartan

TELMISARTAN JAKO PODSTAWOWA SKŁADOWA PREPARATU ZŁOŻONEGO

Wyniki dotychczasowych badań pokazały, że większość pacjentów do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi potrzebowała co najmniej dwóch substancji. Telmisartan jest lekiem, który w sposób bezpieczny można stosować w połączeniach z większością stosowanych obecnie preparatów hipotensyjnych, oprócz inhibitorów ACE. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2013 r. [15] połączenie sartanów z inhibitorami ACE jest przeciwwskazane.

Bezpiecznie można je za to łączyć ze wszystkimi innymi grupami leków [15]. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2013 r. [15] diuretyki tiazydowe stanowią jedną z 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych (ryc. 9).

Na rynku są dostępne preparaty złożone składające się właśnie z telmisartanu i hydrochlorotiazyd, który działa w końcowym, korowym odcinku pętli nefronu oraz w początkowej części kanalika dalszego. Zatrzymanie w kanaliku jonów sodu i wody następuje poprzez wchłanianie zwrotne jonu chlorkowego, co wiąże się z tworzeniem ujemnego bilansu sodowego i redukcją objętości płynów zewnątrzkomórkowych. Następstwem działania tiazydów jest zwiększone wydalanie jonów sodu, potasu i magnezu oraz hamowanie wydalania jonów wapnia. Hydrochlorotiazyd wchłania się z przewodu pokarmowego w 50–60% i wiąże się z białkami surowicy w 67,9%. Nie jest metabolizowany, ale jest szybko eliminowany przez nerki w postaci niezmienionej. Połączenie telmisartanu z hydrochlorotiazydem w leku złożonym jest jednym z dwóch rodzajów połączeń



Rycina 9. Schemat łączenia leków hipotensyjnych na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2013 r. [na podstawie: Mancía G i wsp., *J Hypertens*, 2013; 31: 1281–1357]

telmisartanu z innym lekiem hipotensyjnym dostępnych aktualnie na rynku. Jest też częściej wykorzystywane w praktyce klinicznej przez polskich lekarzy niż skojarzenie telmisartanu z amlodipiną.

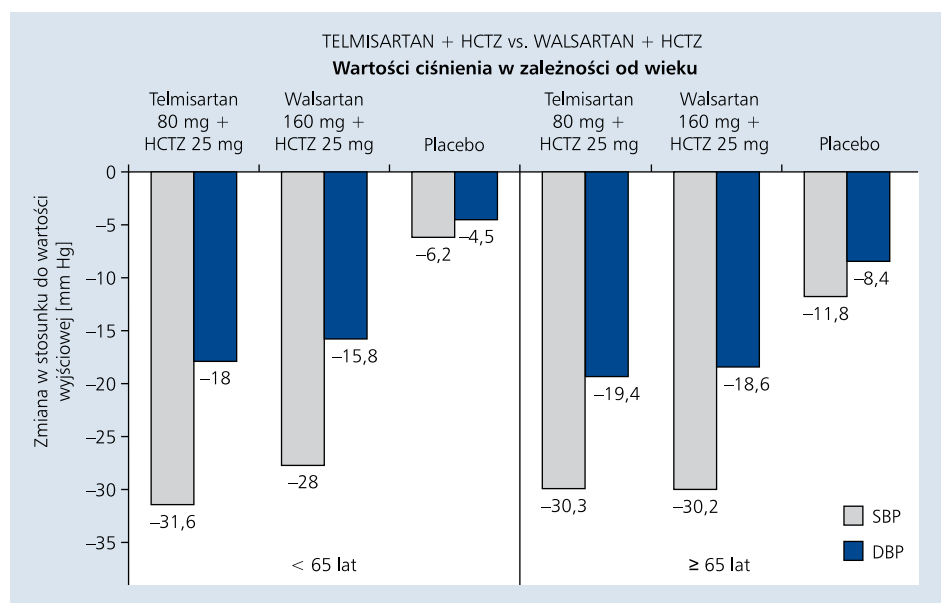
Wykazano, że połączenie telmisartanu z hydrochlorotiazydem wiąże się z podobną częstością występowania działań niepożądanych co w przypadku stosowania telmisartanu w monoterapii [48–50]. Bardzo dobrą tolerancję zaobserwowano zarówno w grupie pacjentów młodych, jak i wśród chorych w wieku podeszłym [51]. Co ważne, wykazano, że połączenie dwulekowe oparte na tych dwóch substancjach jest skuteczniejsze niż monoterapia. Zastosowanie tego skojarzenia wiąże się nie tylko z istotniejszą redukcją wartości ciśnienia, ale także z większym odsetkiem pacjentów, u których udaje się osiągnąć docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi, co potwierdzono także w badaniach wykorzystujących ABPM w celu oceny efektu hipotensyjnego [52–54]. Połączenie dwulekowe oparte na telmisartanie jest skuteczniejsze niż to, w których podstawową składową był walsartan czy losartan (ryc. 10). Wyniki badania **SMOOTH** (*Study of Micardis [telmisartan] in Overweight/Obese patients with Type 2 diabetes and Hypertension*), obejmujące kilkuset otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, których randomizowano do grup otrzymujących telmisartan w połączeniu z hydrochlorotiazydem lub walsartan w połączeniu z hydrochlorotiazydem, wykazały, że terapia oparta na telmisartanie była nie tylko skuteczniejsza w kontekście całodobowej kontroli wartości ciśnienia tętniczego, ale również redukcji wartości ciśnienia w godzinach porannych [55].

Warto zaznaczyć, że we wspomnianych powyżej wytycznych dotyczących nadciśnienia tętniczego wskazano, że preparaty złożone mogą być stosowane zarówno w ramach kontynuacji, jak i w rozpoczynaniu leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym. Preparaty takie nie tylko poprawiają kontrolę wartości ciśnienia, ale także zwiększają *compliance*, czyli stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów, co ma szczególne znaczenie w tej grupie osób.

Niestety wyniki nowych badań [56] pokazują, że ok. 25% chorych nie przyjmuje leków hipotensyjnych, niezależnie czy są to pacjenci leczeni ambulatoryjnie, z opornym nadciśnieniem tętniczym, czy kwalifikowani do zabiegu denerwacji tętnic nerkowych (18–38%). Wybór preparatu opartego na telmisartanie może się przełożyć nie tylko na poprawę kontroli wartości ciśnienia tętniczego, ale także na poprawę rokowania wśród tych chorych.

PODSUMOWANIE

Telmisartan należy do jednych z najczęściej stosowanych leków hipotensyjnych. Charakteryzuje się nie tylko istotnym długotrwałym działaniem hipotensyjnym, ale także w znaczący sposób redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe. Telmisartan równie skutecznie zapobiega występowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych jak często stosowane inhibitory ACE.



Rycina 10. Skuteczność hipotensyjna połączenia telmisartanu z hydrochlorotiazylem w porównaniu z połączeniem walsartanu z hydrochlorotiazylem; HCTZ — hydrochlorotiazyd; DBP — ciśnienie rozkurczowe; SBP — ciśnienie skurczowe [na podstawie: Marfatia R i wsp., *Int J Hypertens*, 2012; 2012: 976828]

Ponadto wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa i wiele korzystnych, pozahipotensyjnych działań. Stosowany zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z lekami, takimi jak hydrochlorotiazyd, stanowi dobry, nowoczesny wybór w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*, 2013; 34: 3028–3034.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2013; 127: e6–e245.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012; 33: 1635–1701.
- Dinh DT, Frauman AG, Johnston CI, Fabiani ME. Angiotensin receptors: distribution, signalling and function. *Clin Sci (Lond)*, 2001; 100: 481–492.
- Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res*, 1998; 83: 1182–1191.
- Stangier J, Schmid J, Türck D et al. Pharmacokinetics of [¹⁴C]-radiolabelled telmisartan, a potent angiotensin II antagonist, in healthy male subjects [poster]. First International Symposium on Angiotensin II Antagonism; 1997 Sep 28-Oct 1; London [abstract].
- Neutel JM, Smith DHG. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT₁ receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther*, 1998; 15: 206–217.
- Busch U, Heinzel G, Roth W. Animal pharmacokinetics of telmisartan and their application to man [poster]. First International Symposium on Angiotensin II Antagonism; 1997 Sep 28-Oct 1; London [abstract].
- McClellan KJ, Markham A. Telmisartan. *Drugs*, 1998; 56: 1039–1044.
- Su CAPF, van Lier JJ, Schwietert HR et al. Influence of telmisartan, a non-peptide angiotensin II receptor antagonist, on steady state pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin in healthy subjects. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1996; 353: R-155.
- Sharpe M, Jarvis B, Goa KL. Telmisartan: a review of its use in hypertension. *Drugs*, 2001; 61: 1501–1529.
- Wienen W, Haeucl N, van Meel JCA et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br J Pharmacol*, 1993; 110: 245–252.
- Wienen W, Entzeroth M. Effects on binding characteristics and renal function of the novel, non-peptide angiotensin II antagonist BIBR 277 in the rat. *Hypertension*, 1994; 12: 119–128.
- Burgess ED, Buckley S. Acute natriuretic effect of telmisartan in hypertensive patients [abstract]. *Can J Cardiol*, 2000; 16: 106F.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2013; 31: 1281–1357.
- Susic D, Fares H, Frohlich ED. Telmisartan prevents excess-salt-induced exacerbated (malignant) hypertension in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013; 18: 126–132.
- McGill JB, Reilly PA. Telmisartan reverses the potassium loss associated with high doses of hydrochlorothiazide [abstract no. PC.22]. *J RAAS*, 2001; 2: 63.
- Boehringer Ingelheim. Micardis summary of product characteristics. European Agency for the Evaluation of Medicinal

- Products. European public assessment report [on line]. Available from: URL: <http://www.eudra.org/humandocs/humans/EPAR/Micardis/Micardis.htm> [Accessed 2014 Apr 2].
19. Telmisartan. British National Formulary 41. London British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2001 Mar: 96t.
 20. Filipiak KJ. ONTARGET/TRANSCEND/PROFESS — trzy okęty flagowe telmisartanu — komentarz. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2007; 11: 374–376.
 21. Neutel JM, Smith DHG. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther*, 1998; 15: 206–217.
 22. Smith DHG, Matzek KM, Kempthorne-Rawson J. Dose response and safety of telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol*, 2000; 40: 1380–1390.
 23. Lacourcière Y, Lenis J, Orchard R et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Pres Monit*, 1998; 3: 295–302.
 24. Mallion JM, Siche JP, Lacourcière Y et al. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens*, 1999; 13: 657–664.
 25. Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D et al. Angiotensin II receptor antagonist micardis in isolated systolic hypertension (ARAMIS) study: efficacy and safety of telmisartan 20, 40 or 80 mg versus hydrochlorothiazide or placebo [abstract no. P2.154]. *J Hypertens*, 2001; 19 (suppl. 2): S147.
 26. Karlberg BE, Lins LE, Hermansson K. Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT1 receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension. TEES Study Group. *J Hypertens*, 1999; 17: 293–302.
 27. Williams B, Gosse P, Lowe L, Harper R; PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens*, 2006; 24: 193–200.
 28. Gosse P, Neutel JM, Schumacher H et al. The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *Blood Press Monit*, 2007; 12: 141–147.
 29. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547–1559.
 30. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000; 342: 145–153.
 31. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes — results of the HOPE study extension. *Circulation*, 2005; 112: 1339–1146.
 32. Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al.; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*, 2002; 324: 699–702.
 33. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*, 1993; 342: 821–828.
 34. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. 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.
 35. Dunselman PH; Replacement of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (REPLACE) Investigators. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. *Int J Cardiol*, 2001; 77: 131–138.
 36. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S et al.; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) study group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*, 2008; 7: 875–884.
 37. Fukui Y, Yamashita T, Kurata T et al. Protective effect of telmisartan against progressive oxidative brain damage and synuclein phosphorylation in stroke-resistant spontaneously hypertensive rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.12.052. [Epub ahead of print].
 38. Du GT, Hu M, Mei ZL et al. Telmisartan Treatment Ameliorates Memory Deficits in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice via Attenuating Cerebral Amyloidosis. *J Pharmacol Sci*, 2014; 124: 418–426.
 39. Semple RK, Chatterjee VK, O’Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest*, 2006; 116: 581–589.
 40. Li L, Luo Z, Yu H et al. Telmisartan improves insulin resistance of skeletal muscle through peroxisome proliferator-activated receptor- δ activation. *Diabetes*, 2013; 62: 762–774.
 41. Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J Clin Pharm Ther*, 2012; 37: 319–327.
 42. Makino H, Haneda M, Babazono T et al.; INNOVATION Study Group. 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: 657–664.
 43. Schmieder RE, Bakris G, Weir MR. Telmisartan in incipient and overt diabetic renal disease. *J Nephrol*, 2011; 24: 263–273.
 44. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto SN, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Effects of telmisartan on proteinuria or albuminuria: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*, 2013; 167: 1443–1449.
 45. Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of randomized controlled trials of telmisartan for flow-mediated dilatation. *Hypertens Res*, 2014; doi: 10.1038/hr.2014.81 [Epub ahead of print].
 46. Szymański FM, Puchalski B, Filipiak KJ. Obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and erectile dysfunction: are they only coexisting conditions or a new clinical syndrome? The concept of the OSAFED syndrome. *Pol Arch Med Wewn*, 2013; 123: 701–707.
 47. Pan G, Zhou X, Zhao J. Effect of telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*, 2014; doi: 10.1111/1755-5922.12073. [Epub ahead of print].
 48. Lacourcière Y, Tytus R, O’Keefe D et al. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan plus hydrochlorothiazide in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. *J Hum Hypertens*, 2001; 15: 763–770.
 49. Lacourcière Y, Martin K. Comparison of a fixed-dose combination of telmisartan 40 mg plus hydrochlorothiazide 12.5 mg with telmisartan 40 mg in the control of mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther*, 2002; 9: 111–117.
 50. McGill JB, Reilly PA. 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.
51. Kjeldsen SE, Schumacher H, Neldam S, Guthrie RM. Telmisartan/hydrochlorothiazide combination therapy for the treatment of hypertension: a pooled analysis in older and younger patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013; 15: 380–388.
 52. Parati G, Bilo G, Redon J; SURGE Steering Committee. The effects of telmisartan alone or with hydrochlorothiazide on morning and 24-h ambulatory BP control: results from a practice-based study (SURGE 2). *Hypertens Res*, 2013; 36: 322–327.
 53. Shiga Y, Miura S, Mitsutake R et al. Efficacy and safety of a single-pill fixed-dose combination of high-dose telmisartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012; 13: 394–400.
 54. Zhu DL, Bays H, Gao P et al. Efficacy and tolerability of initial therapy with single-pill combination telmisartan/hydrochlorothiazide 80/25 mg in patients with grade 2 or 3 hypertension: a multinational, randomized, double-blind, active-controlled trial. *Clin Ther*, 2012; 34: 1613–1624.
 55. Sharma AM, Davidson J, Koval S, Lacourcière Y. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. *Cardiovasc Diabetol*, 2007; 6: 28.
 56. Tomaszewski M, White Ch, Patel P et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*, 2014; 100: 855–861.