

Skuteczna prewencja incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka — nowe wskazanie dla telmisartanu

Effective prevention of cardiovascular events in high-risk patients — new indications for telmisartan

Summary

Blockade of the renin–angiotensin–aldosterone 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 ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (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, ONTARGET

Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 4, pages 332–343.

Wstęp

27 listopada 2009 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicine Agency*) zatwier-

Adres do korespondencji: dr n. med. Joanna Dziwura
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych SPSK 1 PAM
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin
tel.: (91) 42 53 550 faks: (91) 42 53 552
e-mail: dziwura@o2.pl

 Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

dziła nowe wskazanie dla telmisartanu w dawce 80 mg — możliwość stosowania w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, czyli z jawnymi powikłaniami choroby zakrzepowo-zatorowej (choroba wieńcowa, udar mózgu, miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych), a także z cukrzycą typu 2 z udokumentowanymi uszkodzeniami narządów docelowych. Należy zwrócić uwagę na trzy bardzo istotne elementy:

1. Po pierwsze, że jest to niezależne wskazanie obok wcześniejszego zalecenia do leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

2. Po drugie, oba wskazania różnią się zalecaną dawką. W leczeniu hipotensyjnym zazwyczaj stosuje się 40 mg raz na dobę; w razie potrzeby dawkę można zmniejszyć do 20 mg lub zwiększyć do 80 mg. W prewencji incydentów sercowo-naczyniowych zalecana dawka to 80 mg raz na dobę. Brakuje dowodów klinicznych dotyczących tego, czy mniejsza dawka jest równie skuteczna. Obawy o nadmierny efekt hipotensyjny w grupie chorych z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym rozwiały wyniki badania *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), w którym pacjenci z grupy wysokiego ryzyka z prawidłowym ciśnieniem tętniczym otrzymujący telmisartan w dawce 80 mg odnosili duże korzyści kliniczne i nie obserwowano u nich nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego.

3. Po trzecie, jest to obecnie jedyny sartan zarejestrowany do stosowania w profilaktyce incydentów sercowo-naczyniowych.

Nowe wskazanie dla telmisartanu jest zasługą wniosków z badania ONTARGET [1].

Farmakologia kliniczna telmisartanu

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 wykazuje on największe powinowactwo do wiązania z ludzkim receptorem angiotensyny II typu 1 (AT₁) spośród wszystkich znanych sartanów. Nie wykazano natomiast jego powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT₂ (K_i > 10 000 nM), receptora dla acetylocholiny, adenozyiny, katecholamin, dopaminy, histaminy, serotoniny czy imipraminy [2]. Należy również podkreślić, że telmisartan jest najbardziej lipofilnym antagonistą receptora angiotensyny II, co ułatwia mu dyfuzję przez błony komórkowe i dotarcie do trudno dostępnych kompartmentów tkankowych [3].

Po podaniu doustnym lek ten szybko się wchłania z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi w czasie 0,5–1,5 godziny. Jego całkowita biodostępność wynosi około 50% (dla dawki 40 mg — 42%, dla dawki 160 mg — 58%) i tylko w niewielkim stopniu zmniejsza ją przyjmowanie leku z pokarmem. Zatem niezależnie od tego, czy telmisartan jest przyjmowany na czczo, czy po posiłku, jego stężenie w osoczu po 3 godzinach od podania osiąga podobny poziom. W ponad 99,5% wiąże się z białkami osocza — głównie z albuminą i α_1 -kwaśną glikoproteiną. Wiązanie to jednak nie jest restrykcyjne do klirensu osoczowego i objętości dystrybucji, stąd też ryzyko interakcji w następstwie wyparcia leku z połączenia z białkami jest niewielkie. Telmisartan odznacza się największą objętością dystrybucji spośród wszystkich antagonistów receptora angiotensyny II, wynoszącą około 500 l (460–520 l). Dzięki temu może on w większym stopniu niż inne sartany penetrować do tkanek obwodowych, gwarantując blokadę układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) — zarówno miejscową, jak i ogólnoustrojową. Ponieważ receptor AT₁ ma wpływ patologiczny w postaci indukowania przerostu komórek i włóknienia, jego blokada na poziomie tkankowym może się przyczynić do zmniejszenia uszkodzenia narządów docelowych [4].

Telmisartan jest metabolizowany w wątrobie i podlega powolnej eliminacji. Średni czas połowicznej eliminacji u chorych z nadciśnieniem tętniczym wynosi około 24 godziny, niezależnie od dawki; nie zmienia się również u osób z upośledzoną funkcją nerek lub wątroby. Okres jego biologicznego półtrwania w surowicy krwi jest najdłuższy w porównaniu ze wszystkimi innymi antagonistami receptora

angiotensyny II stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego, co zapewnia 24-godzinną skuteczność działania hipotensyjnego [5].

Telmisartan charakteryzuje się korzystnym profilem działania hipotensyjnego, które utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia leku i obejmuje okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki. Na podstawie badań klinicznych parametr *through-to-peak ratio* dla telmisartanu, określający maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego i obniżenie ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku, oszacowano na ponad 80% zarówno po podaniu dawki 40 mg, jak i 80 mg [6]. Ten długotrwały efekt hipotensyjny telmisartanu ma istotne znaczenie kliniczne w aspekcie zapobiegania porannemu wzrostowi ciśnienia tętniczego, ponieważ we wczesnych godzinach porannych odnotowuje się zwiększoną zapadalność na powikłania nadciśnienia tętniczego, takie jak ostry zespół wieńcowy i udar mózgu. Ponadto całodobowe działanie tego leku przy dawkowaniu raz na dobę pozwala na prosty schemat leczenia i sprzyja przestrzeganiu zaleceń przez pacjentów.

Wreszcie, unikatową cechą telmisartanu jest podobieństwo strukturalne jego cząsteczki do cząsteczek agonistów receptorów jądrowych aktywowanych proliferatorami peroksydomów γ (PPAR- γ , *peroxidase proliferator-activated receptor γ*), co nadaje mu właściwości tiazolidinedionów. Interesujące jest badanie, w którym oceniano zdolność różnych antagonistów receptora angiotensyny II do aktywacji PPAR- γ . Telmisartan, jako jedyny spośród sartanów, podawanych w wysokim stężeniu (10 mmol/l), powodował silną (27-krotną) aktywację receptorów jądrowych. Należy podkreślić, że działał on jako częściowy agonista PPAR- γ także w niższych stężeniach, uzyskiwanych w warunkach fizjologicznych (1–5 mmol/l) [7]. Potwierdzają to obserwacje kliniczne pacjentów z zespołem metabolicznym, u których pod wpływem leczenia telmisartanem doszło do znamiennego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi oraz zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę [8]. Badania porównujące telmisartan z innymi sartanami wskazują na istotne różnice w zakresie wpływu na osoczowe stężenia insuliny, glukozy, triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL (*low-density cholesterol*), a także adiponektyny i mediatorów zapalnych, na korzyść telmisartanu, zgodne z dodatkowymi tiazolidinedionowymi działaniami tego leku [9, 10].

Telmisartan a poprawa funkcji śródbłonna

Jeden z mechanizmów ochronnego działania telmisartanu na ważne dla życia narządy to jego wpływ

na poprawę uszkodzonej funkcji śródbłonna, która jest jednym z pierwszych objawów uszkodzenia naczyń i częściowo wynika ze stresu oksydacyjnego. W badaniach doświadczalnych preparat ten ograniczał markery stresu oksydacyjnego, produkcję nadlenków i aktywność oksydazy dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*), a także zwiększał ekspresję syntazy tlenu azotu śródbłonna, co może się przyczyniać do zmniejszenia stresu oksydacyjnego [11].

Klinicznych dowodów na poprawę funkcji śródbłonna przez telmisartan dostarczyło badanie *Telmisartan versus Ramipril in renal Endothelial Dysfunction* (TRENDY) [12]. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, dobrą funkcją nerek i niewielką mikroalbuminurią lub bez niej otrzymywali telmisartan w dawce 40 mg lub ramipril w dawce 5 mg przez 3 tygodnie, a następnie telmisartan w dawce 80 mg lub ramipril w dawce 10 mg przez 6 tygodni, łącznie z lekiem dodatkowym (hydrochlorotiazidem [HCTZ, *hydrochlorothiazide*], metoprololem lub atenololem). Funkcję śródbłonna oceniano, mierząc przepływ osocza przez nerki w odpowiedzi na wlew z octanu N(G)-monometylo-L-argininy (L-NMMA, *NG-monomethyl-L-arginine*). W przeciwieństwie do ramiprilu, telmisartan powodował istotną poprawę funkcji śródbłonna w stosunku do wartości wyjściowych, a także przepływu osocza przez nerki oraz zmniejszał opór naczyń nerkowych w spoczynku, czyli bez stymulacji wlewem z L-NMMA.

Telmisartan a sztywność tętnic

W przebiegu nadciśnienia tętniczego następuje wzrost sztywności dużych tętnic będący bezpośrednim dowodem rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia. Pomiar sztywności tętnic oraz odbicia fali tętna w praktyce klinicznej mają wartość predykcyjną, pozwalającą przewidywać występowanie incydentów sercowo-naczyniowych [13].

W aktualnym piśmiennictwie podkreśla się udział sartanów w zmniejszaniu sztywności ścian naczyń, co korzystnie wyróżnia tę grupę leków spośród innych. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 telmisartan znamienne zmniejszał szybkość rozchodzenia się fali tętna między tętnicą szyjną i udową, będącą miarą elastyczności tętnic [7].

Metaboliczne efekty telmisartanu

W piśmiennictwie opublikowano liczne dowody na to, że telmisartan poprawia wrażliwość na insulinę oraz profil lipidowy [9, 10, 14, 15]. Wśród chorych z cukrzycą typu 2 i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym telmisartan w dawce 40 mg był znacznie bardziej skuteczny niż eprosartan w dawce

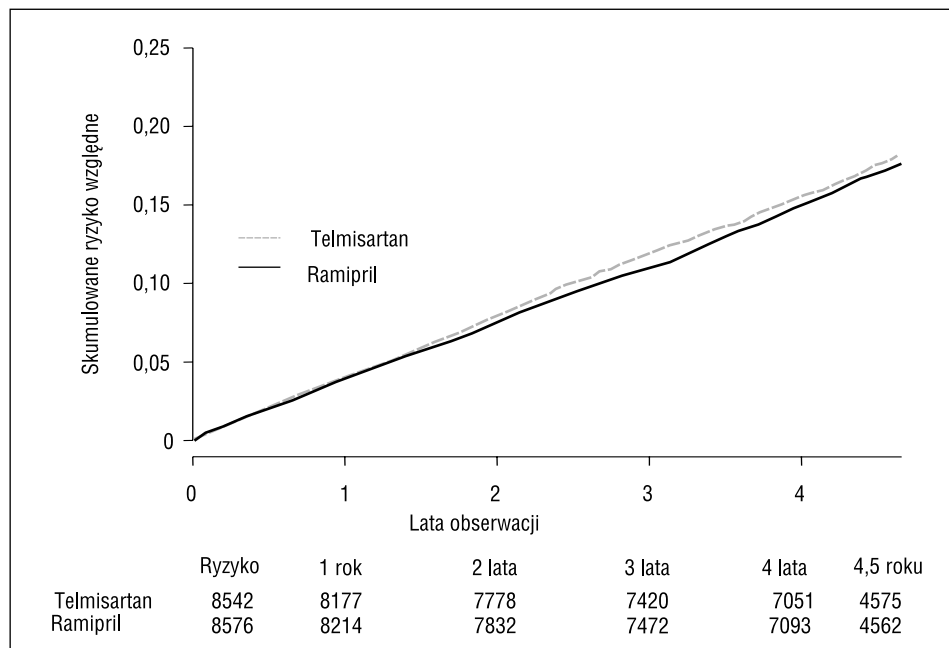
600 mg w zakresie obniżania stężeń cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu całkowitego i triglicerydów [10]. Z kolei w innym badaniu, przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 poddanych terapii dostępnymi lekami przeciwcukrzycowymi, telmisartan w dawce 40 mg powodował istotnie większą redukcję stężeń cholesterolu frakcji LDL oraz cholesterolu całkowitego niż nifedipina GITS w dawce 20 mg [14]. Taki korzystny wpływ telmisartanu na profil lipidowy obserwowano również w próbie klinicznej, w której pacjenci — zarówno z cukrzycą, jak i bez cukrzycy — byli leczeni telmisartanem w dawkach 40 mg i 80 mg [15]. Po roku terapii telmisartanem uzyskano zmniejszenie stężenia triglicerydów o 17,4 mg/dl i cholesterolu całkowitego o 16,4 mg/dl w całej populacji badanej oraz odpowiednio o 22,7 mg/dl i 23,8 mg/dl u pacjentów z hipercholesterolemią. U chorych na cukrzycę redukcja stężenia triglicerydów i cholesterolu całkowitego wynosiła odpowiednio 22,7 mg/dl i 17,4 mg/dl.

Wykazano poprawę wskaźników kontroli glikemii, mierzonych poprzez oznaczenie hemoglobiny glikowanej, u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych telmisartanem [16]. Zmniejszenie insulinooporności pod wpływem tego leku wykazano również u pacjentów bez cukrzycy [17].

Telmisartan w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych

Najważniejszym badaniem, którego wyniki ogłoszono w połowie 2008 roku, było — już wspomniane — wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby o akronimie ONTARGET [1]. 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 niż podawanie ramiprilu oraz czy terapia skojarzona obu lekami jest korzystniejsza niż leczenie samym ramiprilem.

Do badania ostatecznie włączono 25 620 osób, spośród których 27% stanowiły kobiety, u 85% stwierdzono w wywiadzie chorobę układu sercowo-naczyniowego, u 69% — nadciśnienie tętnicze, a u 38% — cukrzycę. Znaczny odsetek osób otrzymywał już wcześniej leki o udowodnionej skuteczności w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego (statyny — 61,6%, leki przeciwplatekcyjne — 80,9%, β -adrenolityki — 56,9% i diuretyki — 28%). Wartości ciśnienia tętniczego po 6 tygodniach leczenia obniżono 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.



Rycina 1. ONTARGET — prevencja zdarzeń sercowo-naczyniowych

Figure 1. ONTARGET — prevention of cardiovascular events

Jak przedstawiono na rycinie 1, wyniki badania ONTARGET wykazały, że telmisartan nie ustępuje ramiprilowi pod względem redukcji częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego ($p = 0,004$), jak również drugorzędnego punktu końcowego złożonego z incydentów zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — identycznego z pierwszorzędnym punktem końcowym badania *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) ($p = 0,001$).

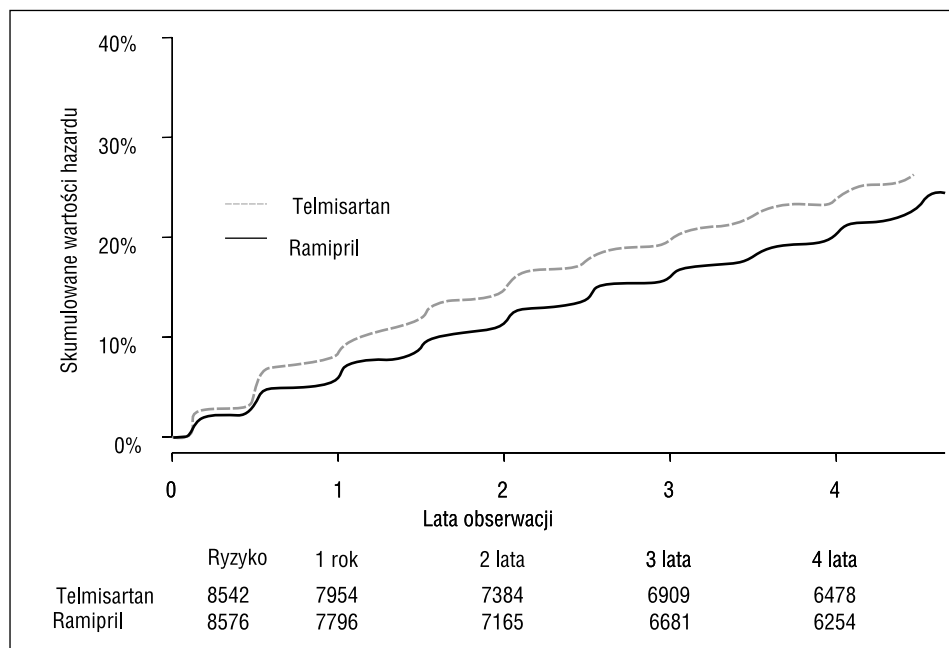
Dodatkowo w grupie leczonej telmisartanem liczba pacjentów przerywających terapię była istotnie mniejsza niż w przypadku osób stosujących ramipril, nawet mimo fazy wstępnej badania, w której celem było dopuszczenie do randomizacji wyłącznie osób dobrze tolerujących oba proponowane leki. W podsumowaniu badania autorzy stwierdzają, że telmisartan okazał się równie skuteczny jak ramipril u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub cukrzycą, z obecnymi powikłaniami narządowymi, ale bez niewydolności serca (gdyż pacjenci z objawową niewydolnością serca nie byli włączani do badania — było to kryterium wyłączenia), a w mniejszym odsetku przypadków wywołuje działania niepożądane typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (ryc. 2).

W podsumowaniu badania ONTARGET jego autorzy podają, że u chorych obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, bez objawowej niewydolności serca, stosowanie telmisartanu średnio przez 56 miesięcy było równie skuteczne pod względem za-

pobiegania incydentom sercowo-naczyniowym, a dodatkowo lepiej tolerowane niż leczenie ramiprilem.

W siostrzanym badaniu *Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease* (TRANSCEND) oceniano efekt działania telmisartanu w porównaniu z placebo u chorych z tych samych grup dużego ryzyka, nietolerujących inhibitora ACE [18]. Rekrutowano do niego chorych, którzy we wstępnej fazie badania ONTARGET nie tolerowali ramiprilu. Telmisartan lub placebo dodawano 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. Drugorzędowe punkty końcowe, obejmujące częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu, opracowano w taki sam sposób, jak w badaniu HOPE [19].

W pierwszym tygodniu badania pacjenci przyjmowali placebo, a przez następne 2 tygodnie — telmisartan raz na dobę w dawce 80 mg. Po tym czasie poddano ich randomizacji do jednej z dwóch grup otrzymujących 80 mg telmisartanu lub placebo. Pierwsza wizyta kontrolna odbywała się 6 tygodni od randomizacji, a kolejne — co 6 miesięcy. W sumie do badania włączono 5926 pacjentów: 2954 do grupy leczonej telmisartanem i 2972 do grupy przyjmującej placebo, przy czym grupy te nie różniły się między sobą istotnie. Średni wiek badanych wynosił $66,9 \pm 7,3$ roku, kobiety stanowiły 43,0% badanej



Rycina 2. ONTARGET — ryzyko odstawienia leków
Figure 2. ONTARGET — risk of drugs discontinuation

populacji, 76,4% uczestników badania chorowało na nadciśnienie tętnicze, a 35,7% na cukrzycę [18].

U pacjentów z grupy leczonej telmisartanem obserwowano nieistotnie statystycznie mniejszą częstość występowania głównego punktu końcowego w porównaniu z grupą stosującą placebo — współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) wynosił 0,92, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) wahał się w granicach 0,81–1,05, a wartość p była równa 0,26 (ryc. 3).

Natomiast analiza drugorzędowych złożonych punktów końcowych, takich jak w badaniu HOPE, wykazała ich rzadsze występowanie w grupie leczonej telmisartanem niż w grupie otrzymującej 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.

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

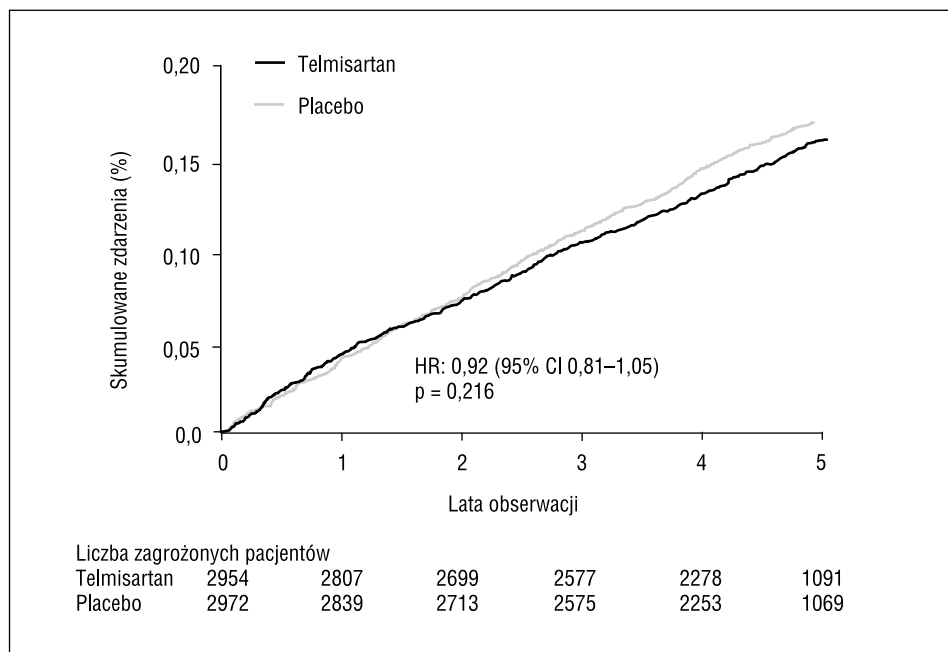
Telmisartan w niewydolności nerek

Od dawna wiadomo, że nadciśnienie tętnicze i związane z nim zaburzenia aktywności układu RAA

przyczyniają się do progresji choroby nerek. Podwyższone ciśnienie i dysfunkcja śródbłonna w kłębuszkach nerkowych prowadzą do uszkodzenia ściany naczyniowej, czego klinicznym wykładnikiem w początkowych stadiach przewlekłej choroby nerek jest mikroalbuminuria. W ciągu ostatnich lat uzyskano wiele dowodów klinicznych na to, że zablokowanie układu RAA zatrzymuje progresję niewydolności nerek poprzez zmniejszenie ciśnienia filtracyjnego, parametrów zapalnych i stresu oksydacyjnego.

W badaniu *Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril* (DETAIL) porównano telmisartan ze „złotym standardem” w leczeniu pacjentów z chorobami nerek, jakim są inhibitory ACE [20].

W badaniu tym oceniano wpływ telmisartanu, w porównaniu z enalaprem, na hamowanie progresji niewydolności nerek u chorych na cukrzycę typu 2 współistniejącą z nadciśnieniem tętniczym. Włączono do niego 272 pacjentów z cukrzycą typu 2, łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, wydalaniem albumin w moczu wynoszącym 10–1000 $\mu\text{g}/\text{min}$, stężeniem kreatyniny w osoczu mniejszym lub równym 140 $\mu\text{mol}/\text{l}$ i współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) większym lub równym 70 ml/min/1,73 m² (lub w zakresie normy). Za punkty końcowe przyjęto zmiany GFR, ogólną śmiertelność oraz działania niepożądane obu leków. Jeżeli po 2 miesiącach ich stosowania (telmisartanu w dawce 80 mg/d. lub enalaprilu w dawce 20 mg/d.) wartości ciśnienia rozkurczowego przekraczały 100 mm Hg lub skur-



Rycina 3. Badanie TRANSCEND, główny punkt końcowy; HR — współczynnik hazardu; CI — przedział ufności

Figure 3. The TRANSCEND study, the primary outcome; HR — hazard ratio; CI — confidence interval

czowego 160 mm Hg, dołączano drugi lek hipotensyjny z grupy α -adrenolityków, β -adrenolityków, antagonistów wapnia lub diuretyków. Po 5 latach obserwacji wykazano, że telmisartan jest tak samo skuteczny jak enalapril u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą we wczesnym stadium nefropatii w zakresie zmniejszenia GFR oraz dobrej kontroli parametrów nerkowych. Jest zatem jedynym z antagonistów receptora angiotensyny II, który stał się porównywalny ze “złotym standardem” w tak długim okresie leczenia [20].

Celem badania *Telmisartan versus Ramipril in renal Endothelial Dysfunction* (TRENDY) było wykazanie, że telmisartan poprawia funkcję śródbłonna naczyń nerkowych przynajmniej tak samo skutecznie jak ramipril, poprzez obniżanie ciśnienia tętniczego i stymulację syntezy tlenku azotu i uwalniania go ze śródbłonna. Łącznie 100 pacjentów z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, normo- lub mikroalbuminurią oraz nefropatią cukrzycową, w dwóch 50-osobowych grupach, przyjmowało telmisartan w dawce 40 mg lub ramipril w dawce 5 mg przez 3 tygodnie, a następnie telmisartan w dawce 80 mg lub ramipril w dawce 10 mg przez 6 tygodni, łącznie z lekiem dodatkowym (HCTZ, metoprololem lub atenololem). Funkcję śródbłonna oceniano, mierząc przepływ osocza przez nerki w odpowiedzi na wlew z L-NMMA. Pierwotnym punktem końcowym był przepływ nerkowy w odpowiedzi na infuzję L-NMMA. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały

zmiany w odpowiedzi na L-NMMA i L-argininę w zakresie innych parametrów funkcji nerek (np. GFR), średnich wartości ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca oraz parametrów laboratoryjnych (np. stężenie angiotensyny II, aldosteronu). Telmisartan spowodował istotną poprawę funkcji śródbłonna w stosunku do wartości wyjściowych. W badaniu porównywano także przepływ osocza przez nerki oraz opór naczyń nerkowych w spoczynku, czyli bez stymulacji wlewową z L-NMMA. 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 istotnie się zmniejszyło. Wpływ obu leków na wtórne punkty końcowe był porównywalny [12].

Nefroprotektoryjne działanie telmisartanu u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym potwierdzono w dwóch dużych badaniach, których wyniki opublikowano 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 progresji chorób nerek poprzez ograniczenie proteinurii, w porównaniu z walsartanem. Na podstawie wyników stwierdzono

porównywalny wpływ telmisartanu w dawce 80 mg i walsartanu w dawce 160 mg na wydalanie białka z moczem i przesączanie kłębuszkowe w trakcie rocznej obserwacji [21].

Z kolei celem badania *A comparison of telmisartan versus losartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with Overt nephropathy* (AMADEO) było porównanie skuteczności telmisartanu i losartanu w hamowaniu progresji chorób nerek poprzez redukcję proteinurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Włączono do niego 860 pacjentów z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym oraz makroalbuminurią (≥ 900 mg/d.) i stężeniem kreatyniny w osoczu wynoszącym 97–265 $\mu\text{mol/l}$ u kobiet (1,1–3,0 mg/dl) oraz 115–285 $\mu\text{mol/l}$ (1,3–3,2 mg/dl) u mężczyzn. Chorych poddano randomizacji do dwóch grup — leczonej telmisartanem w dawce 80 mg oraz losartanem w dawce 100 mg. Pierwotnym punktem końcowym była zmiana proteinurii po roku leczenia. 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 [22].

Należy także przytoczyć wyniki wieloośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, 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 (nerkę). W badaniu wzięło udział 675 pacjentów z cukrzycą typu 2, początkową nefropatią, z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy, z nadciśnieniem tętniczym lub bez niego. Punktami końcowymi były: przejście w stadium klinicznej nefropatii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, krańcowe stadium choroby nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) i zgon (zbiorowy punkt końcowy) oraz zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (zbiorowy punkt końcowy). Pacjenci otrzymywali telmisartan w coraz większych dawkach: 20 mg, 40 mg, 80 mg lub placebo. W grupie pacjentów otrzymujących telmisartan 80 mg i 40 mg odnotowano istotnie statystycznie mniej przypadków przejścia w stadium klinicznie jawnej nefropatii niż w grupie placebo (odpowiednio: 16,7%, 22,6% i 49,9%, $p < 0,0001$). Jednocześnie w grupie telmisartanu odnotowano korzyści w postaci zmniejszenia albuminurii [23].

Przytoczone wyniki badań klinicznych jednoznacznie wskazują, że telmisartan zmniejsza mikroalbuminurię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

oraz proteinurię w przebiegu nefropatii cukrzycowej i niecukrzycowej, zwalnia postęp nefropatii cukrzycowej oraz jest bezpieczny u osób z nadciśnieniem i niewydolnością nerek w różnych stadiach.

Telmisartan w chorobach serca

Przerost lewej komory

W badaniach klinicznych dowiedziono, że telmisartan powoduje regresję przerostu mięśnia lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*). W zakresie redukcji LVH był on porównywany z innymi lekami hipotensyjnymi, w tym z diuretykami, β -adrenolitykami, inhibitorami ACE oraz pozostałymi sartanami. Wykazano, że telmisartan w dawce 80 mg komory ograniczał LVH znacznie bardziej niż HCTZ w dawce 25 mg [24]. W porównaniu z karwedilem w dawce 25 mg telmisartan w dawce 80 mg był bardziej efektywny w redukcji LVH, mimo podobnego spadku średniego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pomiarze 24-godzinnym [25]. Dołączenie 80 mg telmisartanu do 5 mg ramiprilu prowadziło do dalszych korzyści w zakresie regresji LVH, przy podobnym obniżeniu ciśnienia tętniczego podczas monoterapii każdym z tych leków oraz ich skojarzenia [26].

Niewydolność serca

W innych badaniach udowodniono pożądany wpływ telmisartanu na przebieg niewydolności serca. W badaniu *The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition* (REPLACE) porównano leczenie inhibitorem ACE — enalapilem — oraz telmisartanem chorych z przewlekłą niewydolnością serca w II lub III stadium według *New York Heart Association* (NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 40%. Do badania włączono 378 pacjentów dotychczas leczonych enalapilem. Zostali oni losowo przydzieleni do dwóch grup: w pierwszej kontynuowano podawanie enalaprilu w dawce 20 mg 2 razy na dobę, w drugiej zaś lek ten zastąpiono telmisartanem w dawkach 10 mg, 20 mg, 40 mg lub 80 mg raz na dobę. Po 12-tygodniowej obserwacji nie stwierdzono między grupami istotnych różnic w zakresie przebiegu klinicznego choroby i wydolności fizycznej ocenianej za pomocą próby wysiłkowej [27].

Na uwagę zasługuje również wieloośrodkowe badanie *Assessment of haemodynamic Response in patients with congestive heart failure to Telmisartan: A multicentre dose-ranging study in Canada* (ARCTIC), w którym wykazano korzystny wpływ telmisartanu na parametry hemo-

dynamiczne u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. W badaniu tym, przeprowadzonym u 81 chorych z przewlekłą niewydolnością serca w II lub III stadium według NYHA, obserwowano istotne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, ciśnienia w tętnicy płucnej oraz ciśnienia zaklinowania, bez zmian w częstości rytmu serca, po jednorazowym podaniu telmisartanu [28].

Migotanie przedsionków

Wykazano, że hamowanie aktywności układu RAA zapobiega powiększeniu i włóknieniu lewego przedsionka, zwolnieniu prędkości przewodzenia pobudzeń w sercu oraz działa bezpośrednio arytmogennie [29]. Działanie to ma ogromne znaczenie w prewencji migotania przedsionków.

Dowodzono, że hamowanie układu RAA lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II lub inhibitorami ACE zapobiega wystąpieniu migotania przedsionków u pacjentów, u których wystąpiło ono po raz pierwszy [30] i ponownego migotania przedsionków po kardiowersji u chorych z nadciśnieniem tętniczym, wymagających leczenia antyarytmicznego [31]. Możliwe wytłumaczenie tych obserwacji obejmuje związek powiększenia przedsionków z LVH, korzystny wpływ tych dwóch grup leków na obie powyższe zmiany w sercu, a także zależność między regresją LVH a zmniejszeniem liczby nowych przypadków migotania przedsionków [32].

W badaniu ONTARGET częstość nowych przypadków migotania przedsionków była nieco mniejsza w grupie otrzymującej telmisartan niż w grupie leczącej ramipilem [1].

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 obserwowano u 14,2% (10/70) chorych leczonych telmisartanem i u 37% (23/62) leczonych karwedilem ($p < 0,005$). Dodatkowo czas do nawrotu migotania przedsionków w grupie przyjmującej telmisartan był dłuższy niż w grupie otrzymującej karwedilol [33].

Telmisartan a choroba naczyniowo-mózgowa

Nadciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, a ciągłą zależność między wysokością ciśnienia tętniczego a częstością udarów mózgu jednoznacznie wykazano [34]. Dane z prób klinicznych dowodzą również, że stosunkowo nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego znacząco zmniejsza ryzyko udaru mózgu [35].

Ochronny wpływ antagonistów receptora angiotensyny II na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) nie ogranicza się jednak do działania hipotensyjnego, ale wynika również z selektywnej blokady receptorów AT_1 z jednoczesnym pobudzeniem AT_2 przez nagromadzoną wolną angiotensynę II. W badaniach na zwierzętach wykazano, że stymulacja receptorów AT_2 przez angiotensynę zmniejsza obszar niedokrwienia mózgu [36]. Ponadto sartany poprawiają krążenie mózgowe, zmniejszają napięcie ścian naczyń oraz wpływają na redukcję grubości kompleksu *intima-media* w tętnicy środkowej mózgu.

W badaniu *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes* (PROFESS), przeprowadzonym u pacjentów po przebytym udarze mózgu lub incydencie przemijającego niedokrwienia OUN, obniżenie ciśnienia do 136 mm Hg w wyniku dołączenia do dotychczasowego leczenia telmisartanu nie wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości ponownych udarów mózgu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [37]. W jego interpretacji należy jednak wziąć pod uwagę małą różnicę ciśnienia tętniczego po leczeniu, krótki czas obserwacji (2,5 roku), a także częste stosowanie innej terapii (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 powodował kwalifikację chorych do udziału w tym badaniu.

Wpływ telmisartanu na funkcje poznawcze zbadano wśród chorych w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym [38]. Telmisartan w dawce 80 mg w połączeniu z HCTZ w dawce 12,5 mg zapewniał nie tylko lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, ale uzyskał także lepsze wyniki w testach poznawczych, w porównaniu ze skojarzeniem lisinoprilu w dawce 20 mg i HCTZ.

Skuteczność hipotensyjna telmisartanu w terapii złożonej

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.

Większą skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego telmisartan/HCTZ, w porównaniu z każdym z tych leków stosowanych oddzielnie, wykazano w wielu badaniach klinicznych [39–41]. Niezmiernie ważna była obserwacja oparta na analizie 50 prób klinicznych, z udziałem 16 416 pa-

cientów, wskazująca, że ogólna częstość zdarzeń niepożądanych jest podobna w przypadku stosowania telmisartanu w monoterapii oraz w skojarzeniu z HCTZ [41].

Połączenie telmisartanu z HCTZ porównywano również z innymi preparatami złożonymi, w skład których wchodził inny antagonist receptoru 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) niż preparat złożony losartan/HCTZ [42]. W ramach tego badania, oprócz klinicznych pomiarów ciśnienia tętniczego dokonanych w czasie, gdy lek wykazywał najsłabsze działanie, wykonano ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure measurement*) w celu oceny, w jakim stopniu w okresie między kolejnymi dawkami leku kontrolowane jest średnie ciśnienie tętnicze. W grupach 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 [42].

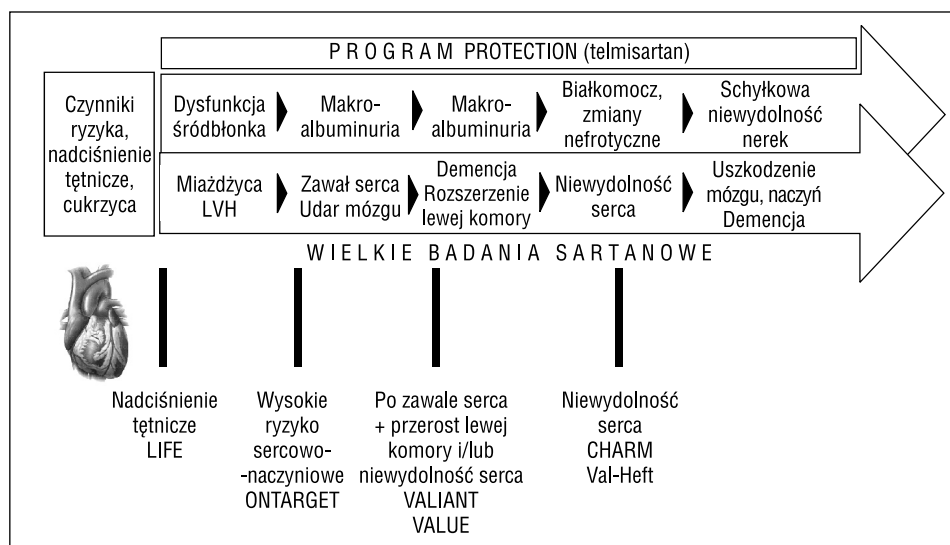
Szczególną grupą są pacjenci obciążeni dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z uwzględnieniem otyłości i cukrzycy typu 2, u których często trudno osiągnąć dobrą kontrolę ciśnienia. W takiej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym, nadwagą/otyłością i cukrzycą typu 2 telmisartan w połączeniu z HCTZ okazał się bardziej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego w okresie poprzedzającym przyjęcie kolejnej dawki niż leczenie skojarzone walsartanem i HCTZ (SMOOTH, *Study of Micardis in Obese/Overweight Type-2 Diabetics with Hypertension*) [43].

Obecnie nie podlega dyskusji, że leczenie hipotensyjne u osób w podeszłym wieku przynosi duże korzyści, chociaż kontrola ciśnienia w tej grupie chorych może przysparzać trudności. Celem badania *A Comparison of Telmisartan plus HCTZ with Amlodipine plus HCTZ in Older Patients with Predominantly Systolic Hypertension* (ATHOS) było 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 [44]. Podając

w skojarzeniu telmisartan z HCTZ, uzyskano istotne obniżenie ciśnienia skurczowego w porównaniu ze skojarzeniem amlodipiny z HCTZ w okresach 24 godzin, rano i w ciągu dnia. W grupie poddanej terapii skojarzonej telmisartanem i HCTZ uzyskano również istotnie większy odsetek pacjentów (65,9%; $p = 0,0175$) z dobrą kontrolą skurczowego ciśnienia tętniczego (dobowa średnia ciśnienia skurczowego < 140 mm Hg) niż w grupie leczonej amlodipiną w skojarzeniu 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 (1,2%) pacjentów stosujących kombinację telmisartan + HCTZ, w porównaniu ze 122 pacjentami (24,3%) stosującymi kombinację amlodipina + HCTZ. Ogółem, w grupie stosującej amlodipinę większa liczba chorych przerwała leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych niż w grupie leczonej telmisartanem.

Czy telmisartan zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów? Komentarz do metaanalizy Sipahi i wsp.

W czerwcu 2010 roku w „Lancet Oncology” ukazała się metaanaliza Sipahi i wsp. [45] dotycząca ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów stosujących leki z grupy sartanów. W metaanalizie opartej na zaledwie 5 badaniach stwierdzono nieznacznie większe ryzyko wystąpienia raka płuc u chorych leczonych podwójną blokadą układu renina–angiotensyna, czyli jednoczesnego stosowania inhibitora ACE i sartanu. W środowisku naukowym rozgorzała dyskusja w związku z tymi kontrowersyjnymi wynikami. Zdecydowaną przewagę mają głosy negatywne, podkreślające liczne słabości tej metaanalizy. Krytycznie ocenia się uwzględnienie tylko 5 badań spośród 2 tysięcy badań dotyczących sartanów, brak dostępu autorów tej publikacji do danych źródłowych, co uniemożliwiło wzięcie pod uwagę wieku, palenia tytoniu czy innych znanych czynników ryzyka nowotworów. Ponadto w piśmiennictwie nie ma danych z badań przedklinicznych o onkogenności sartanów. Wyciąganie wniosków o onkogenności sartanów na podstawie takich danych należy uznać za zbyt pochopne i nieodpowiedzialne. Jedyne wiążące przesłanie z metaanalizy Sipahi i wsp. to konieczność jeszcze ostrożniejszego stosowania skojarzenia inhibitora ACE i sartanu, ale takie połączenie nie znajduje już zastosowania od czasu opublikowania wyników badania ONTARGET.



Rycina 4. Prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniach klinicznych; LVH — przerost lewej komory serca

Figure 4. Prevention of cardiovascular events in clinical trials; LVH — left ventricular hypertrophy

Podsumowanie

W klasie sartanów telmisartan wyróżnia się szczególnie korzystnym profilem farmakokinetycznym i wpływem na zaburzenia metaboliczne oraz dobrą tolerancją. Ważną cechą tego leku jest największe powinowactwo do wiązania z ludzkim receptorem angiotensyny II typu 1 spośród wszystkich leków z należących do grupy antagonistów receptora angiotensyny oraz 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 potwierdzono w badaniach klinicznych *head-to-head*.

Z praktycznego punktu widzenia lek ten z pewnością spełni oczekiwania w grupach pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ONTARGET, TRANSCEND), w zespole metabolicznym (SMOOTH), cukrzycy oraz w grupach chorych z powikłaniami nerkowymi (DETAIL, VIVALDI, AMADEO, TRENDY, INNOVATION), a także u pacjentów z niewydolnością serca (REPLACE, ARCTIC) oraz w podeszłym wieku (ATHOS). Praktycznie można go stosować u wszystkich dorosłych z wyjątkiem kobiet w wieku rozrodczym oraz pacjentów po 80. roku życia (ryc. 4).

Porównanie telmisartanu z ramiprilem w badaniu ONTARGET wykazało, że u osób obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym telmisartan będzie równie skuteczny w prewencji zdarzeń ser-

cowo-naczyniowych jak lek referencyjny — ramipril, a dodatkowo lepiej tolerowany, co zapewne przełoży się także na lepszy compliance w grupie leczonej telmisartanem.

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, szczególne właściwości farmakokinetyczne, efekty metaboliczne, skuteczność hipotensyjną w monoterapii i leczeniu skojarzonym oraz dobrą tolerancję. W badaniach klinicznych potwierdzono, że telmisartan poprawia funkcję śródbłonna, wrażliwość na insulinę i profil lipidowy, a także zmniejsza przerost mięśnia lewej komory serca, sztywność tętnic i obniża ryzyko nawrotu migotania przedsionków. Dodatkowo poprawia funkcję nerek i potencjalnie korzystnie wpływa na prewencję chorób naczyniowo-mózgowych. W badaniu *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) wykazano, że telmisartan zapewnia podobną ochronę układu sercowo-naczyniowego jak ramipril u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, a dodatkowo jest lepiej tolerowany.

słowa kluczowe: telmisartan, nadciśnienie tętnicze, ryzyko sercowo-naczyniowe, ONTARGET

Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 4, strony 332–343.

Piśmiennictwo

1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
2. Wienen W. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 110: 245–252.
3. Wienen W., Enthzerod M., van Meel J.C.A. i wsp. A review on telmisartan: a novel, longacting aniotensin II-receptor antagonist. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2000; 18: 127–156.
4. Song J.C., White C.M. Olmesartan medoxomil (CS-866). An angiotensin II receptor blocker for treatment of hypertension. *Formulary* 2001; 36: 487–499.
5. Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637–645.
6. 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.
7. 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.
8. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. i wsp. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 2005; 4: 1–8.
9. Miura Y., Yamamoto N., Tsunekawa S. i wsp. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care* 2005; 28: 757–758.
10. 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: 457–464.
11. Takai S., Kirimura K., Jin D. i wsp. Significance of angiotensin II receptor blocker lipophilicities and their protective effect against vascular remodeling. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 593–600.
12. 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.
13. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. i wsp. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological aspects and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588–2605.
14. 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.
15. 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.
16. Honjo S., Nichi Y., Wada Y. i wsp. Possible beneficial effect of telmisartan on glycemic control in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 498.
17. Benndorf R.A., Rudolph T., Appel D. i wsp. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. *Metabolism* 2006; 55: 1159–1164.
18. 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.
19. The HOPE 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.
20. 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.
21. 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: 3174–3183.
22. 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: 364–369.
23. 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: 657–664.
24. Galzerano D., Tammaro 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.
25. Galzerano D., Tammaro 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.
26. 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.
27. Dunselman P.H.; 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. 2001; 77: 131–138, dyskusja 139–140.
28. Parker A.B., Azevedo E.R., Baird M.G. i wsp. ARCTIC: assessment of haemodynamic response in patients with congestive heart failure to telmisartan: a multicentre dose-ranging study in Canada. *Am. Heart J.* 1999; 138 (5 Pt 1): 843–848.
29. Ehrlich J.R., Hohnloser S.H., Nattel S.: Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 512–518.
30. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. i wsp. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 712–719.
31. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M. i wsp. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting

persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331–336.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. Lacourcière Y., Tytus R., O’Keefe D. i wsp. 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.

41. 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.

42. 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.

43. Sharma A., Davidson 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.

44. 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.

45. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y. i wsp. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 605–606.