

## Возможности телмисартана в снижении сердечно-сосудистого риска

Остроумова О. Д.<sup>1,2</sup>, Кочетков А. И.<sup>1</sup>, Смолярчук Е. А.<sup>2</sup>, Кониев Т. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

В статье рассмотрены вопросы клинической эффективности телмисартана — блокатора рецепторов ангиотензина II первого типа с точки зрения его влияния на сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией. Представлены результаты многочисленных исследований, свидетельствующие о мощных антигипертензивных и органопротективных свойствах телмисартана. Описаны возможности использования этого препарата у пациентов высокого риска, его эффективность в кардио- и нефропротекции. Особое внимание уделено исключительной способности телмисартана выступать в роли агониста PPAR  $\gamma$ -рецепторов и тем самым корректировать нарушения углеводного

и липидного обменов у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** телмисартан, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, утренний подъем артериального давления, поражение органов-мишеней, PPAR  $\gamma$ .

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 87–96  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-87-96>

Поступила 30/01-2018

Принята к публикации 09/02-2018

### Telmisartan in cardiovascular risk reduction

Ostroumova O. D.<sup>1,2</sup>, Kochetkov A. I.<sup>1</sup>, Smolyarchuk E. A.<sup>2</sup>, Koniev T. I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The article is focused on the issues of clinical efficacy of telmisartan — angiotensin II type 1 receptor blocker from the perspective of its influence on cardiovascular risk in systemic hypertension patients. The results presented, of a variety of studies, witnessing potent antihypertensive and protective properties of telmisartan. The opportunities described, for usage of the drug in high risk patients, its efficacy in cardio- and nephroprotection. Special attention is paid for an exclusive property of telmisartan to be an agonist of PPAR

$\gamma$ -receptors, hence to correct glucose and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome and diabetes.

**Key words:** telmisartan, arterial hypertension, cardiovascular risk, morning surge, target organ damage, PPAR  $\gamma$ .

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 87–96  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-87-96>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, АТ I, II — ангиотензин I, II, АТ<sub>1</sub> — рецепторы ангиотензина II первого типа, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа, ВУП — величина утреннего подъема, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГХТ — гидрохлоротиазид, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, МАУ — микроальбуминурия, МИ — мозговой инсульт, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПОМ — поражение органов-мишеней, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, САВИ — Cardio-Ankle Vascular Index, PPAR  $\gamma$ -рецепторы — Peroxisome Proliferator-Activated Receptors  $\gamma$ .

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания являются главной причиной смертности во всем мире, в т.ч. в РФ [1]. Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой один из важнейших факторов риска (ФР) в силу своей высокой распространенности, особенностей поражения органов-мишеней (ПОМ) и широкого спектра сердечно-сосудистых осложнений (ССО), нередко

фатальных. АГ в мире страдает >1 млрд человек [2]. Осложнения заболевания служат причиной ~9,4 млн смертей ежегодно, а сама по себе АГ в 3,5 раза чаще приводит к развитию ССО, по сравнению с курением, и в 1,6 раза чаще — по сравнению с гиперхолестеринемией [2].

Последствия АГ включают в себя развитие диастолической и систолической дисфункции сердца,

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Тел.: +7 (903) 169-68-28

[Остроумова О. Д.\* — <sup>1</sup>д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, <sup>2</sup>профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Кочетков А. И. — ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней, Смолярчук Е. А. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Кониев Т. И. — студент 6 курса лечебного факультета].

гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) (среди всех случаев ХСН недостаточность кровообращения на фоне АГ у мужчин составляет 39% случаев, у женщин — 59%), мозгового инсульта (МИ), потенцирование атеросклеротического поражения сосудов, ишемической болезни сердца (ИБС), в т.ч. инфаркта миокарда, нефросклероза и хронической болезни почек [2]. У ~50% пациентов с АГ ПОМ возникает на фоне отсутствия антигипертензивной терапии либо в ситуации, когда при приеме антигипертензивных препаратов (АГП) целевые уровни артериального давления (АД) не были достигнуты. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что уровень АД является одним из наиболее распространенных модифицируемых ФР развития ССО. Согласно результатам клинических исследований при должном контроле АД с помощью АГП частота возникновения МИ как осложнения АГ уменьшается на 35-40%, инфаркта миокарда — на 20-25%, ХСН — на 50% [2]. Более того, снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. ассоциируется с уменьшением риска ИБС на 22%, МИ — на 41%, а также ведет к сокращению смертности от кардиометаболических причин у мужчин и женщин на 46% и 41%, соответственно [3].

Исходя из этого, в настоящее время в Российских [1] и Европейских [4] рекомендациях по диагностике и лечению АГ приоритетное внимание уделяется стратификации риска и принципам его максимально возможной минимизации, в чем, помимо изменения образа жизни, первоочередное значение имеют АГП, обладающие высокой антигипертензивной и органопротективной эффективностью.

В настоящее время для контроля АД используют пять основных классов АГП — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа (БРА) или сартаны, антагонисты кальция (АК),  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) и диуретики. В пато-генезе повышенного АД и ремоделирования миокарда, сосудистого русла центральное место занимает ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и ангиотензин II (АТ II) как ее ключевой медиатор, непосредственно взаимодействующий с сердечно-сосудистой системой и реализующий здесь свои неблагоприятные эффекты. Исходя из этого, в настоящее время в качестве антигипертензивной терапии первой линии применяют препараты из группы БРА и ИАПФ, которые модулируют активность РААС, и нивелируют ее отрицательное влияние на сердце и сосуды.

Механизм действия ИАПФ заключается в подавлении активности АПФ, который опосредует превращение АТ I в АТ II. Вместе с тем, в организме АТ II синтезируется и иными спосо-

бами, в частности, в тканях он образуется под действием ферментов химаз [5]. Такие пути ускользают из-под влияния ИАПФ, в результате чего угнетение РААС данным классом АГП может оказаться недостаточно эффективным. В отличие от ИАПФ, БРА в качестве своей мишени имеют рецепторы АТ II первого типа (АТ<sub>1</sub>), и, блокируя их, они тем самым полностью исключают прямое негативное влияние АТ II на сердечно-сосудистую систему. БРА включают в себя ряд представителей, в т.ч. лозартан, валсартан, телмисартан, кандесартан, олмесартан, азилсартан. В представленной статье будет рассмотрен телмисартан — препарат с уникальными фармако-кинетическими свойствами, способный помимо выраженной антигипертензивной активности благоприятно влиять на углеводный и липидный обмен и имеющий обширную доказательную базу клинических и экспериментальных исследований. Все это позволяет рассматривать телмисартан в качестве “эталонного” представителя класса БРА.

В ряде исследований, в т.ч. сравнительных, показано, что телмисартан эффективно снижает рутинное АД. В многоцентровом, проспективном, рандомизированном исследовании EVERESTE (EValuation de l'Effi cacité RESiduelle du TELmisartan) [6] в течение 12 нед. оценивали эффективность снижения офисного АД и АД по данным самоизмерения пациентами в группах телмисартана (n=217) и периндоприла (n=218). Исходно назначали 40 мг телмисартана или 4 мг периндоприла с возможностью удвоения доз каждого препарата через 6 нед. при недостижении целевого диастолического АД (ДАД) <90 мм рт.ст. В группе периндоприла удвоенные дозы потребовались достоверно (p=0,005) большему числу пациентов по сравнению с больными, получавшими телмисартан — 55% и 41% пациентов в каждой группе, соответственно. В конце периода наблюдения было обнаружено, что по сравнению с группой периндоприла, в группе телмисартана произошло достоверно большее снижение ДАД при самостоятельном измерении пациентами: -5,1 мм рт.ст. и -6,6 мм рт.ст., соответственно, (p=0,03), и офисном измерении в кабинете врача: -6,3 мм рт.ст. и -8,8 мм рт.ст., соответственно, (p=0,002). Аналогичным образом у пациентов, получавших телмисартан, по сравнению с группой периндоприла произошло достоверно большее снижение САД как при самоизмерении больными, так и при клиническом измерении врачом (p=0,004 и p=0,016 между группами, соответственно). В группе телмисартана, по сравнению с группой периндоприла, достоверно больше пациентов достигли целевых значений САД <140 мм рт.ст. — 46% и 32%, соответственно, (p<0,005), и ДАД — 58% и 46%, соответственно, (p<0,01). Имеются данные о преимуществах телми-

сартана в снижении офисного АД и над лизиноприлом [7].

Проводились работы [8, 9] по оценке влияния телмисартана на офисное АД по сравнению с другими представителями класса БРА. В частности, показано, что телмисартан достоверно ( $p < 0,05$ ) лучше снижает офисное САД и ДАД по сравнению с лозартаном, кандесартаном и валсартаном, а также обладает наибольшей длительностью действия [8].

Ряд авторов [10, 11] сравнивали антигипертензивные свойства телмисартана и  $\beta$ -АБ. Пришли к выводу, что телмисартан в дозе 80 мг достоверно ( $p = 0,03$ ) лучше снижает офисное САД, чем атенолол в дозе 50 мг ( $\Delta$ САД  $-21,7$  мм рт.ст. и  $-11,8$  мм рт.ст., соответственно) [10]. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании [11] в течение 26 нед. изучали эффективность и переносимость телмисартана ( $n = 325$ ) и атенолола ( $n = 164$ ). Дозу препаратов титровали в зависимости от достижения целевого ДАД  $\leq 90$  мм рт.ст. либо снижении ДАД на  $\geq 10$  мм рт.ст. Среди прочих результатов работы было выявлено, что телмисартан способствует достоверно ( $p = 0,005$ ) большему снижению офисного САД в сравнении с атенололом ( $\Delta$ САД  $-20,9$  мм рт.ст. и  $-16,7$  мм рт.ст., соответственно). В группе телмисартана, в отличие от группы атенолола, достоверно большего числа пациентов отмечено снижение офисного САД на  $\geq 10$  мм рт.ст. — 80% и 68% больных, соответственно, ( $p = 0,003$ ).

Представленные выше показатели, свидетельствующие о преимуществах телмисартана в снижении офисного АД в сравнении с другими АГП, можно объяснить отличительными фармакокинетическими свойствами препарата: телмисартан обладает очень высокой аффинностью к  $AT_1$ . В исследовании [12] *in vitro* продемонстрировано наибольшее сродство телмисартана к  $AT_1$ , среди других БРА — аффинность к  $AT_1$  возрастала в порядке лозартан  $\leq$  валсартан  $\leq$  кандесартан  $<$  олмесартан  $<$  телмисартан. В дополнение к этому, в исследованиях *in vivo* [13] показан эффективный и длительный антагонизм телмисартана по отношению к  $AT_2$  — последний даже в высоких концентрациях не смог реактивировать заблокированные телмисартаном  $AT_1$ , что в очередной раз подчеркивает прочность связи телмисартана с ними.

К настоящему времени накоплен большой объем данных клинических исследований, свидетельствующих о превосходстве как предиктора тех или иных фатальных и нефатальных ССО уровня АД, измеренного при суточном мониторинге АД (СМАД) над офисными его значениями. Амбулаторное АД обладает лучшей прогностической значимостью в отношении коронарной заболеваемости и смертности, частоты развития фатальных и нефатальных МИ. На эти факты обращается

особое внимание в Российских и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [1, 4] и Европейских рекомендациях по выполнению СМАД [14]. Это, в частности, подтверждается результатами исследования OvA (The office versus ambulatory blood pressure study), где сравнивался сердечно-сосудистый риск в течение 5 лет у 1963 пациентов, разделенных на группы в зависимости от исходного среднесуточного АД и офисного АД [15]. По итогам работы было установлено, что в целом риск сердечно-сосудистых событий у больных со среднесуточным САД  $\geq 135$  мм рт.ст. был в 3,2 раза выше, чем у пациентов со среднесуточным САД  $< 135$  мм рт.ст. После коррекции по офисному АД риск у пациентов в группе со среднесуточным САД  $\geq 135$  мм рт.ст. оставался в 1,3 раза выше. Таким образом, среднесуточное АД являлось важным независимым индикатором сердечно-сосудистого риска. В исследовании PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni) [16] в течение 131 мес. наблюдали 2051 пациента, были проведены измерение АД в кабинете врача (офисное АД), самоконтроль АД пациентом в домашних условиях, а также СМАД. В ходе работы было зарегистрировано 56 (2,7%) сердечно-сосудистых смертей, а одним из главных результатов стал тот факт, что повышение среднесуточного АД на 10 мм рт.ст. ассоциируется с более значительным прогрессивным увеличением риска, чем сходное повышение офисного АД. К аналогичным выводам пришли в исследовании [17] с участием 502 человек, 252 из которых на момент включения в работу имели впервые диагностированную АГ; период наблюдения составил  $16,1 \pm 3,9$  лет — с 1992г по 2011г. Следовательно, с точки зрения коррекции риска у пациентов с АГ важным вопросом эффективности АГП является их способность снижать АД по данным СМАД. Для телмисартана накоплен большой опыт клинических исследований, демонстрирующих его выраженное положительное влияние на уровень АД в течение сут.

В исследовании MICCAT-2 (The Micardis® Community Ambulatory Monitoring Trial) [18] изучались антигипертензивные свойства телмисартана и эффективность контроля АД на протяжении суток в реальной клинической практике. В работе приняли участие 1619 пациентов с неконтролируемой АГ, у 675 из которых перед включением в исследование не удалось достичь целевого АД, несмотря на прием АГП, остальные не получали антигипертензивную терапию. Исходно всем больным назначался телмисартан в стартовой дозе 40 мг. Если по прошествии 2 нед. офисное АД оставалось  $\geq 140/85$  мм рт.ст., дозу препарата увеличивали до 80 мг. Если еще через 4 нед. целевого АД достичь не удавалось, назначался гидрохлоротиазид (ГХТ) в дозе 12,5 мг. Всем пациентам исходно и в конце

периода наблюдения выполняли СМАД. На фоне терапии было выявлено существенное снижение как среднедневных, так и средненочных уровней САД/ДАД —  $-11,8/-7,2$  мм рт.ст. и  $-9,6/-5,7$  мм рт.ст., соответственно. У больных с исходным уровнем среднесуточного АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст. произошло его выраженное снижение —  $\Delta$  САД и ДАД составили:  $-16,8$  и  $-11,4$  мм рт.ст., соответственно.

Преимущества телмисартана над ИАПФ и другими представителями класса БРА в снижении АД в течение суток получены в ряде работ [19-21]. В частности, в двух двойных слепых, рандомизированных исследованиях с одинаковым перекрестным дизайном с назначением плацебо на один день (эквивалент пропуска дозы) анализировали антигипертензивную эффективность телмисартана в дозе 40-80 мг и валсартана в дозе 80-160 мг [21]. Период наблюдения составлял 8 нед. СМАД было выполнено у 447 пациентов, принимавших телмисартан, и у 430 больных в группе валсартана. При объединенном анализе результатов данных исследований было показано, что телмисартан лучше снижает среднесуточные САД и ДАД, чем валсартан. В дополнение к этому, в последние 6 ч действия препаратов на фоне терапии телмисартаном, по сравнению с валсартаном, отмечено достоверно ( $p < 0,01$ ) большее снижение как САД —  $-11,1$  и  $-9,1$  мм рт.ст., соответственно, так и ДАД —  $-7,6$  и  $-5,8$  мм рт.ст., соответственно. После пропущенной дозы средне-суточное САД/ДАД в группе телмисартана снижалось также в достоверно ( $p < 0,05$ ) большей степени лучше, по сравнению с группой валсартана —  $-10,7/-7,2$  мм рт.ст. и  $8,7/5,5$  мм рт.ст., соответственно.

Заслуживает внимания мета-анализ [22] двух двойных слепых, рандомизированных, сравнительных исследований эффективности телмисартана в дозе 40-80 мг и лозартана в дозе 50-100 мг на протяжении 8 нед. терапии суммарно у 720 пациентов с АГ. В последние 6 ч действия препаратов в группе телмисартана, в отличие от группы лозартана, наблюдалось достоверно более выраженное снижение ДАД —  $6,6 \pm 0,4$  мм рт.ст. и  $5,1 \pm 0,4$  мм рт.ст., соответственно, ( $p < 0,01$ ), и САД —  $9,9 \pm 0,6$  мм рт.ст. и  $7,8 \pm 0,6$  мм рт.ст., соответственно, ( $p = 0,01$ ). На фоне терапии телмисартаном отмечены также более низкие средние почасовые значения САД и ДАД за весь период СМАД. Имеются и другие сравнительные исследования телмисартана с лозартаном [23], эпросартаном [24], в которых телмисартан лучше снижал АД по результатам СМАД.

Столь эффективное снижение АД в течение суток на фоне приема телмисартана можно объяснить, с одной стороны, как описанной ранее его высокой аффинностью к АТ<sub>1</sub>, так и самым большим периодом полувыведения среди прочих БРА, превышающим 24 ч [25].

С точки зрения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий крайне важен адекватный контроль АД в ранние утренние часы, поскольку имеется прямая связь между повышенной величиной утреннего подъема (ВУП) АД и возникновением тех или иных осложнений АГ. Например, в утренние часы относительный риск инфаркта миокарда повышается на 40%, внезапной сердечной смерти — на 29%, МИ — на 49% [26]. Согласно результатам Фремингемского исследования максимальный риск внезапной смерти наблюдается в период с 7 до 9 ч утра [27]. Известно, что наибольшее число инфарктов миокарда независимо от пола, возраста и установленного диагноза ИБС происходит именно в утренние часы, а у пациентов со стабильной стенокардией в это время происходит до 46% эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда в целом за сутки [28]. В дополнение к этому, пиковая частота возникновения МИ также приходится на период с 6 до 12 ч [29]. В исследованиях показана и тесная взаимосвязь избыточной ВУП АД с ПОМ [30], в частности, с ГЛЖ и индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), диастолической дисфункцией ЛЖ, эпизодами депрессии сегмента ST, утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий и атеросклеротическим их поражением, жесткостью артерий, наличием бессимптомных очагов поражения головного мозга, а также с МАУ. Следовательно, представляется крайне важной возможность обеспечивать контроль АД в ранние утренние часы. Телмисартан, благодаря своей исключительной фармакокинетике и сверхдлительности действия, обладает такой способностью, что было показано во множестве работ.

В двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании [31] по схеме “титрование-эффект” сравнивали антигипертензивные свойства телмисартана в дозе 40-120 мг с амлодипином в дозе 5-10 мг. В работу вошли 232 пациента с АГ, период наблюдения составил 12 нед. Всем участникам исследования выполняли СМАД. В результате было обнаружено, что телмисартан достоверно лучше снижает ДАД в ночное время и последние 4 ч периода своего действия, чем амлодипин; различия между группами в последнем показателе составили  $3,4$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

Заслуживает внимания исследование ATHOS (A comparison of Telmisartan plus Hydrochlorothiazide with amlodipine plus hydrochlorothiazide in Older patients with predominantly Systolic hypertension) [32], проводившееся у пожилых пациентов в возрасте от  $\geq 60$  лет ( $n = 1000$ ) с изолированной систолической АГ. В работе сравнивали эффективность двух схем терапии — телмисартан в дозе 40-80 мг в сочетании с ГХТ 12,5 мг и амлодипин в дозе 5-10 мг





## Живите долго!

- Стабильный контроль АД в течение суток<sup>1,2</sup>
- Надежная защита органов-мишеней и, как следствие, снижение заболеваемости и смертности<sup>3,4,5,6</sup>
- Доказанное благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен<sup>7,8</sup>



Рег. номер: ЛП-004400



Рег. номер: ЛП-004330

1. David H.G. Smith et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. // Blood Pressure Monitoring 2003; 8:111-117. 2. Y. Lacourciere et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. // Blood Pressure Monitoring 2004; 9:203-210. 3. H. Takagi et al. Blood pressure-independent effects of telmisartan on regression of left ventricular mass: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. // International Journal of Cardiology 2013; 165:564-567. 4. G. Bakris et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. // Kidney International 2008; 74:364-369. 5. S. Yusuf et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET investigators. // N Engl J Med 2008; 358:1547-59. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Телпрес. 7. C. Vitale et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. // Cardiovascular Diabetology 2005; 4:6. 8. Y. Miura et al. Replacement of Valsartan and Candesartan by Telmisartan in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes. // Diabetes Care 2005; 28:757-758.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

в сочетании с ГХТ 12,5 мг. Период наблюдения составил 6 нед. В ходе исследования было продемонстрировано, что снижение САД в последние 6 ч действия препаратов было достоверно более выражено в группе телмисартана, в отличие от группы амлодипина — -18,3 и -17,4 мм рт.ст., соответственно. Помимо этого, доля пациентов, у которых достигнута нормализация САД (среднесуточное САД <140 мм рт.ст.), также была достоверно ( $p=0,0175$ ) выше в группе телмисартана (65,9%) по сравнению с группой амлодипина (58,3%). Результаты исследования имеют очень важное клиническое значение, т.к., с одной стороны, среди дигидропиридиновых АК амлодипин имеет самый большой период полувыведения и действует также >24 ч, а с другой стороны — поскольку у пожилых пациентов с АГ зачастую трудно достичь удовлетворительного контроля АД, что, исходя из выводов этой работы, позволяет сделать телмисартан препаратом выбора и для пожилых пациентов.

Говоря о контроле АД в ранние утренние часы, следует отметить, что в описанном ранее исследовании МИССАТ-2 [18], телмисартан в целом в общей выборке привел к достоверному ( $p<0,001$ ) снижению ВУП САД/ДАД на -11,5/-7,0 мм рт.ст., а в подгруппе пациентов ( $n=95$ ) с исходной повышенной ВУП САД (>30 мм рт.ст.) снижение ВУП для САД/ДАД составило: -17,2/-10,1 мм рт.ст., соответственно, ( $p<0,05$ ), по сравнению с пациентами без повышенного ВУП. Существует ряд других работ, демонстрирующих преимущества телмисартана в снижении ВУП АД по сравнению с другими АГП — лозартаном, кандесартаном, валсартаном [8].

Общепризнанным и доказанным фактом [4] служит взаимосвязь между ПОМ и риском развития ССО и цереброваскулярных осложнений при АГ. Существует достаточное число исследований, демонстрирующих преимущества в этом вопросе телмисартана над другими АГП.

В частности, телмисартан способен приводить к регрессу ГЛЖ [33, 34]. У нелеченных пациентов ( $n=75$ ) с АГ 2-3 степеней в числе прочего оценивали влияние монотерапии телмисартаном ( $n=25$ ), рамиприлом ( $n=25$ ) и комбинированного лечения телмисартаном и рамиприлом ( $n=25$ ) на выраженность ГЛЖ. Общая продолжительность периода наблюдения составила 6 мес. Степень снижения АД была сходной во всех трех группах. В конце исследования ИММЛЖ в группах телмисартана, рамиприла и комбинированной терапии телмисартаном и рамиприлом снизился на 11,4%, 9,9% и 15,6%, соответственно. При этом по сравнению с монотерапией рамиприлом монотерапия телмисартаном приводила к достоверно ( $p=0,002$ ) большему снижению ИММЛЖ [33]. У 82 пациентов с АГ сравнивали влияние на ГЛЖ терапии телми-

сартаном в дозе 80 мг и карведилолом в дозе 25 мг в течение 44 нед. [34]. Оценку выраженности ГЛЖ выполняли с помощью 3D-эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). В конце периода наблюдения регресс ИММЛЖ в группе телмисартана был достоверно больше ( $p<0,001$ ), чем в группе карведилола —  $-21,97\pm 5,84$  г/м<sup>2</sup> (-15,7%) и  $-12,31\pm 3,14$  г/м<sup>2</sup> (-9,1%). Сходные данные были получены при анализе динамики ИММЛЖ с помощью МРТ. В плацебо-контролируемом субисследовании TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) в группе телмисартана в сравнении с плацебо отмечалось снижение новых случаев ГЛЖ на 37% [35].

Имеются сведения о положительном влиянии телмисартана на степень выраженности микроальбуминурии (МАУ), как проявления субклинического поражения почек при АГ. Изучали взаимосвязь между полиморфизмом четырех генов РААС, эффективностью антигипертензивной терапии телмисартаном в дозе 80 мг и развитием МАУ у 206 пациентов с умеренной АГ [36]. Исследование продолжалось в течение 12 мес. Ассоциации между полиморфизмом генов РААС и “ответом” больных на лечение телмисартаном обнаружено не было. У 28% больных имела место МАУ (экскреция альбумина с мочой >30 мг/сут.), средняя экскреция альбумина с мочой составила 32,7 мг/сут. Через 3 мес. лечения телмисартаном отмечено достоверное ( $p<0,001$ ) уменьшение МАУ на 52%, а к концу периода наблюдения снижение составило 69% ( $p<0,001$ ).

Следует привести результаты многоцентрового, проспективного, рандомизированного, двойного слепого исследования AMADEO (A trial to compare telMisartan (80 mg) vs. losArtan (100 mg) in hypertensive type-2 DiabEtic patients with Overt nephropathy) [37], где в течение 52 нед. сравнивали эффективность телмисартана и лозартана в уменьшении протеинурии у больных АГ и сахарным диабетом (СД) 2 типа. В работе участвовали 860 пациентов с АД >130/80 мм рт.ст. либо которые получали АГП, и при этом соотношение общий белок/креатинин в утренней порции мочи составляло  $\geq 700$ . В группах телмисартана и лозартана исследование успешно закончили 345 и 342 пациента, соответственно. Первичной точкой являлось различие в выраженности протеинурии на основании оценки соотношения альбумин/креатинин в моче. По результатам исследования была продемонстрирована достоверно большая эффективность телмисартана в уменьшении протеинурии по сравнению с лозартаном при одинаковом антигипертензивном эффекте обоих БРА.

Существуют и другие работы, свидетельствующие о нефропротективных свойствах телмисартана [38-40].

В настоящее время доказано [41], что повышение жесткости сосудов является независимым фактором сердечно-сосудистой смертности, а также служит еще одним признаком ПОМ при АГ [1, 4]. Согласно результатам клинических исследований телмисартан способен положительно влиять на ригидность артериального русла. Авторы [42] сравнивали влияние телмисартана и дигидропиридиновых АК на жесткость артерий, экскрецию альбумина с мочой и уровень АД у пациентов с АГ. Были сформированы две группы больных ( $n=50$  в каждой). Пациенты первой группы получали телмисартан, пациенты второй — один из АК: амлодипин, нифедипин, цилнидипин или бенидипин. Период наблюдения равен 12 мес. Жесткость артерий оценивали с помощью расчета САVI (Cardio-Ankle Vascular Index) — сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, в качестве меры альбуминурии использовали логарифм экскреции альбумина с мочой, кроме того все пациенты прошли СМАД. В результате было обнаружено, что в группе телмисартана, в отличие от группы АК, произошло достоверное снижение САVI и экскреции альбумина ( $p<0,05$  для обоих параметров). В дополнение к этому у пациентов, получавших телмисартан, в сравнении с лечением АК отмечено достоверно ( $p<0,05$ ) большее снижение среднесуточного ДАД и среднедневного ДАД. В другой работе [43] изучали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на участках “сонные-бедренные артерии” и “сонные-лучевые артерии” у 28 пациентов с СД 2 типа и АГ. Больные были рандомизированы для приема плацебо или телмисартана в дозе 40 мг в течение 3 нед. с последующей сменой препаратов (по перекрестному дизайну), после 2-недельного отмывочного периода назначения плацебо. Телмисартан достоверно ( $p<0,05$ ) снижал СРПВ в направлении “сонные-бедренные артерии”.

Еще одним направлением в терапии АГ с точки зрения кардио- и церебропротекции являются меры, направленные на предотвращение развития СД, поскольку это заболевание существенно увеличивает риск развития тех или иных ССО и МИ [1, 4]. В этом отношении еще одним уникальным свойством телмисартана служит его способность коррегировать углеводный обмен, благодаря взаимодействию с PPAR  $\gamma$ -рецепторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors  $\gamma$  — рецепторы- $\gamma$ , активируемые пероксисомными пролифераторами) [44]. PPAR  $\gamma$ -рецепторы представляют собой внутриклеточные рецепторы, которые взаимодействуют с гормонами и участвуют в регуляции метаболизма углеводов и липидов [44]. В силу этой особенности телмисартан привлекает внимание как АГП, обладающий высоким терапевтическим потенциалом в лечении АГ у пациентов с сопутствующим СД 2 типа, ожирением и метаболиче-

ским синдромом. Показано, что лиганды PPAR  $\gamma$ -рецепторов повышают чувствительность тканей к инсулину, уменьшают в крови уровень триглицеридов, снижают риск развития атеросклероза, подавляют негативное воздействие повышенного АД на миокард и стенки сосудов, а также усиливают периферическую вазодилатацию [44].

В ряде клинических исследований телмисартана у пациентов с АГ продемонстрированы его способности повышать чувствительность тканей к инсулину и улучшать липидный профиль [45-48].

В частности, в двойном слепом, рандомизированном исследовании [45] изучали влияние на углеводный обмен телмисартана в дозе 80 мг и лозартана в дозе 50 мг у 40 пациентов с метаболическим синдромом и впервые выявленной АГ. Период наблюдения равен 3 мес. Телмисартан, в отличие от лозартана, достоверно ( $p<0,05$ ) снижал уровень свободной глюкозы плазмы, концентрацию свободного инсулина плазмы, индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности и уровень гликированного гемоглобина. Помимо этого, телмисартан также достоверно ( $p<0,05$ ) более выражено снижал среднесуточное САД и ДАД.

В другой работе [46] у пациентов с АГ и СД изучали влияние телмисартана 40 мг на инсулинорезистентность, уровень циркулирующего адипонектина и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). До включения в исследование пациенты получали либо валсартан в дозе 80 мг либо кандесартан в дозе 8 мг на протяжении  $>6$  мес. На фоне терапии валсартаном и кандесартаном изменений в биохимических показателях крови отмечено не было. После перевода пациентов на телмисартан и его приема в течение 12 нед. было отмечено достоверное снижение концентрации инсулина крови натощак — с  $10,7\pm 3,8$  до  $8,6\pm 2,7$  мЕд/л ( $p<0,01$ ), триглицеридов крови — с  $133,6\pm 51,1$  до  $118,7\pm 48,1$  мг/дл ( $p<0,05$ ) и вч-СРБ — с  $0,154\pm 0,155$  до  $0,109\pm 0,120$  мг/дл ( $p<0,05$ ), а также достоверное увеличение сыровоточного адипонектина — с  $6,95\pm 2,9$  до  $7,97\pm 3,5$   $\mu\text{г}/\text{мл}$  ( $p<0,005$ ). Общеизвестно [46], что уровень адипонектина и вч-СРБ тесно взаимосвязаны с инсулинорезистентностью и развитием атеросклероза. Таким образом, результаты упомянутого исследования свидетельствуют о том, что телмисартан способен подавлять метаболические ФР ССО, а это, в свою очередь, является одной из важнейших целей в лечении АГ у пациентов с СД.

Еще в одном наблюдении [47] сравнивалось влияние на углеводный обмен терапии росиглитазоном в сочетании с телмисартаном 40 мг ( $n=95$ ) или ирбесартаном 150 мг ( $n=93$ ) у пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом, у которых при предшествующем лечении гипогликемическими препаратами не удалось достичь контроля уровня



глюкозы крови. Период наблюдения составил 12 мес. В итоге обнаружено, что достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина и глюкозы крови натощак произошло только в группе телмисартана. Кроме того, в группе телмисартана, в сравнении с ирбесартаном, отмечалось достоверно более выраженное снижение инсулина крови натощак и индекса гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности.

Также изучали антигипертензивную активность телмисартана (40 мг) и эпросартана (600 мг), их влияние на баланс глюкозы и липидный спектр крови у 119 пациентов с АГ (офисное ДАД 91-104 мм рт.ст.) и СД 2 типа, которые не получали гипогликемических препаратов [24]. Период наблюдения составил 12 нед. Среди прочих результатов было выявлено, что телмисартан, в отличие от эпросартана, достоверно снижал уровень липопротеинов низкой плотности ( $p < 0,01$ ), триглицеридов ( $p < 0,05$ ), повышал уровень липопротеинов высокой плотности ( $p < 0,01$ ), а также достоверно лучше снижал уровень общего холестерина ( $p < 0,05$  между группами).

Еще в одном исследовании [48] на протяжении 12 мес. сравнивали телмисартан 40 мг и гастроинтестинальную терапевтическую систему нифедипина (нифедипин GITS) 20 мг у 116 больных с СД 2 типа и АГ. Телмисартан достоверно ( $p < 0,05$ ) снижал общий холестерин и холестерин липопротеинов низкой плотности по сравнению с нифедипином GITS.

С позиции изучения влияния телмисартана на прогноз у пациентов с АГ особого внимания заслуживает широкомасштабное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) по оценке исходов у больных АГ на фоне трех схем терапии: телмисартаном в дозе 80 мг, рамиприлом в дозе 10 мг или их сочетанием [49]. В работу включали пациентов с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда, МИ, заболеваниями периферических артерий, СД 2 типа, в т.ч. с МАУ. В группе телмисартана ИБС имела место у 74,5% пациентов, инфаркт миокарда — у 49,3%, МИ или транзиторная ишемическая атака в анамнезе — у 20,6%, заболевания периферических артерий — у 13,6%, СД — у 38%, МАУ — у 13,2%. Первичная конечная точка работы включала в себя сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда, МИ

и госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН. Вторичные конечные точки были представлены впервые диагностированной ХСН и СД, проведением реваскуляризации миокарда, деменцией, возникновением фибрилляции предсердий и нефропатией. В исследование были включены 25620 пациентов; период наблюдения составил 5,5 лет. Следует отметить, что телмисартан имел очень хорошую переносимость, лучше, чем в группе рамиприла и, особенно, в группе комбинированной терапии [49]. Результаты ONTARGET продемонстрировали, что для терапии пациентов с АГ высокого риска существует альтернативный подход — использование телмисартана. Следует особо подчеркнуть, что телмисартан является единственным представителем из класса сартанов, у которого в числе показаний имеется не только АГ, но и высокий риск ССО, в связи с этим он может применяться для самого широкого круга пациентов — со стабильной ИБС, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда или МИ, СД 2 типа с МАУ, заболевание периферических артерий.

Необходимо также отметить, что общая частота побочных эффектов в клинических исследованиях телмисартана была сопоставима с плацебо и не зависела от дозы, а также пола, возраста и расы людей [50]. Как известно, хорошая переносимость препарата обуславливает приверженность пациентов к лечению, что в свою очередь служит дополнительным механизмом снижения риска у больных АГ.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке имеется препарат Телпрес (телмисартан) и Телпрес Плюс — комбинация телмисартана и ГХТ. Телпрес зарегистрирован по показаниям: АГ, снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте  $\geq 55$  лет с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Телпрес Плюс имеет показание — АГ (в случае неэффективности телмисартана или ГХТ в монотерапии). Телпрес имеет широкий ассортимент доз и форм выпуска: 20 мг, 40 мг и 80 мг, Телпрес Плюс — 40 мг телмисартана + 12,5 мг ГХТ, 80 мг телмисартана + 12,5 мг ГХТ, 80 мг телмисартана + 25 мг ГХТ.

Телпрес (телмисартан) отличается более низкой стоимостью, и, следовательно, обладает большей доступностью для пациентов с АГ, что, в конечном итоге, позволит обеспечить лучший контроль АД и снижение сердечно-сосудистого риска в российской популяции.



## Литература

- Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 3: 5-26. (in Russ.) Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5-26.
- Savoia C, Volpe M, Grassi G, et al. Personalized medicine—a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131 (22): 2671-85. DOI: 10.1042/CS20160407.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies *BMJ* 2009; 338: b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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: 1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S, et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 113-33. DOI: 10.2147/VHRM.S7857.
- Ragot S, Ezzafer A, Meunier A, et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (12): 865-73. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001494
- Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, et al. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther* 1999; 6: 161-6. DOI: 10.1097/00045391-199905000-00007.
- Nishimura T, Hashimoto J, Okhubo T, et al. Efficacy and duration of action of the four selective angiotensin II subtype 1 receptor blockers, losartan, candesartan, valsartan and telmisartan, in patients with essential hypertension determined by home blood pressure measurements. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27 (6): 477-89. DOI: 10.1081/CEH-200067668.
- Sasaki T, Noda Y, Yasuoka Y, et al. Comparison of the effects of telmisartan and olmesartan on home blood pressure, glucose, and lipid profiles in patients with hypertension, chronic heart failure, and metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2008; 31 (5): 921-9. DOI: 10.1291/hyres.31.921.
- Alcocer L, Fernández-Bonetti P, Campos E, et al. Clinical efficacy and safety of telmisartan 80 mg once daily vs. atenolol 50 mg once daily in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 145: 35-9. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2004.00408.x.
- Freytag F, Schelling A, Meinicke T, Deichsel G. Telmisartan Hypertension Experience in a Randomized European Study Versus Atenolol Study Group. Comparison of 26-week efficacy and tolerability of telmisartan and atenolol, in combination with hydrochlorothiazide as required, in the treatment of mild to moderate hypertension: a randomized, multicenter study. *Clin Ther* 2001; 23 (1): 108-23. DOI: 10.1016/S0149-2918(01)80034-5.
- Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25 (1): 41-6.
- Wienen W, Huel N, Van Meel JC, et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br J Pharmacol* 1993; 110 (1): 245-52. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13800.x.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32 (7): 1359-66. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348 (24): 2407-15. DOI: 10.1056/NEJMoa022273.
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111 (14): 1777-83. DOI: 10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B.
- Niranan TJ, Mäki J, Puukka P, et al. Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk. *Hypertension* 2014; 64 (2): 281-6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03292.
- White WB, Giles T, Bakris GL, et al. Measuring the efficacy of antihypertensive therapy by ambulatory blood pressure monitoring in the primary care setting. *Am Heart J* 2006; 151 (1): 176-84. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.02.014.
- 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 (1): 193-200. DOI: 10.1097/01.hjh.0000194364.11516.ab.
- Lacourcière Y, Neutel JM, Davidai G, Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2006; 19 (1): 104-12. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.10.001.
- Lacourcière Y, Krzesinski JM, White WB, et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit* 2004; 9 (4): 203-10. DOI: 10.1097/00126097-200408000-00005.
- Smith DH, Cramer MJ, Neutel JM, et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. *Blood Press Monit* 2003; 8 (3): 111-7. DOI: 10.1097/00126097-200306000-00004.
- Ding PY, Chu KM, Chiang HT, Shu KH. A double-blind ambulatory blood pressure monitoring study of the efficacy and tolerability of once-daily telmisartan 40 mg in comparison with losartan 50 mg in the treatment of mild-to-moderate hypertension in Taiwanese patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 145: 16-22. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2004.00405.x.
- Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004; 27(7):457-64. DOI: 10.1291/hyres.27.457
- Brunner HR. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens* 2002; 16 Suppl 2:S13-6. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001391
- Peixoto AJ, White WB. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int* 2007; 71 (9): 855-60. DOI: 10.1038/sj.ki.5002130.
- Willich SN, Levy D, Rocco MB, et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol* 1987; 60: 801-6. DOI: 10.1016/0002-9149(87)91027-7.
- Willich SN, Lewis M, Lowel H, et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1684-90. DOI: 10.1056/NEJM199312023292302
- Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 992-6. DOI: 10.1161/01.STR.29.5.992.
- Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension* 2010; 56 (5): 765-73. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
- 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 Press Monit* 1998; 3 (5): 295-302.
- Neldam S, Edwards C. ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15 (3): 151-60. DOI: 10.1111/j.1076-7460.2006.05219.x.
- Petrovic I, Petrovic D, Vukovic N, et al. Ventricular and vascular remodelling 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 (Suppl 1): 39A-49A. DOI: 10.1177/14732300050330S106.
- Galzerano D, Tammaro P, del Viscovo L, et al. 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 (12 Pt 1): 1563-9. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.011.
- 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 (9644): 1174-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61242-8.
- Redon J, Luque-Otero M, Martell N, Chaves FJ. POLPRI Investigators. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients. *Pharmacogenomics J* 2005; 5 (1): 14-20. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500280.
- Bakris G, Burgess E, Weir M, et al. AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 74 (3): 364-9. DOI: 10.1038/ki.2008.204.
- Schmieder RE, Delles C, Mimran A, et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1351-6. DOI: 10.2337/dc06-1551.
- Cupisti A, Rizza GM, D'Alessandro C, et al. Effect of telmisartan on the proteinuria and circadian blood pressure profile in chronic renal patients. *Biomed Pharmacother* 2003; 57 (3-4): 169-72. DOI: 10.1016/S0753-3322(03)00013-1.
- Rysavá R, Tesar V, Merta M; Czech Group for the Study of Glomerulonephritis. Effect of telmisartan on blood pressure control and kidney function in hypertensive, proteinuric patients with chronic kidney disease. *Blood Press Monit* 2005; 10 (4): 207-13.

41. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37 (5): 1236-41. DOI: 10.1161/01.HYP.37.5.1236.
42. Kinouchi K, Ichihara A, Sakoda M, et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33 (4): 304-12. DOI: 10.1159/000316724.
43. Asmar R, Gosse P, Topouchian J, et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3 (3): 176-80. DOI: 10.3317/jraas.2002.038.
44. Jugdutt BI. Clinical effectiveness of telmisartan alone or in combination therapy for controlling blood pressure and vascular risk in the elderly. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 403-16. DOI: 10.2147/CIA.S6709.
45. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology* 2005; 4: 6. DOI: 10.1186/1475-2840-4-6.
46. Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care* 2005; 28 (3): 757-8. DOI: 10.2337/131237.
47. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha. *Hypertens Res* 2006; 29 (11): 849-56. DOI: 10.1291/hypres.29.849.
48. Derosa G, Cicero AF, Bertone G, et al. 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 (8): 1228-36. DOI: 10.1016/S0149-2918(04)80049-3.
49. 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 (15): 1547-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317.
50. Michel MC, Böhner H, Köster J, et al. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension : an open-label observational study. *Drug Saf* 2004; 27: 335-44. DOI: 10.2165/00002018-200427050-00005.