

Dr n. med. Anna Kowalczyk, prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała
I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik I Katedry i Kliniki Kardiologii GUMed: prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

Charakterystyka telmisartanu na tle innych antagonistów receptora angiotensynowego – przegląd badań klinicznych

Characteristics of telmisartan against other angiotensin receptor antagonists – a review of clinical trials

Summary

Hypertension (HTN, hypertension) affects approximately one third Poles as one of the most common cardiovascular risk factors in our population^[1-3]. Despite the significant availability of a wide range of effective antihypertensive drugs, the percentage of patients with optimally controlled blood pressure (BP) is still unsatisfactory^[1-3]. The most important role in antihypertensive therapy still play: angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), calcium antagonists, thiazide diuretics and β -blockers^[4]. One of the most commonly used drug groups in clinical practice, primarily due to its high therapeutic efficacy and low risk of side effects, are ARBs. When initiating ARB treatment, it is worth noting the differences in properties between particular drugs within this group, which may prove to be important during the individualization of antihypertensive therapy of patients with HTN.

Keywords: renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, angiotensin receptor antagonists, telmisartan

Słowa kluczowe: układ renina-angiotensyna-aldosteron, nadciśnienie tętnicze, antagoniści receptora angiotensynowego, telmisartan

Nadciśnienie tętnicze (HTN, hypertension) dotyczy ponad 1/3 Polaków, stanowiąc jeden z najczęstszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w naszej populacji^[1-3]. Pomimo znacznej dostępności szerokiego wachlarza skutecznych leków hipotensyjnych, odsetek chorych z optymalnie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym (BP, blood pressure) jest nadal niesatisfakcjonujący^[1-3]. W leczeniu hipotensyjnym wciąż najważniejszą rolę odgrywają inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors), antagoniści receptora dla angiotensyny (ARB, angiotensin receptor blockers), antagoniści wapnia, diuretyki tiazydowe oraz β -blokery^[4]. Jedną z najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej grup leków, przede wszystkim ze względu na dużą skuteczność terapeutyczną oraz niskie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, stanowią ARBs. Rozpoczynając leczenie ARB, warto zwrócić uwagę na różnice we właściwościach pomiędzy poszczególnymi lekami w obrębie tej grupy, które mogą okazać się istotne podczas indywidualizacji terapii hipotensyjnej chorych z HTN.

Wprowadzenie

Jednymi z najważniejszych, a zarazem najczęściej stosowanych leków hipotensyjnych, są leki oddziałujące na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS, renin angiotensin aldosterone system) odgrywający kluczową rolę w etiopatogenezie HTN^[1-4]. Spośród nich główną rolę w leczeniu hipotensyjnym odgrywają ACEIs oraz ARBs, zwane również sartanami. Pozostałe leki hamujące RAAS na różnych jego etapach, takie jak antagoniści receptora dla mineralokortykoidów (MRA, mineralocorticoid receptor antagonists) czy antagoniści angiotensyny/inhibitory neprylizyny (ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor), są stosowane przede wszystkim u chorych z innymi schorzeniami współistniejącymi, jak niewydolność serca (HR, heart failure)^[4,5].

Sartany należą do leków blokujących receptor AT₁ dla angiotensyny II, w wyniku czego dochodzi do znacznie skuteczniejszej blokady układu RAAS niż w przypadku działania innych leków wpływających na ten układ. Blokery receptora dla angiotensyny hamują nie tylko niekorzystny wpływ angiotensyny II powstającej z udziałem konwertazy angiotensyny

(ACE, angiotensin converting enzyme), ale również innych, alternatywnych szlaków, w których najważniejszą rolę odgrywają proteiny, jak np. chymaza^[4-7]. Ważnym aspektem brany pod uwagę podczas wyboru leku z tej grupy jest wysoki profil bezpieczeństwa oraz tolerancji terapii. Jednym z najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem ACEI jest kaszel związany przede wszystkim z zahamowaniem zależnego od ACE rozkładu bradykininy. Ze względu na inny mechanizm działania ARBs nie powodują powyższego powikłania, stanowiąc tym samym niezwykle istotną alternatywę terapeutyczną dla tych chorych^[4,6-8]. Wiele właściwości jest wspólnych dla całej grupy ARBs („efekt grupy”), ale istnieją również istotne różnice pomiędzy jej poszczególnymi lekami, które warto uwzględnić w praktyce klinicznej^[9-11].

Zastosowanie antagonistów receptora angiotensynowego w praktyce klinicznej – co mówią wytyczne?

W 2018 r. opublikowano nowe wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na HTN^[4]. Podobnie jak poprzednio, podkreślono w nich istotną rolę ARBs w leczeniu HTN, stawiając je na równi z ACEI w kwestii skuteczności hipotensyjnej oraz uwzględniając w głównym, podstawowym schemacie terapeutycznym (Rycina 1).

Autorzy wytycznych zwrócili również uwagę na fakt, że leczenie ARBs wiąże się z istotnie niższym ryzykiem zaprzestania stosowania wskutek dobrej tolerancji terapii przez chorych. Warto również zaznaczyć, że ARBs są skuteczne w redukcji białkomoczu oraz wpływają korzystnie na zahamowanie progresji niewydolności nerek zarówno u chorych z cukrzycą, jak i nieobciążonych tym schorzeniem. Podobnie jak ACEI zapobiegają wystąpieniu oraz progresji uszkodzeń narządowych związanych z HTN (HMOD, hypertension-mediated organ damage). Wykazano, że ARBs zmniejszają ryzyko migotania przedsionków oraz pozawąłowej dysfunkcji mięśnia lewej komory, a niektóre z nich mogą być wykorzystywane w leczeniu przewlekłej niewydolności serca^[4]. Podobnie jak w przypadku ACEI, bezwzględnie przeciwwskazaniem do zastosowania ARBs są cięża, istotna hiperkaliemia (>5,5 mEq/l), a także obustronne zwężenie tętnic nerkowych^[4].

Właściwości telmisartanu na tle innych leków tej grupy

Wśród dostępnych na polskim rynku ARBs znajdują się: losartan, walsartan, kandesartan, telmisartan, irbesartan oraz

eprosartan. Przed wyborem konkretnego leku, mając na uwadze indywidualizację terapii, należy rozważyć przede wszystkim: całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe chorego, współistnienie schorzeń dodatkowych, stopień zaawansowania HTN, w tym obecność HMOD, a także profil farmakokinetyczny leku determinujący m.in. sposób jego podawania. Warto również zwrócić uwagę na dostępność leku w formie preparatów złożonych oraz ich rodzaje.

W grupie ARBs telmisartan wyróżniają przede wszystkim: największe powinowactwo do receptora AT₁, korzystny profil farmakokinetyczny, wysoka skuteczność i siła działania oraz dobra tolerancja, która skutkuje niskim odsetkiem chorych zaprzestających stosowania tego leku. Ponadto wykazano, że telmisartan, należący do sartanotiazolidynedionów i wykazujący największy w porównaniu z innymi ARBs wpływ na PPAR- γ , wywiera korzystny wpływ metaboliczny, w tym przede wszystkim zmniejszenie nasilenia insulinooporności^[9]. Telmisartan należy do tzw. sartanów tkankowych, wysoce lipofilnych, o dużej objętości dystrybucji, istotnie przewyższając pod tym względem inne dostępne ARBs^[10,11]. Telmisartan szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a średnią biodostępność szacuje się na ok. 30%-60%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po ok. 30-60 min. Warto podkreślić, że telmisartan, podobnie jak inne ARBs, w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99%) i jest metabolizowany w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym. U chorych z uszkodzeniem wątroby należy zachować szczególną ostrożność. Niezależnie od drogi podania telmisartan w zdecydowanej większości (>99%) jest wydalany w postaci niezmienionej z kałem, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych z niewydolnością nerek^[9]. Należy zaznaczyć, że telmisartan wyka-

Ryc. 1. Podstawowa strategia terapeutyczna w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego (na podstawie^[4])



zuje najdłuższy okres biologicznego półtrwania w porównaniu z innymi lekami z tej grupy, dzięki czemu może być podawany jedynie raz dziennie, co wpływa korzystnie na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych^[9-11]. Ponadto wykazano, że telmisartan posiada najwyższy wskaźnik *through to peak* (ponad 92%) spośród ARBs świadczący o pełnej, 24-godzinnej skuteczności tego leku przy zachowaniu stabilności działania wpływającej m.in. na zmniejszenie ryzyka hipotensji^[12]. White WB i wsp. poddali ocenie wpływ leczenia telmisartanem (40-80 mg/dobę) vs walsartanem (80-160 mg/dobę) na poranne wartości BP u 490 chorych z łagodnym/umiarkowanym HTN, zarówno w trakcie regularnego stosowania obu leków, jak i w przypadku pominięcia jednej dawki każdego z nich. U chorych regularnie przyjmujących leki potwierdzono istotnie większą skuteczność telmisartanu w redukcji skurczowego i rozkurczowego BP na 6 h przed przyjęciem kolejnej dawki. Ponadto w grupie leczonej telmisartanem w dniu, w którym pominięto dawkę leku, zaobserwowano wyraźną tendencję do większej redukcji BP w drugiej części przerwy między dawkami. Powyższe wyniki potwierdzają korzystniejszy wpływ telmisartanu vs walsartanu na wartości porannego BP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym^[13].

Kiedy zastosować telmisartan?

Badania kliniczne a praktyka lekarska

Jednym z najważniejszych badań dotyczących telmisartanu było ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) z udziałem 25 620 pacjentów w wieku ≥ 55 lat obciążonych chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi w wywiadzie. Celem badania było porównanie wpływu telmisartanu (80 mg/dobę), ramiprylu (10 mg/dobę) i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem (80 mg + 10 mg/dobę) na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizację z powodu zastoinowej niewydolności serca. Po upływie 4,5-letniego okresu obserwacji telmisartan okazał się równie skuteczny jak ramipryl pod względem zapobiegania wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego, którego częstość była porównywalna w obu grupach i wyniosła odpowiednio 16,7% oraz 16,5%^[14]. U chorych leczonych tel-

misartanem istotnie rzadziej występował kaszel skłaniający do zaprzestania terapii. Warto podkreślić, że nie wykazano korzyści z łącznego stosowania obu leków. Ponadto stwierdzono istotnie wyższą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz wyższy odsetek powikłań pod postacią hiperkaliemii, niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego i omdleń w tej grupie chorych^[14].

Kolejnym bardzo ważnym badaniem było TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease) przeprowadzone w grupie 5926 chorych nietolerujących ACEI, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej telmisartan (80 mg) lub placebo. Badaną grupę obserwowano przez ok. 4,8 lat. Pomimo że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego, potwierdzono znamienne niższą częstość występowania drugorzędowego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem [0,87 (95% CI 0,76-1,00, $p=0,048$)]. Telmisartan nie wpływał na częstość występowania śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03, 95% CI 0,85-1,24)^[15].

W innym badaniu PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial) przeprowadzonym w grupie 20 000 chorych po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy telmisartanem (80 mg/dobę) i placebo pod względem wpływu na częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. kolejnego udaru mózgu w ciągu 2,5-letniego okresu obserwacji. Warto jednak podkreślić, że u chorych leczonych telmisartanem zaobserwowano zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy *de novo*^[16]. Wyniki powyższych badań potwierdziły skuteczność telmisartanu w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym u chorych z HTN, zwłaszcza obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Telmisartan jest szczególnie zalecany u chorych z HTN i z towarzyszącą chorobą wieńcową, nieprawidłową tolerancją glukozy, cukrzycą, w tym z powikłaniami narządowymi, dyslipidemią oraz zespołem metabolicznym i cukrzycą z powikłaniami narządowymi^[14,15].

W wielu badaniach potwierdzono nefroprotektoryjne właściwości telmisartanu u chorych z HTN oraz cukrzycą typu 2 przejawiające się redukcją albuminurii^[17,18]. W wieloosrodkowym, randomizowanym badaniu non-inferiority VIVALDI przeprowadzonym w grupie 885 chorych

z HTN, proteinurią (>900 mg/dobę) oraz poziomem kreatyniny $\leq 3,0$ mg/d poddano ocenie wpływ stosowania telmisartanu (80 mg/dobę) vs walsartanu (160 mg/dobę) na redukcję proteinurii. Po upływie 12 miesięcy stwierdzono porównywalny efekt obu leków na zmniejszenie nasilenia białkomoczu^[17]. W innym badaniu, AMADEO, porównano wpływ stosowania telmisartanu (80 mg) vs losartanu (100 mg) na redukcję proteinurii u chorych z HTN i cukrzycą. Po upływie prawie 2 miesięcy obserwacji w grupie leczonej telmisartanem stwierdzono istotnie większe zmniejszenie proteinurii niż wśród leczonych losartanem^[18].

Wykazano również, że telmisartan może wywierać korzystny wpływ na zmniejszenie mikroalbuminurii u chorych nieobciążonych HTN^[19]. Ponadto zaobserwowano, że telmisartan może poprawiać funkcję śródbłoka oraz obniżyć ryzyko wystąpienia migotania przedsionków u chorych z HTN^[11]. Warto również podkreślić, że telmisartan może być również korzystny w leczeniu HTN u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NAFLD, non alcoholic fatty-liver disease). Blokada RAAS, zarówno z udziałem ARB (telmisartan), jak i ACEI (perindopryl), wpływa korzystnie na zmniejszenie insulinooporności u tych chorych. Najważniejszy efekt zaobserwowano jednak w grupie leczonej telmisartanem, który poprzez wpływ na PPAR- γ powodował istotne zmniejszenie nasilenia choroby oraz regresję włóknienia wątroby^[20,21].

W ostatnim czasie pojawiło się wiele nowych doniesień dotyczących korzystnego działania metabolicznego telmisartanu. Wang Y. i wsp. zaobserwowali protekcyjny wpływ tego leku przeciwko apoptozie komórek związanej z wysokim poziomem glukozy i lipidów oraz hamujący wpływ na stres oksydacyjny, głównie za pośrednictwem szlaku PPAR- γ ^[22]. Z kolei Miura Y. i wsp. stwierdzili korzystny wpływ telmisartanu na metabolizm lipidów i funkcjonowanie graftu u chorych po przeszczepieniu nerki. U chorych leczonych telmisartanem zaobserwowano istotnie niższy poziom trójglicerydów ($114,3 \pm 50,8$ mg/dL vs $136,5 \pm 66,8$ mg/dL; $p=0,019$) oraz znamienne wyższy GFR ($50,4 \pm 15,1$ mL/min per $1,73$ m² vs $48,5 \pm 1,5$ mL/min per $1,73$ m²; $p=0,038$) niż w przypadku kandesartanu^[23]. Ponadto Shen ZJ i wsp. stwierdzili istotny hamujący wpływ telmisartanu na zależne od angiotensyny II syntezę i uwalnianie metaloproteiny (MMP-9), jak również szlak COX-2/mPEG1 w makrofagach^[24]. Wyniki powyższych obserwacji są niezwykle obiecujące, ale ich praktyczne, kliniczne znaczenie wymaga potwierdzenia w randomizo-

wanych badaniach przeprowadzonych na większej populacji chorych.

Telmisartan jako istotna komponenta leków złożonych

Telmisartan jest dostępny również jako lek złożony, przede wszystkim w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem oraz amlodypiną w zróżnicowanych dawkach, co znacząco ułatwia indywidualizację leczenia^[9]. Wykazano, że leczenie złożone nie tylko zwiększa skuteczność terapii hipotensyjnej, ale pozwala na redukcję częstości występowania działań niepożądanych oraz znaczącą poprawę w zakresie przestrzegania zaleceń^[4]. W ostatnim czasie opublikowano wyniki badania TRIUMPH, które miało na celu ocenę skuteczności leczenia hipotensyjnego preparatem złożonym z 3 leków w małych dawkach (20 mg telmisartanu, 2,5 mg amlodypiny i 12,5 mg chlortalidonu) w porównaniu z terapią sekwencyjną u chorych z HTN I lub 2 stopnia, leczonych dotychczas jednym lekiem hipotensyjnym lub uprzednio nieleczonych. Wykazano, że stosowanie leczenia złożonego znamienne zwiększa prawdopodobieństwo skutecznej kontroli BP już w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia^[25]. Wyniki badania sugerują przydatność preparatów złożonych już w początkowym okresie terapii hipotensyjnej, co zostało wyraźnie podkreślone również w najnowszych wytycznych ESH/ESC^[4,25].

Podsumowanie

Leczenie nadciśnienia tętniczego jest złożonym problemem klinicznym. Wśród wielu dostępnych grup leków hipotensyjnych ważne miejsce zajmują ARBs, które cechuje nie tylko wysoka skuteczność, ale także niskie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, co wpływa korzystnie na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych. Telmisartan wyróżnia się pod wieloma względami na tle innych leków z tej grupy, odgrywając istotną rolę w leczeniu HTN, zwłaszcza chorych wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz powikłań metabolicznych, a korzyści płynące z jego stosowania zostały udokumentowane wynikami wielu badań klinicznych.

Piśmiennictwo:

1. Zdrojewski T, Bandosz P, Rutkowski M et al. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego

- w Polsce – wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciśnienie tętnicze*, 2014; 18:116-117.
2. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciąg Z et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Arterial Hypertension*, 2015; 19: 53-58.
 3. Zdrojewski T, Wyrzykowski B, Szczęch R et al. Steering Committees of the Programmes NATPOL PLUS; SMS; Polish 400-Cities Project. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press Suppl* 2005; 2: 10-16.
 4. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *Journal of Hypertension* 2018, 36: 1953-2041.
 5. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 10: 1037-1147; DOI: 10.5603/KP.2016.0141.
 6. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ Angiotensin receptors and their antagonists. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1649-1654.
 7. Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE i wsp. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1056-1061.
 8. Indeks leków medycyny praktycznej. www.mp.pl.
 9. Widecka K, Widecka-Ostrowska K. Forum przypadków klinicznych: telmisartan – optymalny wybór, zgodny z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku, u chorego wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. *Arterial Hypertens.* 2016; 20: 125-137.
 10. Filipiak KJ. Dlaczego warto wybierać telmisartan w codziennej praktyce? – punkt widzenia kardiologa i farmakologa klinicznego. *Kardiologia Polska* 2014; 72, supl. V: 77-79.
 11. Szymański FM. Telmisartan – skuteczny lek w zapobieganiu i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. *Kardiologia Polska* 2014; 72, supl. V: 65-76.
 12. Neutel JM. 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.
 13. White WB, Lacourciere Y, Davidai G et al. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 347-53.
 14. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *NEJM*2008; 358: 1547-1559.
 15. 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.
 16. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL i wsp.; PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225-1237.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Sugimoto K, Qi NR, Kazdova L et al. Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis. *Hypertension* 2006; 47: 822-3.
 21. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M et al. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 942-54.
 22. Wang Y, Xue J, Li Y et al. Telmisartan protects against high glucose/high lipid-induced apoptosis and insulin secretion by reducing the oxidative and ER stress. *Cell Biochem Funct.* 2019 Mar 25. doi: 10.1002/cbf.3383. [Epub ahead of print]
 23. Miura Y, Noguchi H, Okabe Y et al. Effects of Telmisartan and Candesartan on the Metabolism of Lipids and Glucose in Kidney Transplant Patients: A Prospective, Randomized Crossover Study. *Transplant Direct.* 2019 Jan 23;5(2):e423. doi: 10.1097/TXD.0000000000000861.
 24. Shen ZJ, Xu CS, Li YP et al. Telmisartan inhibits Ang II-induced MMP-9 expression in macrophages in stabilizing atheromatous plaque. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Nov;22(22):8004-8012. doi: 10.26355/eurrev_201811_16429.
 25. Webster R, Salam A, de Silva HA et al. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2018; 320: 566-579.