

列管於運動禁藥監控計畫中的Telmisartan

張值維¹、陳昭彥²、許美智^{3*}

摘要

背景：Telmisartan是一血管張力素II接受體阻斷劑（angiotensin II receptor blockers），用以治療高血壓及降低心血管風險，它擁有比起其他同類藥物更多的優勢，如一天一錠的用法、老年／腎功能不佳者可服用、更專一的藥效作用等，因而暢銷於世界各地，但也因其擁有能提升運動表現的潛在藥效，使它在體育界備受關注。Telmisartan藉由AMP-activated protein kinase（AMPK）/ peroxisome proliferator activated receptor δ （PPAR δ ）路徑預防脂肪合成、增進運動耐力及運動後的氧氣消耗、增加慢肌纖維的比例。在2014年年底，Telmisartan與莎拉波娃所服用的美度錠（Meldonium）同時被世界運動禁藥管制機構（World Anti-Doping Agency, WADA）列入2015運動禁藥賽內及賽外的監控計畫。現今，美度錠被列入運動禁藥，而Telmisartan則尚在監控計畫中。WADA此時不會對服用Telmisartan之運動員進行懲罰，但正密切監控其是否被濫用，隨時都可能跟美度錠一樣，正式被列入運動禁藥。**目的：**本文將詳細介紹Telmisartan藥品發展與臨床應用、作用機轉與運動表現的關聯、藥物動力學與檢驗方法及替代藥物的選擇。

關鍵詞：血管張力素II接受體阻斷劑、世界運動禁藥管制機構、荷爾蒙及代謝調節劑、高血壓、美度錠

Telmisartan in the Doping Monitoring Program

Chih-Wei Chang¹, Chao-Yen Chen², Mei-Chich Hsu^{3*}

Abstract

Background: Telmisartan belongs to angiotensin II receptor blockers and is used for treating essential hypertension and reducing cardiovascular risk. Telmisartan is considered as an attractive and world-wide popular ARB owing to its numerous merits, e.g., the usage of a tablet per day, good tolerance in elderly and patients with renal impairment, and high specificity of action. However, telmisartan is now in a perilous state, because it may potentially elevate exercise performance. Studies have demonstrated that telmisartan may prevent fat synthesis, enhance exercise endurance and post-exercise oxygen consumption, and increase slow-twitch skeletal muscle fibres via AMP-activated protein kinase (AMPK) / peroxisome proliferator activated receptor δ (PPAR δ) pathway. In the end of 2014, telmisartan and meldonium, which Sharapova took, were simultaneously listed in the 2015 Monitoring Program by the World Anti-Doping Agency (WADA). Nowadays, meldonium is prohibited so far, whereas telmisartan is still in monitoring program. WADA would not make the punishment on athletes who are taking telmisartan, but is currently monitoring the abuse substances seriously. Telmisartan

Submitted for publication: 2016.6; Accepted for publication: 2016.9

1 高雄醫學大學藥學系；School of Pharmacy, Kaohsiung Medical University

2 高雄醫學大學體育教學中心；Center for Physical Education, Kaohsiung Medical University

3 高雄醫學大學運動醫學系；Department of Sports Medicine, Kaohsiung Medical University

* Corresponding author: 許美智 E-mail: meichich@kmu.edu.tw

could be officially prohibited in anytime, just like meldonium. **Purpose:** This literature review introduces the development and clinical indications, mechanism of actions, the link between exercise performance, metabolism and excretion, detection methods as well as alternative medications of telmisartan.

Keywords: angiotensin II receptor blocker, World Anti-Doping Agency, hormone and metabolic modulators, hypertension, meldonium

壹、問題背景

Telmisartan是屬於血管張力素II接受體阻斷劑（angiotensin II receptor blockers, ARB）的藥物，用於治療高血壓及降低心血管風險，在世界各地是非常成功且常用的藥物之一。於2014年底，Telmisartan與莎拉波娃所服用的美度鉍（Meldonium）同時被世界運動禁藥管制機構（World Anti-Doping Agency, WADA）列入2015年運動禁藥賽內及賽外（In and Out-of-Competition）的監控計畫（World Anti-Doping Agency, 2014），意即WADA雖不會對服用監控中藥物之運動員進行懲罰，但會收到實驗室的尿液檢驗報告，監控該藥物是否被濫用。至今，此二種藥的命運卻不相同，美度鉍正式被列入2016年運動禁藥清單，歸類於S4類荷爾蒙及代謝調節劑（hormone and metabolic modulators），Telmisartan則保留於監控計畫中（張值維、陳昭彥、許美智，2016；World Anti-Doping Agency, 2015）。本文將介紹Telmisartan的藥品發展與臨床應用、作用機轉、與運動表現的關聯、檢驗方法及替代藥物。

貳、Telmisartan的藥品發展與臨床應用

Telmisartan是由德國百靈佳殷格翰（Boehringer Ingelheim GmbH）藥廠於1991年發明（專利碼DE4103492A），以商品名Micardis®（必康平錠）在歐洲及美國於1998年上市，目前在全球70多個國家上市，用以治療原發性高血壓。除了單方錠劑產品，現又有分別與利尿劑（diuretics）Hydrochlorothiazide和鈣離子阻斷劑（calcium

channel blockers）Amlodipine合併製成複方錠劑，商品名分別為Micardis Plus®（複必康平錠）和Twynta®（倍必康平錠）。自專利期保護失效後，其學名藥品在台灣也陸續上市，現今領有台灣食品藥物管理署（Taiwan Food and Drug Administration, TFDA）所核發許可證的學名藥品，包括中國化學製藥製造的泰穩壓錠、吉富貿易輸入的泰米心平錠及品岸醫藥生技輸入的特心穩錠。

Telmisartan（Micardis®）市售錠劑有20、40、80毫克，經核准的適應症有二種：一、原發性高血壓，可以單獨或與其他抗高血壓劑併用；二、降低心血管風險，用於55歲以上之病患，發生主要心血管事件高危險群且無法耐受血管張力素轉換酶抑制劑（angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI）之治療者，可降低心肌梗塞，中風及心血管疾病死亡的危險。後者適應症是在ARB藥物中，唯一獲美國食品藥物管理局（United States Food and Drug Administration, FDA）認證的；對於潛在動脈栓塞病患或第二型糖尿病伴隨器官損傷病患，Telmisartan也是唯一獲歐盟（European Union）認證用於降低心血管死亡率的ARB。

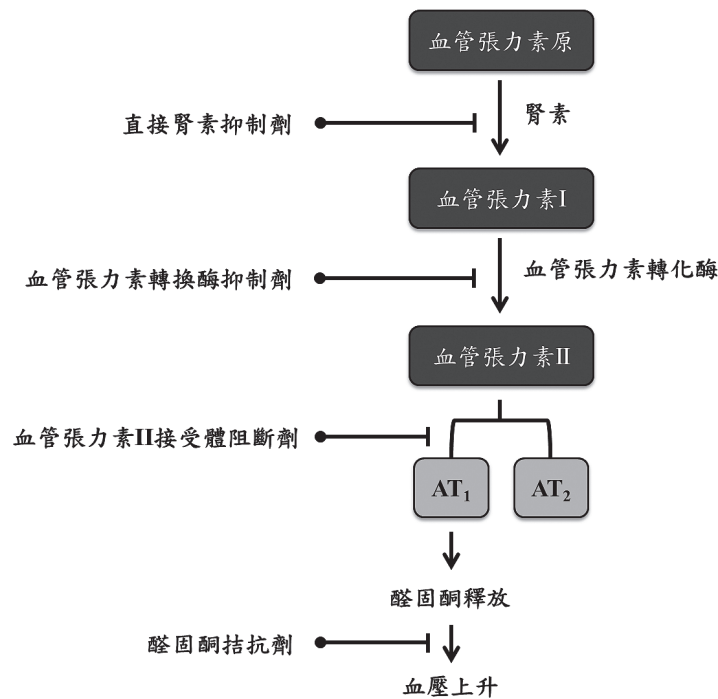
此外，Telmisartan的安全性及有效性經臨床試驗證實是可以用在老年或腎功能不全者（McClellan & Markham, 1998; Sharma, Hollander, & Koster, 2005）。服用Telmisartan可以長時間持續維持血壓，避免病患於早晨發生心臟病或中風，一天一錠的用法亦大幅提高了病患的順從性（Vidt, 2008）。對於特定族群的使用，Telmisartan具致畸胎性，懷孕婦女不可使用；Telmisartan對兒童的安全性與有效性尚未確立；Telmisartan對老年人的安全性與有效性高，且與年輕人無差異；腎功能

不全者服用Telmisartan無須調整劑量，肝功能不全者服用Telmisartan則需接受密切監測，緩慢提高劑量（Boehringer Ingelheim GmbH, 2013）。

雖然ACEI也被廣泛地用來治療高血壓，但ACEI會阻斷bradykinin的降解，而有機率產生乾咳的副作用。因此，一般不耐受ACEI的患者，會優先換藥成ARB。ARB除了在臨床上用以治療高血壓、糖尿病腎病變及充血性心衰竭外，也曾有研究顯示可用於提升性功能（Fogari et al., 2001; Llisterri Caro et al., 2001）、治療壓力性疾病（Pavel, Benicky, Murakami, Sanchez-Lemus, & Saavedra, 2008）或甚至降低罹患阿茲海默症的風險（Li et al., 2010）。

參、Telmisartan的作用機轉

腎素（renin）—血管張力素（angiotensin）—醛固酮（aldosterone）系統（RAAS）是體內重要的調節血流動力、體液及電解質的重要系統（圖一），腎素可使血管張力素原（angiotensinogen）轉換成血管張力素I，又經血管張力素轉化酶（angiotensin-converting enzyme, ACE）轉換成血管張力素II，並接上血管張力素II接受體，造成血管收縮（增加交感神經系統活性）、醛固酮釋放（增加鈉水滯留）、內皮細胞失能（形成血栓），使血液體積、血壓升高。作用於RAAS上的藥物有直接腎素抑制劑（direct renin inhibitors）、ACEI、ARB、醛固酮拮抗劑（aldosterone



圖一 腎素—血管張力素—醛固酮系統（RAAS）與作用於RAAS的抗高血壓藥物

資料來源：Zaman et al. (2002)。

註：腎素可使血管張力素原（angiotensinogen）轉換成血管張力素I，又經血管張力素轉化酶（angiotensin-converting enzyme, ACE）轉換成血管張力素II，並接上血管張力素II接受體（尤其是AT1接受體 [angiotensin II receptor type 1]），造成血管收縮（增加交感神經系統活性）、醛固酮釋放（增加鈉水滯留）、內皮細胞失能（形成血栓），使血液體積、血壓升高。作用於RAAS上的抗血壓藥物有直接腎素抑制劑（direct renin inhibitors）、血管張力素轉換酶抑制劑（angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI）、血管張力素II接受體阻斷劑（angiotensin II receptor blockers, ARB）、醛固酮拮抗劑（aldosterone antagonist），而Telmisartan屬於一ARB，可以非常具選擇性地佔據AT1接受體，使血管張力素II無法作用。

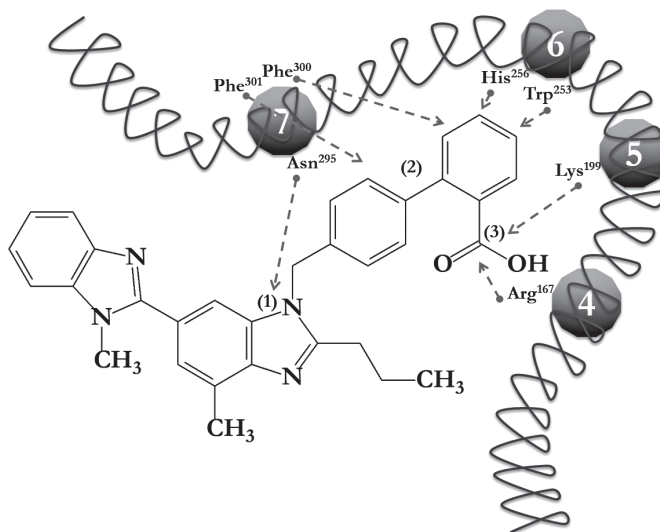
antagonists) (唐正乾, 2012; Zaman, Oparil, & Calhoun, 2002)。

身為一ARB, Telmisartan可拮抗血管張力素II接上血管張力素II接受體, 該接受體是屬G蛋白偶聯受體 (G protein-coupled receptor) 家族, 主要分為亞型AT₁接受體 (angiotensin II receptor type 1) 及AT₂接受體 (angiotensin II receptor type 2)。AT₁接受體大多分布於心臟、腎上腺、腦部、肝臟及腎臟, 是最主要調節血壓、體液及電解質平衡的接受體; AT₂接受體則占相對少數, 分布於心臟、腎上腺、子宮、卵巢、腎臟及腦部, 作用於AT₂接受體會對AT₁接受體有拮抗作用 (Dinh, Frauman, Johnston, & Fabiani, 2001)。AT₁接受體是由359個胺基酸組成7個脂溶性的跨膜螺旋 (transmembrane helices) (De Gasparo, Catt, Inagami, Wright, & Unger, 2000), Telmisartan可以由諸多位置佔據AT₁接受體, 最重要的有三個官能基, 如圖二所示: 一、imidazole環與位於螺旋7的胺基酸 (Asn²⁹⁵) 結合; 二、biphenyl-methyl基團與位於螺旋6與7的胺基酸 (Phe³⁰¹、Phe³⁰⁰、Trp²⁵³及His²⁵⁶) 結合; 三、carboxylic acid與

位於螺旋4與5的胺基酸 (Arg¹⁶⁷及Lys¹⁹⁹) 結合 (Miura et al., 2008), 上述三個官能基, Telmisartan可以非常具選擇性地作用於AT₁接受體, 其作用力與AT₂接受體相比有30,000倍之差, 也是ARB中之最。

肆、Telmisartan與運動表現的關聯

GW501516是於1992年由荷商葛蘭素史克藥廠 (GlaxoSmithKline, GSK) 發明的一PPAR δ (peroxisome proliferator activated receptor δ) 的致效劑, 在地下市場中又稱Endurobol, 此藥曾是進入臨床試驗的候選藥, 用於治療代謝症候群與心血管疾病, 但於2007年, 因為在動物實驗顯示它會造成多器官的癌症病變, GSK中止了後續臨床試驗 (Sahebkar, Chew, & Watts, 2014)。同一年, Narkar et al. (2008) 在國際知名期刊*Cell*發表GW501516可由AMPK (AMP-activated protein kinase) / PPAR δ 路徑大幅提升小鼠的運動表現, 協同性地使小鼠的跑步時間更長 (68%)、距離更遠 (70%), 因此引起了



圖二 Telmisartan的化學結構式及作用於AT₁接受體的主要位置

資料來源：作者自行繪圖。

註：Telmisartan可以由諸多位置佔據AT₁接受體, 最重要的三個官能基能與AT₁接受體上的胺基酸結合：imidazole環與位於螺旋7的胺基酸 (Asn²⁹⁵) 結合、biphenyl-methyl基團與位於螺旋6與7的胺基酸 (Phe³⁰¹、Phe³⁰⁰、Trp²⁵³及His²⁵⁶) 結合、carboxylic acid與位於螺旋4與5的胺基酸 (Arg¹⁶⁷及Lys¹⁹⁹) 結合。

廣大的迴響，知名報章雜誌如*The New York Times*與*The Wall Street Journal*也曾報導該研究（Behar, 2011）。GW501516在健美網站、地下市場以高價流傳，WADA將其列入2009年運動禁藥清單M3類的基因禁藥（gene doping）並建立了其檢驗方法（World Anti-Doping Agency, 2008），2012年運動禁藥清單則歸類於S4類荷爾蒙及代謝調節劑（hormone and metabolic modulators）下之禁用物質（World Anti-Doping Agency, 2011）。

Telmisartan是另一個已知的PPAR δ 的致效劑，PPAR δ 是最主要調節代謝的基因，具在骨骼肌、肝臟及脂肪細胞刺激胰島素敏感度、降低血糖及脂肪回收等作用（Long et al., 2010），PPAR δ 致效劑甚至可轉換肌肉的能量消耗習性，從葡萄糖轉換至脂肪（Brunmaier et al., 2006）。多項動物研究證實Telmisartan可藉由AMPK/PPAR δ 路徑抑制脂肪合成（He et al., 2010）、增進運動耐力及運動後的氧氣消耗、增加慢肌纖維的比例（Feng et al., 2011），雖然在臨床上不容易將藥物的效果從心臟病患者套用至運動員，Zankl等亦指出服用一般劑量的Telmisartan可有效的增加病患的行走距離、改善內皮細胞失能及踝肱血壓指數（Zankl et al., 2010）。

WADA為了防範Telmisartan成為第二個GW501516，將其列入2015年運動禁藥賽內及賽外的監控計畫，WADA將可從2015年起收到各檢驗實驗室的尿液檢驗報告，詳細監控Telmisartan是否有被運動員濫用的趨勢，意即隨時都有可能正式被列入運動禁藥。

伍、Telmisartan的藥物動力學與檢驗方法

Telmisartan有快速的吸收及分布，於口服0.5至1小時內達最高血中濃度值（ C_{max} ），絕對生體可用率為42%-58%，而半衰期約為24小時，為所有ARB中最長的（Boehringer Ingelheim GmbH, 2013）。Telmisartan在尿液呈現極低的濃度，一項臨床試驗（Stangier et al., 2000）給予男性白人（18至45歲）[^{14}C]

Telmisartan，以放射線活性觀察Telmisartan經口服後在體內的運輸過程。研究發現在服用後36至48小時即有大量的排除，120小時後90%以上的藥物都將排除，144小時後幾乎完全排除。與其他ARB不同，Telmisartan很少量由腎臟排除，大多都接上葡萄糖醛酸以膽汁排除，因此，Telmisartan大多可在糞便中發現（> 98%），少量在尿液中發現（< 1%）。

以藥物檢驗而言，常見的檢體收集有血液及尿液，為了評判運動選手是否違規，開發一個好的檢驗方法對藥檢單位是責無旁貸的。現今的檢驗方法，追求的是樣品前處理方法要有更高的回收率（recovery）；檢驗儀器要有更低的偵測極限（limit of determination, LOD）及定量極限（limit of quantification, LOQ）；分析方法有更高的精密度（precision）、準確度（accuracy）、選擇性（selectivity）及穩定性（stability）。文獻顯示在Telmisartan的檢驗方法已開發成熟（表一），方法大部分是利用液相層析法，而偵測器以螢光偵測器與串聯質譜儀為大宗，Telmisartan因為有一些能夠經激發並產生螢光的基團，如imidazole環與biphenyl-methyl基團，使它可以在生物液體中用螢光的方法檢驗（Torrealday, González, Alonso, Jiménez, & Ortiz Lastra, 2003），多數檢驗方法的定量極限都可達1 ppb（ng/mL）。因儀器不昂貴，方法又靈敏，若Telmisartan在未來正式列入禁藥，對於多數國內的藥物分析實驗室，有效檢驗Telmisartan並非難事，濫用者不宜心存僥倖。

陸、Telmisartan替代藥物的選擇

心血管疾病係由諸多機轉引發，亦常伴隨其他併發症，瞭解潛在致病原因，對症下藥，並依肝腎功能調整劑量，投藥後配合調整日常生活，密切監控，病情才能達到最佳控制。Telmisartan有許多與其他ARB更多的優勢，如一天一錠的用法、老年／腎功能不佳者可服用、更專一的藥效作用等，但也因為

表一 已開發的Telmisartan檢驗方法

| 次序 | 檢體 | 方法 | 偵測極限 | 定量極限 | 參考文獻 |
|----|-------|-------------------|------------|-----------|---|
| 1 | 尿液 | 高效液相層析法—螢光偵測器 | — | 1 ng/mL | Torrealdy et al. (2003) |
| 2 | 血漿 | 高效液相層析法—螢光偵測器 | — | 0.5 ng/mL | Shen, Jiao, Li, Shi, & Zhong (2005) |
| 3 | 血漿 | 液相層析法—串聯質譜儀 | 0.05 ng/mL | 0.5 ng/mL | Li et al. (2005) |
| 4 | 血漿、尿液 | 高效液相層析法—螢光偵測器 | — | 0.5 ng/mL | Nie et al. (2005) |
| 5 | 尿液 | 毛細管電泳法—紫外／可見光偵測器 | 15 ng/mL | 50 ng/mL | M. Zhang, Wei, Zhang, Nie, & Feng (2006) |
| 6 | 血漿 | 液相層析法—串聯質譜儀 | — | 12 ng/mL | Ferreirós, Dresen, Alonso, & Weinmann (2007) |
| 7 | 尿液 | 高效液相層析法—光二極體陣列偵測器 | — | 113 ng/mL | Ferreirós, Iriarte, Alonso, Jiménez, & Ortiz (2008) |
| 8 | 血漿 | 液相層析法—串聯質譜儀 | — | 1 ng/mL | Yan et al. (2008) |
| 9 | 尿液 | 高效液相層析法—螢光偵測器 | 0.02 ng/mL | 1 ng/mL | del Rosario Brunetto et al. (2009) |
| 10 | 血漿 | 高效液相層析法—螢光偵測器 | — | 1 ng/mL | H. Zhang et al. (2009) |
| 11 | 血漿 | 液相層析法—串聯質譜儀 | — | 2 ng/mL | Gupta, Jain, Lukram, Agarwal, & Dwivedi (2011) |
| 12 | 尿液 | 分光螢光儀 | 11 ng/mL | 36 ng/mL | Yilmaz & Basan (2015) |

資料來源：本研究自行整理。

潛在能夠提升運動表現的藥效，使它在體育界備受關注。

治療高血壓有許多藥物，本節替代藥物的介紹著重於作用在RAAS的抗高血壓藥物，有腎素抑制劑、ACEI、ARB、醛固酮拮抗劑，其常用藥物、一般劑量、頻率、是否為運動禁藥列於表二，其他如利尿劑、鈣離子阻斷劑、 β -阻斷劑（ β -blockers）、 α_1 阻斷劑（ α_1 -blockers）、 α_2 致效劑（ α_2 -agonists）、周邊腎上腺拮抗劑（peripheral adrenergic antagonists）、直接動脈血管舒張劑（direct arterial vasodilators）不在本節討論範圍內。

ACEI不屬於運動禁藥，是治療高血壓的首選藥物，它阻斷血管張力素I轉換為血管張力素II，阻斷bradykinin降解並刺激其他血管舒張物質的合成，包含前列腺素E2與前列環素。ACEI減少醛固酮，亦會增加血清鉀濃度，在慢性腎臟疾病患者可能造成高血鉀，也因抑制bradykinin分解，在20%的使用者會出現乾咳的副作用，且ACEI與ARB一樣，孕婦不可使用（Schwinghammer, 2015）。

ARB除Telmisartan列於監控計畫中，其餘皆非運動禁藥，此類藥物可以被視為

最新且有潛力的抗高血壓藥物。ARB可佔據血管張力素II接受體AT₁，使血管張力素II無法作用，於表三所示，已有8種的ARB有相似的降血壓效果，但生體可用率、食物影響吸收率、半衰期、腎臟／膽汁排除卻略有不同。當藥物吸收率會受食物影響，就可能有空腹服用藥物的方法限制；半衰期亦會影響服用頻次，較短的半衰期也許需要分成早晚二次服用；有腎臟或肝臟功能不全者，可以依照腎臟／膽汁排除比例選擇藥物。一般而言，雖然服用ARB很少會產生副作用，不會有如ACEI產生乾咳，但還是有機會產生如高血鉀、姿態性低血壓等副作用（Schwinghammer, 2015）。

直接腎素抑制劑非運動禁藥，可抑制血漿腎素的活性而達降血壓的效果，但因缺乏長期的完整研究，目前都只被用來當作替代藥物。醛固酮拮抗劑屬於S5類利尿劑及干擾劑運動禁藥，賽內及賽外皆禁用，醛固酮拮抗劑有較強的降血壓作用，但需要長的作用起始時間（Spironolactone約6週），副作用也包含高血鉀，且10%的病患會產生男性女乳症（gynecomastia）。Spironolactone不只用於降血壓，它也常被用於治療女性痤瘡（acne）、

表二 作用在腎素—血管張力素—醛固酮系統（RAAS）的抗高血壓藥物

| 分類／藥物（商品名） | 一般劑量（毫克／天） | 頻率（次／天） | 是否為運動禁藥 |
|---|------------|---------|----------------|
| 直接腎素抑制劑（direct renin inhibitors） | | | |
| Aliskiren（Tekturna [®] ） | 150-300 | 1 | 否 |
| 血管張力素轉換酶抑制劑（angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI） | | | |
| Benazepril（Lotensin [®] ） | 10-40 | 1或2 | 否 |
| Captopril（Capoten [®] ） | 12.5-150 | 2或3 | 否 |
| Enalapril（Vasotec [®] ） | 5-40 | 1或2 | 否 |
| Fosinopril（Monopril [®] ） | 10-40 | 1 | 否 |
| Lisinopril（Prinivil [®] , Zestril [®] ） | 10-40 | 1 | 否 |
| Moexipril（Univasc [®] ） | 7.5-30 | 1或2 | 否 |
| Perindopril（Aceon [®] ） | 4-16 | 1 | 否 |
| Quinapril（Accupril [®] ） | 10-80 | 1或2 | 否 |
| Ramipril（Altace [®] ） | 2.5-10 | 1或2 | 否 |
| Trandolapril（Mavik [®] ） | 1-4 | 1 | 否 |
| 血管張力素II接受體阻斷劑（angiotensin II receptor blockers, ARB） | | | |
| Telmisartan（Micardis [®] ） | 20-80 | 1 | 否 ^a |
| Azilsartan（Edarbi [®] ） | 40-80 | 1 | 否 |
| Candesartan（Atacand [®] ） | 8-32 | 1或2 | 否 |
| Eprosartan（Teveten [®] ） | 600-800 | 1或2 | 否 |
| Irbesartan（Avapro [®] ） | 150-300 | 1 | 否 |
| Losartan（Cozaar [®] ） | 50-100 | 1或2 | 否 |
| Olmesartan（Benicar [®] ） | 20-40 | 1 | 否 |
| Valsartan（Diovan [®] ） | 80-320 | 1 | 否 |
| 醛固酮拮抗劑（aldosterone antagonists） | | | |
| Eplerenone（Inspra [®] ） | 50-100 | 1或2 | 是 ^b |
| Spironolactone（Aldactone [®] ） | 25-50 | 1或2 | 是 ^b |

資料來源：Schwinghammer（2015）。

註：^a屬賽內及賽外監控計畫中藥物；^b屬S5類利尿劑及干擾劑運動禁藥，賽內及賽外皆禁用。

表三 血管張力素II接受體阻斷劑（angiotensin II receptor blockers, ARB）

| | 生體可用率 | 食物影響吸收率 | 半衰期 | 腎臟／膽汁排除 |
|-------------|---------|---------|---------|---------|
| Telmisartan | 42%-58% | 減少20% | 24小時 | 1%/99% |
| Azilsartan | ~60% | 不影響 | 11小時 | 55%/42% |
| Candesartan | ~15% | 不影響 | 9小時 | 33%/67% |
| Eprosartan | ~29% | 不影響 | 5小時 | 30%/70% |
| Irbesartan | 60%-80% | 不影響 | 11-15小時 | 20%/60% |
| Losartan | ~30% | 減少10% | 6-9小時 | 40%/55% |
| Olmesartan | ~26% | 不影響 | 13小時 | 43%/55% |
| Valsartan | ~25% | 減少40% | 6小時 | 13%/83% |

資料來源：唐正乾（2012）。

多毛症（hirsutism）的治療或賀爾蒙替代療法（Schwinghammer, 2015），選手需特別注意。

對於正在或準備開始服用Telmisartan選

手，倘若未來Telmisartan因濫用被列入運動禁藥，我們有以下建議：ACEI與ARB是治療高血壓的首選藥物，它們有較相似的藥理

作用，若對ACEI之乾咳副作用能夠耐受之病患，一般而言，多數醫師會先開立藥價較低的ACEI處方，其亦非運動禁藥；而必須使用ARB者，可以參考較不會因食物影響吸收率且半衰期較長的ARB（如Azilsartan、Irbesartan、Olmesartan），再依照個體的肝／腎功能作選擇，然尚須詳細探討致病原因，對症下藥才是治本之道。

柒、結語

Telmisartan是一作用於RAAS上的藥物，具高度選擇性地作用於血管張力素II接受體AT₁，有長的半衰期，且極少量從腎臟排除。Telmisartan可經由AMPK/PPAR δ 路徑提升運動表現，目前被列入運動禁藥賽內及賽外的監控計畫。文獻顯示Telmisartan的檢驗方法已開發成熟，以液相層析法接上螢光偵測器或串聯質譜儀為大宗。Telmisartan在未來可能和美度鈹一樣，從監控計畫中正式被列入運動禁藥，我們建議正在服用Telmisartan或患有高血壓／心血管疾病的選手，應注意每年WADA的最新規定，可以選擇其他同類藥物替代，除避免使用運動禁藥，尚需注意藥物的服用方法及副作用。

參考文獻

- 唐正乾（2012）。當代藥理學。台北市：合記圖書。
- 張值維、陳昭彥、許美智（2016）。球后莎拉波娃與運動禁藥美度鈹。運動教練科學，42，121-130。
- Behar, M. (2011). Faster. Higher. Squeakier. *Outside*. Retrieved September 27, 2016, from <https://www.outsideonline.com/1898181/faster-higher-squeakier>
- Boehringer Ingelheim GmbH. (2013). *Micardis® Tablets 40 mg/80 mg*. Retrieved September 27, 2016, from <http://www.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=02023162&Seq=003&Type=9>
- Brunmair, B., Staniek, K., Dörig, J., Szöcs, Z., Stadlbauer, K., Marian, V., et al. (2006). Activation of PPAR- δ in isolated rat skeletal muscle switches fuel preference from glucose to fatty acids. *Diabetologia*, 49, 2713-2722.
- De Gasparo, M., Catt, K. J., Inagami, T., Wright, J. W., & Unger, T. H. (2000). International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacological Reviews*, 52, 415-472.
- del Rosario Brunetto, M., Contreras, Y., Clavijo, S., Torres, D., Delgado, Y., Ovalles, F., et al. (2009). Determination of losartan, telmisartan, and valsartan by direct injection of human urine into a column-switching liquid chromatographic system with fluorescence detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 50, 194-199.
- Dinh, D. T., Frauman, A. G., Johnston, C. I., & Fabiani, M. E. (2001). Angiotensin receptors: Distribution, signalling and function. *Clinical Science*, 100, 481-492.
- Feng, X., Luo, Z., Ma, L., Ma, S., Yang, D., Zhao, Z., et al. (2011). Angiotensin II receptor blocker telmisartan enhances running endurance of skeletal muscle through activation of the PPAR- δ /AMPK pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 15, 1572-1581.
- Ferreirós, N., Dresen, S., Alonso, R. M., & Weinmann, W. (2007). Validated quantitation of angiotensin II receptor antagonists (ARA-II) in human plasma by liquid-chromatography-tandem mass spectrometry using minimum sample clean-up and investigation of ion suppression. *Therapeutic Drug Monitoring*, 29, 824-834.
- Ferreirós, N., Iriarte, G., Alonso, R. M., Jiménez, R. M., & Ortiz, E. (2008). Separation and quantitation of several angiotensin II receptor antagonist drugs in

- human urine by a SPE-HPLC-DAD method. *Journal of Separation Science*, 31, 667-676.
- Fogari, R., Zoppi, A., Poletti, L., Marasi, G., Mugellini, A., & Corradi, L. (2001). Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: A crossover study. *American Journal of Hypertension*, 14, 27-31.
- Gupta, V. K., Jain, R., Lukram, O., Agarwal, S., & Dwivedi, A. (2011). Simultaneous determination of ramipril, ramiprilat and telmisartan in human plasma using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Talanta*, 83, 709-716.
- He, H., Yang, D., Ma, L., Luo, Z., Ma, S., Feng, X., et al. (2010). Telmisartan prevents weight gain and obesity through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- δ -dependent pathways. *Hypertension*, 55, 869-879.
- Li, N. C., Lee, A., Whitmer, R. A., Kivipelto, M., Lawler, E., Kazis, L. E., et al. (2010). Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: Prospective cohort analysis. *BMJ*, 340, b5465. doi: 10.1136/bmj.b5465
- Li, P., Wang, Y., Wang, Y., Tang, Y., Fawcett, J. P., Cui, Y., et al. (2005). Determination of telmisartan in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 828(1-2), 126-129.
- Llisterri Caro, J. L., Lozano Vidal, J. V., Argaya Roca, M., Pol Bravo, C., Aznar Vicente, J., Ferrario, C. M., et al. (2001). Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *The American Journal of the Medical Sciences*, 321(5), 336-341.
- Long, Q., Lei, T., Feng, B., Yin, C., Jin, D., Wu, Y., et al. (2010). Peroxisome proliferator-activated receptor- γ increases adiponectin secretion via transcriptional repression of endoplasmic reticulum chaperone protein ERp44. *Endocrinology*, 151, 3195-3203.
- McClellan, K. J., & Markham, A. (1998). Telmisartan. *Drugs*, 56, 1039-1046.
- Miura, S., Kiya, Y., Kanazawa, T., Imaizumi, S., Fujino, M., Matsuo, Y., et al. (2008). Differential bonding interactions of inverse agonists of angiotensin II type 1 receptor in stabilizing the inactive state. *Molecular Endocrinology*, 22, 139-146.
- Narkar, V. A., Downes, M., Yu, R. T., Embler, E., Wang, Y. X., Banayo, E., et al. (2008). AMPK and PPAR δ agonists are exercise mimetics. *Cell*, 134, 405-415.
- Nie, J., Zhang, M., Fan, Y., Wen, Y., Xiang, B., & Feng, Y. Q. (2005). Biocompatible in-tube solid-phase microextraction coupled to HPLC for the determination of angiotensin II receptor antagonists in human plasma and urine. *Journal of Chromatography B*, 828(1-2), 62-69.
- Pavel, J., Benicky, J., Murakami, Y., Sanchez-Lemus, E., & Saavedra, J. M. (2008). Peripherally administered angiotensin II AT1 receptor antagonists are anti-stress compounds in vivo. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1148, 360-366.
- Sahebkar, A., Chew, G. T., & Watts, G. F. (2014). New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: Potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15, 493-503.
- Schwinghammer, T. L. (2015). Section 2: Cardiovascular disorders. In B. G. Wells, J. T. DiPiro, T. L. Schwinghammer, & C. V. DiPiro (Eds.), *Pharmacotherapy handbook* (9th ed., pp. 45-184). New York, NY: McGraw-Hill Education/Medical.
- Sharma, A. M., Hollander, A., & Koster, J. (2005). Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*, 63, 250-257.

- Shen, J., Jiao, Z., Li, Z. D., Shi, X. J., & Zhong, M. K. (2005). HPLC determination of telmisartan in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *Die Pharmazie*, 60, 418-420.
- Stangier, J., Schmid, J., Türck, D., Switek, H., Verhagen, A., Peeters, P. A. M., et al. (2000). Absorption, metabolism, and excretion of intravenously and orally administered [¹⁴C] telmisartan in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 40, 1312-1322.
- Torrealday, N., González, L., Alonso, R. M., Jiménez, R. M., & Ortiz Lastra, E. (2003). Experimental design approach for the optimisation of a HPLC-fluorimetric method for the quantitation of the angiotensin II receptor antagonist telmisartan in urine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 32, 847-857.
- Vidt, D. G. (2008). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *Current Hypertension Reports*, 10, 343-344.
- World Anti-Doping Agency. (2008). *The 2009 prohibited list: International standard*. Retrieved September 27, 2016, from https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/WADA_Prohibited_List_2009_EN.pdf
- World Anti-Doping Agency. (2011). *The 2012 prohibited list: International standard*. Retrieved September 27, 2016, from https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/WADA_Prohibited_List_2012_EN.pdf
- World Anti-Doping Agency. (2014). *The 2014 Monitoring Program*. Retrieved September 27, 2016, from <https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/WADA-Monitoring-Program-2014-EN.pdf>
- World Anti-Doping Agency. (2015). *The 2016 prohibited list: International standard*. Retrieved September 27, 2016, from <https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-2016-prohibited-list-en.pdf>
- Yan, T., Li, H., Deng, L., Guo, Y., Yu, W., Fawcett, J. P., et al. (2008). Liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the simultaneous quantitation of telmisartan and hydrochlorothiazide in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48, 1225-1229.
- Yilmaz, H., & Basan, H. (2015). Development of a molecularly imprinted solid-phase extraction sorbent for the selective extraction of telmisartan from human urine. *Journal of Separation Science*, 38, 1433-1439.
- Zaman, M. A., Oparil, S., & Calhoun, D. A. (2002). Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1, 621-636.
- Zankl, A. R., Ivandic, B., Andrassy, M., Volz, H. C., Krumsdorf, U., Blessing, E., et al. (2010). Telmisartan improves absolute walking distance and endothelial function in patients with peripheral artery disease. *Clinical Research in Cardiology*, 99(12), 787-794.
- Zhang, H., Jiang, Y., Wen, J., Zhou, T., Fan, G., & Wu, Y. (2009). Rapid determination of telmisartan in human plasma by HPLC using a monolithic column with fluorescence detection and its application to a bioequivalence study. *Journal of Chromatography B*, 877, 3729-3733.
- Zhang, M., Wei, F., Zhang, Y. F., Nie, J., & Feng, Y. Q. (2006). Novel polymer monolith microextraction using a poly (methacrylic acid-ethylene glycol dimethacrylate) monolith and its application to simultaneous analysis of several angiotensin II receptor antagonists in human urine by capillary zone electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 1102, 294-301.