

# Ocena skuteczności hipotensyjnej telmisartanu i leku złożonego telmisartan z hydrochlorotiazydem przy użyciu ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM)

## Evaluation of hypotensive effect of telmisartan and telmisartan with hydrochlorothiazide in ambulatory blood pressure monitoring

### Summary

**Background** Arterial hypertension is known, independent risk factor of cardiovascular disease. Elevated values of blood pressure (BP) increase cardiovascular mortality and are related to higher risk of myocardial infarction, stroke and kidney failure. It was observed that myocardial infarction and stroke occur more often in the early morning hours. That's way BP should be controlled through out the whole day and especially in the morning hours. The aim of the study was to evaluate the twenty-four-hour efficacy and safety of telmisartan and telmisartan with hydrochlorothiazide (HCTZ) in treatment of arterial hypertension in clinical practice, in ambulatory patients, and especially to evaluate if combined therapy reveals additionally benefits in control of BP in the morning hours.

**Material and methods** A total of 320 patients in age above 18 years, with untreated, primary hypertension of I or II degree were recruited to the study. Telmisartan in dose of 40 mg or 80 mg or telmisartan with HCTZ (telmisartan 80 mg/HCTZ 12.5 mg) were prescribed to the patients. The study group was observed for 8 weeks. Office BP measurements and ABPM were performed.

**Results** During the study significant decrease of BP in ABPM in the morning hours (mean SBP  $22.21 \pm 11.11$  mm Hg, mean DBP  $11.62 \pm 10.06$  mm Hg) and significant decrease of office SBP and DBP measurements were observed.

**Conclusion** Telmisartan administered in monotherapy and as well as in combined therapy was very well tolerated by the patients, through out the whole study.

**key words:** arterial hypertension, ABPM, telmisartan, hydrochlorothiazide, combined therapy

*Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 1, pages 74–82.*

### Wstęp

Nadciśnienie tętnicze, które dotyka jednego na czterech ludzi na świecie, jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [1]. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) zwiększają śmiertelność sercowo-naczyniową oraz wiążą się z częstszym występowaniem zawału serca i udaru mózgu oraz uszkodzeniem nerek [2–4].

Mimo dostępności wielu skutecznych leków hipotensyjnych według Narodowego Ankietowego Badania Zdrowia i Żywienia (NHANES III, *National Health and Nutrition Examination, Survey*) ponad 70% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ma źle kontrolowane BP [5]. W Polsce zaledwie 12,5% pa-

Adres do korespondencji: lek. Paweł Uruski  
Katedra i Klinika Hipertensjologii Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
tel. 61 854 90 90, faks 61 854 90 86

 Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

cientów jest skutecznie leczonych, a 1/3 pacjentów nie jest świadoma swojej choroby [6].

Fizjologicznie obserwuje się dobową zmienność BP z charakterystycznym wzrostem wartości ciśnienia tętniczego w godzinach porannych oraz spadkiem w godzinach nocnych. Ocena dobowego rytmu ciśnienia tętniczego umożliwia ciągły 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), który ponadto lepiej niż pomiar BP w gabinecie lekarskim pozwala ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe [7]. Zarówno brak fizjologicznego spadku wartości ciśnienia tętniczego (*non-dipper*), jak i nadmierny spadek BP w godzinach nocnych (*extreme dipper*) oraz nadmierny wzrost wartości BP w godzinach porannych wiążą się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [8–10].

Zaobserwowano, że w godzinach porannych, tuż po przebudzeniu, częściej dochodzi do wystąpienia zawału serca czy udaru mózgu [8, 11–13]. Analizując dane 66 000 pacjentów, zaobserwowano 40% wzrost częstości zawałów serca w godzinach pomiędzy 6.00 a 12.00 [14]. Kario i wsp. [15] wykazali, że nadmierny poranny wzrost ciśnienia tętniczego (*morning surge*), definiowany jako wzrost BP o ponad 55 mm Hg w porównaniu z najniższymi pomiarami w okresie spoczynku nocnego, wiązał się z niepełną 3-krotnie wyższym ryzykiem udaru mózgu.

Wynika z tego konieczność kontroli ciśnienia tętniczego przez całą dobę, a w szczególności rano, kiedy występuje najwięcej incydentów sercowo-naczyniowych. Aby osiągnąć jak najlepszą kontrolę w godzinach porannych, zasadne wydaje się zastosowanie długodziałających leków hipotensyjnych. Obecnie dostępna jest nieznaczna liczba danych dotyczących stopnia kontroli BP we wczesnych godzinach porannych u leczonych pacjentów. Badanie ACAMPA (*Analysis of the Control of Blood Pressure using Ambulatory Blood Pressure Monitoring*) wskazuje na słabą kontrolę BP niezależnie od skuteczności kontroli ciśnienia w godzinach późniejszych [16].

Antagoniści receptora angiotensyny II (ARBs, *angiotensin II receptor blockers*) należą do najskuteczniejszych leków obniżających ciśnienie tętnicze, jednocześnie charakteryzują się doskonałym profilem tolerancji, porównywalnym z placebo. Z dostępnych na rynku ARBs telmisartan ma najdłuższy czas półtrwania wynoszący około 24 godziny. Sugeruje to, że jednorazowa dawka telmisartanu u wielu pacjentów pozwala na kontrolę BP przez całą dobę.

Najnowsze wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego ESH 2009 wskazują na dalsze korzyści w zakresie skuteczności kontroli ciśnienia tętniczego związane z rozpoczęciem terapii hipotensyjnej od

terapii skojarzonej, a optymalnie od leków złożonych wykazujących synergistyczny efekt działania. Należy do nich skojarzenie sartanu z diuretykiem tiazydowym. W wielośrodkowych badaniach klinicznych skojarzenie to wykazało korzyści w zakresie redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Jednym z takich połączeń jest preparat złożony telmisartan z hydrochlorotiazydem.

Badanie miało na celu ocenę całodobowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania telmisartanu (40 mg i 80 mg) i telmisartan z hydrochlorotiazydem (telmisartan 80 mg/HCTZ 12,5 mg) w leczeniu nadciśnienia tętniczego w warunkach codziennej praktyki lekarskiej u pacjentów ambulatoryjnych, a w szczególności, czy lek złożony powoduje dodatkowe korzyści w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego w godzinach porannych.

## Materiał i metody

### Badana populacja

W badaniu rekrutacji poddano 320 pacjentów powyżej 18. roku życia, z nieleczonym samoistnym nadciśnieniem tętniczym I lub II stopnia, u których wartości ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) rano w pozycji siedzącej wynosiły 90–109 mm Hg i/lub średnie wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) rano w pozycji siedzącej wynosiły 140–179 mm Hg. Do badania włączano ponadto pacjentów, u których nie udało się uzyskać zalecanych wartości ciśnienia tętniczego (< 140/90 mm Hg), stosując dotychczasową terapię hipotensyjną.

Pacjenci biorący udział w badaniu podczas pierwszej, wstępnej wizyty podlegali skriningowi pod kątem możliwości wzięcia udziału w badaniu z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wyłączenia (tab. I). Pacjentów rekrutowano od grudnia 2007 do

**Tabela I.** Kryteria wyłączenia z badania

**Table I.** Exclusion criteria

Ciąża
Okres karmienia piersią
Brak skutecznej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym
Zaburzenia związane z niedrożnością przewodów żółciowych
Ciężka niewydolność wątroby
Ciężka niewydolność nerek
Znana nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu Micardis lub Micardis Plus
Oporna hipokaliemia bądź hiperkalcemia (dla preparatu Micardis Plus)

kwietnia 2009 roku w 33 ośrodkach na terenie Polski. Do ostatecznej analizy włączono 188 pacjentów z prawidłowo przeprowadzonym 2-krotnym, 24-godzinnym pomiarem ciśnienia tętniczego (ABPM).

### Schemat badania

Schemat badania obejmował cztery wizyty obowiązkowe oraz jedną wizytę nieobowiązkową. W trakcie pierwszej wizyty wykonywano pomiar gabinetowy ciśnienia tętniczego i zakładano aparat do 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego. Następnego dnia na drugiej wizycie, po odczytaniu wyników ABPM i dokonaniu kolejnego gabinetowego pomiaru BP, pacjentom zalecano rozpoczęcie leczenia telmisartanem lub telmisartanem z hydrochlorotiazylem (preparat Micardis lub Micardis Plus firmy Boehringer Ingelheim), w dawkach dobranych dla każdego pacjenta zgodnie z doświadczeniem klinicznym, w celu osiągnięcia najlepszej kontroli ciśnienia tętniczego. Telmisartan lub telmisartan z hydrochlorotiazylem mógł być dołączony do dotychczasowej terapii hipotensyjnej lub zastępował dotychczasowe leki hipotensyjne. Rozpoczęcie leczenia telmisartanem było równoznaczne z włączeniem pacjenta do badania. W okresie obserwacji pacjenci nie byli poddawani żadnym dodatkowym procedurom kontrolnym i diagnostycznym. Kolejna, trzecia wizyta mogła się odbyć po 4 tygodniach, jednak nie była obowiązkowa. Podczas trzeciej wizyty lekarz po kontrolnym gabinetowym pomiarze BP mógł zdecydować o zwiększeniu lub zmniejszeniu dawki stosowanego preparatu, zmianie preparatu z telmisartanu na telmisartan z hydrochlorotiazylem lub o dodaniu kolejnego leku hipotensyjnego. Kolejna wizyta odbywała się po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia preparatem Micardis lub Micardis Plus. Podczas czwartej wizyty dokonywano pomiaru gabinetowego BP oraz zakładano aparat do ABPM. Wizyta końcowa następowała w dniu następnym po czwartej wizycie i miała na celu odczytanie wyników pomiarów zapisanych w ABPM. Lekarz mógł ponownie zdecydować o zwiększeniu lub zmniejszeniu dawki stosowanego preparatu, zmianie preparatu z Micardis na Micardis Plus lub o dodaniu kolejnego leku hipotensyjnego. W czasie obserwacji pacjenci mogli otrzymywać dowolne preparaty hipotensyjne dopuszczone do obrotu na polskim rynku.

### Metody pomiaru ciśnienia tętniczego

Wszystkie pomiary gabinetowe zostały wykonane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w VI Raporcie JNC (*The Sixth Report of the Joint National Committee of Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*).

24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca wykonywano za pomocą rejestratora Spacelabs 90207, z częstotliwością pomiarów co 30 minut. Za okres aktywności dziennej przyjęto godziny pomiędzy 7.00 a 22.00, a godziny między 22.00 i 7.00 za okres snu.

W trakcie 8-tygodniowej obserwacji oceniano następujące parametry oraz punkty końcowe związane ze skutecznością hipotensyjną:

- zmianę średniej wartości SBP i DBP we wczesnych godzinach porannych (od 6.00 do 11.59) w stosunku do wartości początkowej;

- stopień kontroli BP we wczesnych godzinach porannych zdefiniowany jako uzyskanie wartości BP < 135/85 mm Hg;

- stopień kontroli klinicznej BP w pomiarze gabinetowym definiowany jako uzyskanie wartości BP < 140/90 mm Hg;

- odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie wyników uzyskanych za pomocą pomiaru gabinetowego;

- zmianę wartości SBP i DBP w pomiarach gabinetowych w stosunku do wartości początkowych;

- zmianę wartości SBP i DBP w ABPM w stosunku do wartości początkowych;

- stopień kontroli BP w wynikach ABPM definiowany jako uzyskanie średniej wartości BP z całej doby < 125/80 mm Hg;

- stopień kontroli ciśnienia w okresie czuwania oraz spoczynku nocnego w stosunku do wartości początkowych; kontrolę BP w okresie spoczynku nocnego zdefiniowano jako BP < 115/70 mm Hg, a w okresie czuwania BP < 135/85 mm Hg.

Oceniano także częstość tętna, przyczyny przerwania leczenia oraz tolerancję przyjmowanych preparatów. Tolerancję oceniano poprzez rejestrację wszelkich zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie trwania badania. W badaniu oceniono również wpływ leczenia na zachowanie nocnego spadku BP. Za dobowy rytm ciśnienia typu *non-dipper* przyjęto spadek średniej wartości SBP i DBP w okresie spoczynku nocnego wynoszący mniej niż 10% średnich wartości tych ciśnień rejestrowanych w okresie czuwania.

Uzyskane wyniki poddano komputerowej analizie statystycznej. Normalność rozkładu badanych parametrów w poszczególnych podgrupach weryfikowano testem Kołmogorowa-Smirnowa. W celu określenia istotności różnic między uzyskanymi wynikami BP zastosowano test *t*-Studenta dla prób zależnych oraz test Wilcoxon. Do weryfikacji istotności różnic między proporcjami użyto testu McNemara — dla dwóch prób zależnych. Za granicę istotności statystycznej przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Charakterystykę grupy badanej obejmującej 188 pacjentów przedstawiono w tabeli II. Ochotników włączano do badania z powodu świeżo zdiagnozowanego nadciśnienia tętniczego (45,4%) oraz z powodu nieuzyskania zalecanej kontroli ciśnienia tętniczego mimo przyjmowania leków hipotensyjnych (54,6%). Beta-adrenolityki stosowało 42,0% badanych, diuretyki — 33,5%, inhibitory enzymu konwertującego (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) — 33,0%, antagonistów wapnia — 16,0%, blokery receptora angiotensyny II — 2,1%, innych leków — 3,7%, zaś 31,9% pacjentów (60 osób) dotychczas nie było leczonych lekami hipotensyjnymi. Pacjenci z obserwowanej grupy poza rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym zgłaszali choroby współistniejące: chorobę niedokrwienną serca (21,3%), cukrzycę (11,2%), przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (5,3%), przerost lewej komory serca (23,4%), hipercholesterolemię (33,0%), niewydolność serca (2,7%), przejściowe niedokrwienie mózgu (TIA,

transient ischemic attack) lub udar mózgu w wywiadzie (1,6%) oraz inne choroby (1,6%) (tab. III). Czynniki ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego w badanej grupie przedstawiono w tabeli IV. Terapię Micardisem 40 mg, 80 mg i Micardisem Plus rozpoczęto odpowiednio u 60%, 35% i 5% pacjentów i stosowano odpowiednio u 46%, 49% i 5% w trakcie wizyty końcowej.

Podczas badania zaobserwowano istotny spadek ciśnienia tętniczego mierzonoego za pomocą ABPM w godzinach porannych. Średni spadek SBP w godzinach porannych wyniósł  $22,21 \pm 11,11$  mm Hg ( $146,87 \pm 11,52$  v.  $124,66 \pm 9,91$  mm Hg,  $p < 0,001$ ), a średni spadek DBP w godzinach porannych —  $11,62 \pm 10,06$  mm Hg ( $88,05 \pm 10,26$  v.  $76,43 \pm 8,37$  mm Hg,  $p < 0,001$ ) (ryc. 1). Dobrą kontrolę BP we wczesnych godzinach porannych, zdefiniowaną jako uzyskanie wartości BP  $< 135/85$  mm Hg w pomiarach ambulatoryjnych, stwierdzono u 19 (10%) osób podczas pierwszej wizyty oraz u 137 (73%) badanych w czasie ostatniej wizyty. W badanej grupie dobrą kontrolę kliniczną BP, definiowaną jako uzyskanie BP  $< 140/90$  mm Hg w pomiarze gabinetowym (podczas czwartej wizyty) lub spadek SBP i DBP o przynajmniej 10 mm Hg w stosunku do ciśnienia z wizyty początkowej, uzyskano u 165 (88,2%)

**Tabela II.** Charakterystyka grupy badanej

**Table II.** Baseline characteristics of the patients

Wiek (lata)	54,59 ± 12,126
Płeć (K/M)	46,8/53,2 (88/100)
Wzrost [cm]	170,25 ± 9,201
Waga [kg]	80,87 ± 13,763
BMI	27,8575 ± 3,85739
Czas trwania nadciśnienia tętniczego	
< 1 roku	37,2
od 2 do 5 lat	28,9
> 5 lat	33,9
Stopień ciężkości nadciśnienia tętniczego	
łagodne	25,5
umiarkowane	70,5
ciężkie	4,0
SBP podczas wizyty 1., pomiar gabinetowy	153,14 ± 12,372
DBP podczas wizyty 1., pomiar gabinetowy	93,04 ± 9,087
Częstość akcji serca wizyta 1. (uderzeń/min)	77,19 ± 11,093
Początkowe średnie SBP (pomiar 24-godzinny)	140,86 ± 10,139
Początkowe średnie DBP (pomiar 24-godzinny)	83,57 ± 9,501
Początkowe średnie SBP w godz. porannych	146,87 ± 11,520
Początkowe średnie DBP w godz. porannych	88,05 ± 10,256
Początkowe średnie SBP w godz. czuwania	146,65 ± 11,601
Początkowe średnie DBP w godz. czuwania	87,54 ± 10,493
Początkowe średnie SBP w godz. nocnych	134,29 ± 12,572
Początkowe średnie DBP w godz. nocnych	78,60 ± 9,397

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; wyniki przedstawiono jako średnia ± SD lub % (liczba), SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

**Tabela III.** Choroby współistniejące

**Table III.** Concomitant diseases

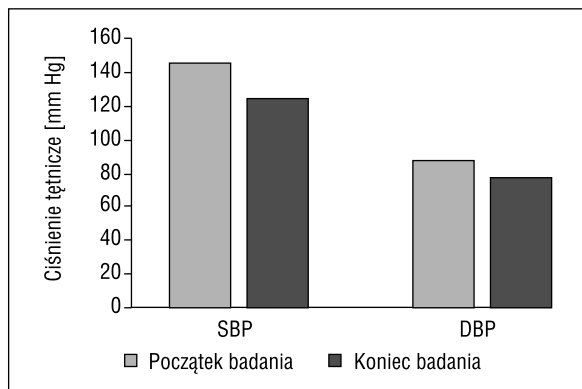
	Liczba osób	%
Hipercholesterolemia	62	33
Choroba niedokrwienna serca	40	21,3
Cukrzyca	21	11,2
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	10	5,3
Niewydolności serca	5	2,7
TIA lub udar mózgu w wywiadzie	3	1,6
Inne	3	1,6

TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijający napad niedokrwienności

**Tabela IV.** Czynniki ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego

**Table IV.** Incidence of risk factors of arterial hypertension

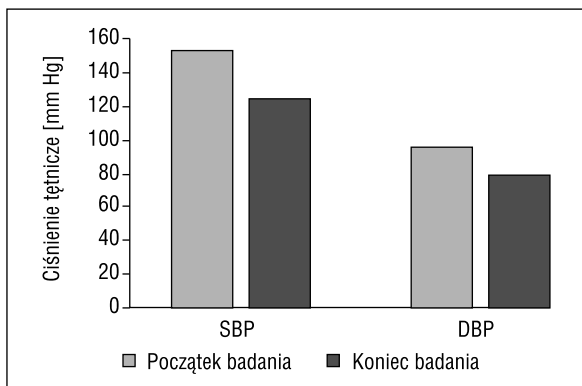
	%
Stres	62,6
Palenie papierosów	28,7
Nadużywanie alkoholu	3,7
Otyłość	33,5
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby niedokrwiennej serca	9



**Rycina 1.** Porównanie średnich wartości skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego mierzonych ambulatoryjnie w godzinach porannych

**Figure 1.** Comparison of mean morning SBP and DBP in ABPM

badanych. W czasie badania zaobserwowano istotny spadek średniego SBP oraz DBP w pomiarach gabinetowych. Średnie SBP podczas pierwszej wizyty wynosiło  $153,14 \pm 12,37$  mm Hg, a w czasie ostatniego pomiaru —  $128,98 \pm 10,74$  mm Hg ( $p < 0,001$ ), natomiast średnie DBP wynosiło na pierwszej wizycie  $93,04 \pm 9,087$  mm Hg *v.*  $79,00 \pm 6,97$  mm Hg na wizycie ostatniej ( $p < 0,001$ ) (ryc. 2). Podczas badania zaobserwowano poprawę kontroli BP ocenianego w ABPM zarówno w trakcie czuwania (9,04% *v.* 77,13%), jak i w godzinach nocnych (1,60% *v.* 33,87%). W okresie czuwania za prawidłową kontrolę BP uznano wartości  $< 135/85$  mm Hg, a w okresie nocnym  $< 115/80$  mm Hg. W badaniu odnotowano istotnie niższe wartości SBP i DBP podczas końcowego pomiaru BP za pomocą ABPM w stosunku do pomiaru w czasie pierwszej wizyty, zarówno w godzinach nocnych, jak i w czasie czuwania. Średnie SBP w obserwacji dobowej wyniosło  $140,86 \pm 10,13$  mm Hg



**Rycina 2.** Porównanie średnich wartości skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych

**Figure 2.** Comparison of mean SBP and DBP in office BP

*v.*  $121,01 \pm 8,38$  mm Hg ( $p < 0,001$ ), a w czasie czuwania —  $146,65 \pm 11,60$  mm Hg *v.*  $125,41 \pm 9,72$  mm Hg ( $p < 0,001$ ), odpowiednio dla pomiarów na pierwszej i ostatniej wizycie. Średnie DBP w całodobowej obserwacji wyniosło  $83,57 \pm 9,50$  mm Hg na pierwszej wizycie oraz  $73,27 \pm 7,38$  mm Hg na ostatniej ( $p < 0,001$ ). Również w godzinach czuwania odnotowano korzystną zmianę, tj. DBP  $87,54 \pm 10,49$  mm Hg podczas pierwszej wizyty w stosunku do  $76,94 \pm 8,01$  mm Hg w czasie wizyty ostatniej ( $p < 0,001$ ). W godzinach nocnych średnie SBP wyniosło  $134,32 \pm 12,61$  mm Hg na początku badania oraz  $115,86 \pm 8,87$  mm Hg na końcu ( $p < 0,001$ ), zaś średnie DBP — odpowiednio:  $78,61 \pm 9,44$  mm Hg *v.*  $68,54 \pm 7,86$  mm Hg ( $p < 0,001$ ). Stopień kontroli BP w wynikach ABPM, definiowany jako uzyskanie średniej wartości BP z całej doby  $< 125/80$  mm Hg, na początku badania został osiągnięty przez 0,53% (1 osoba) pacjentów, a po 8 tygodniach leczenia preparatem Micardis lub Micardis Plus — przez 65,43% (123 osoby). W trakcie badania nastąpił istotny spadek średniej częstości akcji serca z  $77,15 \pm 10,90$  uderzeń/minutę podczas pierwszej wizyty do  $72,26 \pm 8,89$  uderzeń/minutę na wizycie ostatniej ( $p < 0,001$ ). Skuteczność leczenia preparatem Micardis lub Micardis Plus przez badaczy została oceniona bardzo wysoko — 93,5% badaczy uznało tę metodę za dobrą lub bardzo dobrą (tab. V). Badacze również bardzo wysoko ocenili tolerancję preparatów — 99,5% lekarzy określiło ją jako bardzo dobrą lub dobrą (tab. VI). W konsekwencji wszyscy lekarze biorący udział w badaniu zalecili swoim pacjentom kontynuowanie leczenia

**Tabela V.** Ocena skuteczności leczenia przez badacza

**Table V.** Clinical evaluation of treatment effectiveness

Ocena skuteczności leczenia	%
Nie można ocenić	1,6
Średnia	4,8
Dobra	17,6
Bardzo dobra	75,9

**Tabela VI.** Kliniczna ocena tolerancji przez badacza

**Table VI.** Clinical evaluation of tolerance

Kliniczna ocena tolerancji	%
Nie można ocenić	0,5
Średnia	0
Dobra	5,4
Bardzo dobra	94,1

hipotensyjnego preparatem Micardis lub Micardis Plus. W przypadku 48,9% pacjentów w uznaniu lekarzy konieczne było przyjmowanie dodatkowych leków hipotensyjnych. Podczas pierwszej wizyty odsterek pacjentów z przynajmniej 10% spadkiem wartości SBP i DBP w godzinach nocnych do wartości ciśnienia w godzinach czuwania (*dippers*) wyniósł 35% (66 osób), zaś w czasie badania końcowego — 27% (51 osób), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie ( $p = 0,092$ ).

## Dyskusja

Wyniki badania jednoznacznie pokazują, że stosowanie telmisartanu i telmisartanu z hydrochlorotiazylem w typowych warunkach klinicznych efektywnie obniża BP zarówno w pomiarach gabinetowych, jak i ABPM. Przyjmowanie preparatów telmisartanu poprawia kontrolę BP i, co istotne, zmniejsza poranny wzrost ciśnienia tętniczego, który odpowiada za podwyższone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [17]. Działanie hipotensyjne telmisartanu zostało udowodnione w wielu badaniach oceniających spadek BP w pomiarach gabinetowych i ABPM. Porównywano jego działanie zarówno z placebo, jak i z innymi lekami hipotensyjnymi [18–20]. Na hipotensyjne właściwości telmisartanu wpływa wysoka lipofilność, przez co ma ułatwioną penetrację do tkanek i absorpcję wewnątrzkomórkową, wysoka biodostępność oraz długi czas działania [21]. W przeciwieństwie do innych leków stosowanych raz na dobę hipotensyjne działanie telmisartanu utrzymuje się przez 24 godziny przy zastosowaniu tylko jednej dawki. Jest to kwestia szczególnie istotna ze względu na związek pomiędzy wzrostem BP po przebudzeniu, który często nakłada się na koniec okresu 24 godzin od zażycia dawki leku, i zwiększone występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Porównanie skuteczności telmisartanu podczas ostatnich godzin przed przyjęciem kolejnej dawki, które zbiega się w czasie z porannym wzrostem ciśnienia tętniczego, z takimi lekami hipotensyjnymi, jak losartan czy amlodipina, pokazuje, że telmisartan powoduje istotnie silniejsze obniżenie zarówno SBP, jak i DBP o tej porze dnia [18–20]. Również w innym wielośrodkowym badaniu wykazano skuteczniejszą redukcję dobowego średniego BP przez telmisartan w porównaniu z losartanem u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Telmisartan w dawce 80 mg w porównaniu z losartanem bardziej obniżał SBP i DBP podczas całej doby, natomiast telmisartan w dawce 40 mg

bardziej obniżał SBP i DBP w godzinach nocnych oraz DBP w godzinach porannych [22]. Ponadto wyniki badania z podwójnie ślepą próbą porównującego telmisartan w dawce 40–80 mg i walsartan w dawce 80–160 mg z udziałem 490 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazały, że telmisartan zapewniał lepszą kontrolę BP w ciągu ostatnich 6 godzin przed podaniem kolejnej dawki leku. Ta znamienne lepsza skuteczność utrzymywała się nawet przy pominiętej dawce [23]. Lacourcière i wsp. [18] porównali hipotensyjne działanie telmisartanu (40–120 mg), amlodipiny (5–10 mg) i placebo u pacjentów z lekkim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym na podstawie klinicznego pomiaru BP i ABPM. Pierwszy sposób pomiaru BP nie wykazał różnicy w efekcie hipotensyjnym i czasie działania; oba leki w istotny sposób obniżyły BP w porównaniu z placebo. Jednakże ABPM pozwolił pokazać różnice w efektywności działania obu leków. Telmisartan istotnie silniej obniżał DBP w ciągu nocy i ostatnich 4 godzin przed podaniem kolejnej dawki w porównaniu z amlodipiną. Ponadto w grupie przyjmującej telmisartan rzadziej występowały efekty niepożądane. Z kolei w wielośrodkowym badaniu *EValuation de l'Efficacité RESiduelle du TELmisartan* (EVERESTE), które porównało działanie hipotensyjne telmisartanu w dawce 40 mg i peryndoprilu w dawce 4 mg lub w podwojonych dawkach w razie nieskuteczności leczenia, na podstawie domowych i klinicznych pomiarów ciśnienia tętniczego zaobserwowano, że telmisartan spowodował istotnie większe obniżenie wartości BP, zwłaszcza SBP [24]. W badaniu *The Angiotensin II Receptor Antagonist Micardis in Isolated Systolic hypertension* (ARAMIS), z udziałem pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, obserwowano porównywalną skuteczność hipotensyjną telmisartanu w dawkach od 20 mg do 80 mg lub hydrochlorotiazylu w dawce 12,5 mg. Jednak w podgrupie pacjentów z nadciśnieniem i towarzyszącym białkomoczem to telmisartan istotnie skuteczniej redukował zarówno mikro-, jak i makroalbuminurię. Dodatkowo preparat wykazał się lepszą tolerancją i częstością objawów niepożądanych porównywalną z placebo [25]. Dwa badania, PRISMA I oraz PRISMA II (*Prospective, Randomized Investigation of the Safety and efficacy of Micardis versus ramipril using ABPM*), zrealizowane w ramach projektu *Programme of Research to show Telmisartan End-organ proteCTION* (PROTECTION) miały na celu porównanie skuteczności hipotensyjnej telmisartanu i ramiprylu na podstawie 24-godzinnej rejestracji ciśnienia krwi u chorych na łagodne lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze. Wyniki bada-

nia PRISMA I wykazały, że telmisartan w dawce 80 mg w porównaniu z ramiprylem w dawce 10 mg znacznie bardziej redukuje wartości SBP i DBP w ciągu całej doby, w okresie dziennym i nocnym oraz w ciągu 6 godzin przed przyjęciem następnej dawki [26]. Analiza wyników obu badań — PRISMA I i PRISMA II — jednoznacznie wykazała, że telmisartan w porównaniu z ramiprylem zapewnia lepszą kontrolę BP w ciągu całej doby i, co najważniejsze, obejmuje swym działaniem godziny poranne [27, 28]. W dużym wielośrodkowym badaniu *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), porównującym wpływ leczenia ramiprylem, telmisartanem lub obydwoma tymi lekami jednocześnie na twarde punkty końcowe, odnotowano podobną skuteczność hipotensyjną wszystkich trzech strategii leczenia. W badaniu tym wartość BP po 6 tygodniach leczenia została zredukowana u pacjentów przyjmujących ramipril o 6,4/4,3 mm Hg, telmisartan — o 7,4/5,0 mm Hg, a leczenie skojarzone — o 9,8/6,3 mm Hg. Warto podkreślić, że przez cały okres badania telmisartan skuteczniej redukuje BP zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej w porównaniu do ramiprilu (średnio o odpowiednio 0,9/0,6 mm Hg i 2,4/1,4 mm Hg) [29].

Jak pokazują wyniki badań, efekt hipotensyjny telmisartanu jest istotny nie tylko w monoterapii, ale również w sytuacjach, gdy jest dodawany jako kolejny lek do dotychczasowej terapii hipotensyjnej. U pacjentów wymagających zintensyfikowanego leczenia hipotensyjnego, dzięki połączeniu telmisartanu z diuretykiem tiazydowym, można znacznie obniżyć SBP i DBP w porównaniu z zastosowaniem odpowiednich monoterapii. Połączenie telmisartanu z hydrochlorotiazylem jest najsilniejszym ze skojarzeń ARB+HCTZ [30, 31]. Jak wykazało badanie Neutela i wsp. [30], telmisartan z hydrochlorotiazylem bardziej redukuje BP w stosunku do losartanu + HCTZ w okresie przed podaniem kolejnej dawki leków. Wyższość telmisartanu + HCTZ nad walsartanem + HCTZ w redukcji BP w godzinach porannych, w okresie poprzedzającym kolejną dawkę, wykazano w prospektywnym badaniu *The Study of Micardis [telmisartan] in Overweight/Obese patients with Type 2 diabetes and Hypertension* (SMOOTH), które dotyczyło populacji o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, z nadwagą/otyłością, cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym. W wykonanym u 840 pacjentów ABPM połączenie telmisartanu z HCTZ obniżyło średnie SBP o 3,0 mm Hg i DBP o 1,6 mm Hg w ciągu całej doby w porównaniu z kombinacją walsartanu z HCTZ [31]. W badaniu *The Micardis*

*Community Ambulatory Monitoring Trial 2* (MICCAT-2) z udziałem około 1600 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których rozpoczęto leczenie telmisartanem w dawce 40 mg i w razie potrzeby zwiększano dawkę do 80 mg i/lub dołączano hydrochlorotiazyl w dawce 12,5 mg i u których wykonano ABPM na początku i na końcu leczenia, wykazano istotną redukcję średnich wartości BP w ciągu dnia (-11,8/-7,2 mm Hg) i nocy (-9,6/-5,7 mm Hg). Terapia telmisartanem była szczególnie efektywna w redukcji BP we wczesnych godzinach porannych. Ocena dobowego profilu działania telmisartanu pokazała efektywność działania leku przez cały okres 24 godzin. Ponadto zaobserwowano, że tolerancja i bezpieczeństwo połączenia telmisartanu i hydrochlorotiazylu są porównywalne do monoterapii telmisartanem [32]. Zapewne ma na to wpływ porównywalna z placebo tolerancja telmisartanu, jak i znoszenie przez ARB działań niepożądanych diuretyku, głównie hipokaliemii. W badaniu *A Comparison of Telmisartan plus HCTZ with Amlodipine plus HCTZ in Older Patients with Predominantly Systolic Hypertension* (ATHOS) porównano u osób starszych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym działanie hipotensyjne telmisartanu w dawce 40–80 mg stosowanego łącznie z hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg oraz amlodipiny w dawce 5–10 mg stosowanej łącznie z hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg. Kontrola SBP była istotnie lepsza podczas stosowania telmisartanu z HCTZ (65,9%) niż podczas stosowania skojarzenia amlodipiny z HCTZ (58,3%). Dzięki podawaniu skojarzenia telmisartanu z HCTZ uzyskano istotne obniżenie SBP w porównaniu do skojarzenia amlodipiny z HCTZ w okresie 24 godzin, rano i w ciągu dnia. W grupie stosującej amlodipinę wystąpiło więcej działań niepożądanych niż w grupie stosującej telmisartan, co wiązało się z częstszym przerywaniem leczenia przez pacjentów przyjmujących amlodipinę. Zatem także w grupie osób starszych telmisartan wykazał się nie tylko lepszą skutecznością hipotensyjną, ale również dobrą tolerancją [33].

Doskonały profil bezpieczeństwa telmisartanu, w połączeniu ze skuteczną kontrolą BP przez całą dobę przy stosowaniu jednej dawki, to najistotniejsze właściwości umożliwiające zdyscyplinowanie chorego. Aspekt ten jest szczególnie istotnym czynnikiem przy nadciśnieniu, które w większości przypadków jest bezobjawowe do czasu ujawnienia się uszkodzeń narządowych. Jak pokazują badania, dołączenie do telmisartanu diuretyku tiazydowego nasila działanie hipotensyjne, nie zmieniając tolerancji leku i dobrego przestrzegania zaleceń przez pacjenta.

## Wniosek

Telmisartan w dawce 40 mg lub 80 mg, a w razie konieczności zastąpiony preparatem złożonym telmisartan z hydrochlorotiazylem (80 mg/HCTZ 12,5 mg), stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego w warunkach codziennej praktyki lekarskiej u pacjentów ambulatoryjnych wykazuje całodobową skuteczność hipotensyjną, w tym również zapewnia kontrolę ciśnienia w godzinach porannych, a także bardzo dobrą tolerancję.

## Streszczenie

**Wstęp** Nadciśnienie tętnicze jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego zwiększają śmiertelność sercowo-naczyniową oraz wiążą się z częstszym występowaniem zawału serca i udaru mózgu oraz uszkodzeniem nerek. Zaobserwowano, że w godzinach porannych częściej dochodzi do wystąpienia zawału serca czy udaru mózgu. Wynika z tego konieczność kontroli ciśnienia tętniczego przez całą dobę, a w szczególności w godzinach porannych. Przeprowadzone badanie miało na celu ocenę całodobowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów telmisartanu i telmisartanu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego w warunkach codziennej praktyki lekarskiej u pacjentów ambulatoryjnych, a w szczególności, czy lek złożony powoduje dodatkowe korzyści w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego w godzinach porannych.

**Materiał i metody** Do badania włączono 320 pacjentów powyżej 18. roku życia, z nieleczonym samoistnym nadciśnieniem tętniczym I lub II stopnia. Pacjentom podawano telmisartan w dawce 40 mg lub 80 mg albo telmisartan z hydrochlorotiazylem (telmisartan 80 mg/HCTZ 12,5 mg). Badaną grupę obserwowano przez okres 8 tygodni, wykonując pomiary ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim i za pomocą aparatów do 24-godzinnej pomiaru.

**Wyniki** Podczas badania zaobserwowano istotny spadek ciśnienia tętniczego mierzonego za pomocą ABPM w godzinach porannych (średnie SBP  $22,21 \pm 11,11$  mm Hg, średnie DBP  $11,62 \pm 10,06$  mm Hg) oraz istotny spadek SBP i DBP w pomiarach gabinetowych.

**Wnioski** Telmisartan podawany zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej w czasie badania był bardzo dobrze przez pacjentów tolerowany.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, ABPM, telmisartan, hydrochlorotiazyl, terapia skojarzona  
*Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 14, nr 1, strony 74–82.*

## Piśmiennictwo

- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton P.K., He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; 22: 11–19.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
- MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
- Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A. i wsp. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245–1249.
- Suh D.C., Kim C.M., Choi I.S., Plauschinat C.A., Barone J.A. Trends in blood pressure control and treatment among type 2 diabetes with comorbid hypertension in the United States: 1988–2004. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1908–1916.
- Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press.* 2005; 2 (supl.): 10–16.
- Clement D.L., De Buyzere M.L., De Bacquer D.A. i wsp. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2407–2415.
- Peckova M., Fahrenbruch C.E., Cobb L.A., Hallstrom A.P. Circadian variations in the occurrence of cardiac arrests: initial and repeat episodes. *Circulation* 1998; 98: 31–39.
- Hoshida S., Kario K., Hoshida Y. i wsp. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 434–438.
- Kario K., Matsuo T., Kobayashi H., Imiya M., Matsuo M., Shimada K. Relation between nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensives: advanced silent cerebrovascular damage in extreme-dippers. *Hypertension* 1996; 27: 130–135.
- Giles T. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J. Hypertens.* 2005; 23 (supl.): S35–39.
- Muller J.E., Stone P.H., Turi Z.G. i wsp. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1315–1322.
- Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset: a metaanalysis. *Stroke* 1998; 29: 992–996.
- Cohen M.C., Rohtla K.M., Lavery C.E., Muller J.E., Mittleman M.A. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1512–1516.
- Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. i wsp. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 140–146.
- Redón J., Roca-Cusachs A., Mora-Maciá J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. Analysis of the Control of Blood Pressure using Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Blood Press Monit.* 2002; 7: 111–116.



17. Gosse P. A review of telmisartan in the treatment of hypertension: blood pressure control in the early morning hours. *Vasc. Health Risk Manag.* 2006; 2: 195–201.
18. Lacourcière Y., Lenis J., Orchard R. i wsp. A comparison of the efficacy and duration of action of the angiotensin II receptor blocker telmisartan to amlodipine. *Blood Press Monit.* 1998; 3: 295–302.
19. Nishimura T., Hashimoto J., Ohkubo T. i wsp. 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: 477–489.
20. Neutel J.M. Use of ambulatory blood pressure monitoring to evaluate the selective angiotensin II receptor antagonist, telmisartan, and other antihypertensive drugs. *Blood Press Monit.* 2000; 5 (suppl 1): S35–40.
21. Wienen W., Entzeroth M., van Meel J.C.A. i wsp. A review on telmisartan: a novel, long-acting angiotensin II-receptor antagonist. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2000; 18: 127–156.
22. Mallion J., Siche J., Lacourcière Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13: 657–664.
23. White W.B., Lacourcière Y., Davidai G. 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: 347–353.
24. Ragot S., Ezzaher A., Meunier A. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 865–873.
25. Vogt L., Liffert G., Navis J. i wsp. On behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2055–2061.
26. Williams B., Gosse P., Lowe L. i wsp. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *Hypertens.* 2006; 24: 193–200.
27. Lacourcière Y., Neutel J.M., 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: 104–112.
28. Williams B., Lacourcière Y., Schumacher H., Gosse P., Neutel J.M. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J. Hum. Hypertens.* 2009; 23: 610–619.
29. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *NEJM* 2008; 358: 1547–1559.
30. Neutel J.M., Littlejohn T.W., Chrysant S.G., Singh A. Telmisartan Study Group. Telmisartan/Hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 555–563.
31. Sharma A.M., Davidson J., Koval S., Lacourcière Y. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2007; 6: 28.
32. White W.B., Weber M.A., Davidai G., Neutel J.M., Bakris G.L., Giles T. Ambulatory blood pressure monitoring in the primary care setting: assessment of therapy on the circadian variation of blood pressure from the MICCAT-2 Trial. *Blood Press Monit.* 2005; 10: 157–163.
33. Neldam S., Edwards C. ATHOS Study Group. Telmisartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine plus hydrochlorothiazide in older patients with systolic hypertension: Results from a large ABPM study. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2006; 15: 151–160.