

Fixní kombinace telmisartanu a thiazidového diuretika v léčbě hypertenze

J. Vítovec¹, J. Slíva²

¹ I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC

² Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty UK Praha, přednostka prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Souhrn: V článku je podán přehled rizikových faktorů u hypertenze a vhodných indikací fixní kombinační léčby telmisartanem a hydrochlorothiazidem. Jsou uvedeny velké, multicentrické klinické studie, které prokázaly účinnost i bezpečnost telmisartanu u rizikových nemocných s hypertenzí, a dále metaanalýzy léčby buď samotným telmisartanem (TELM), nebo v kombinaci s hydrochlorothiazidem (HCTZ), které ukazují, že jde o velmi dobře tolerovanou, bezpečnou léčbu u pacientů v širokém věkovém rozmezí.

Klíčová slova: hypertenze – fixní kombinace – telmisartan – hydrochlorothiazid

A fixed dose combination of telmisartan, and a thiazide diuretic in the treatment of hypertension

Summary: The article gives an overview of the risk factors for hypertension and the appropriate indication for using a fixed combination of telmisartan and hydrochlorothiazide. It cites large, multi-centre clinical trials that demonstrate the efficacy and safety of telmisartan in patients with hypertension and also a meta-analysis of treatment with either telmisartan alone (TELM) or in combination with hydrochlorothiazide (HCTZ) which shows that it is a very well tolerated and safe treatment for patients across a wide age range.

Key words: hypertension – fixed dose combination – telmisartan – hydrochlorothiazide

Úvod

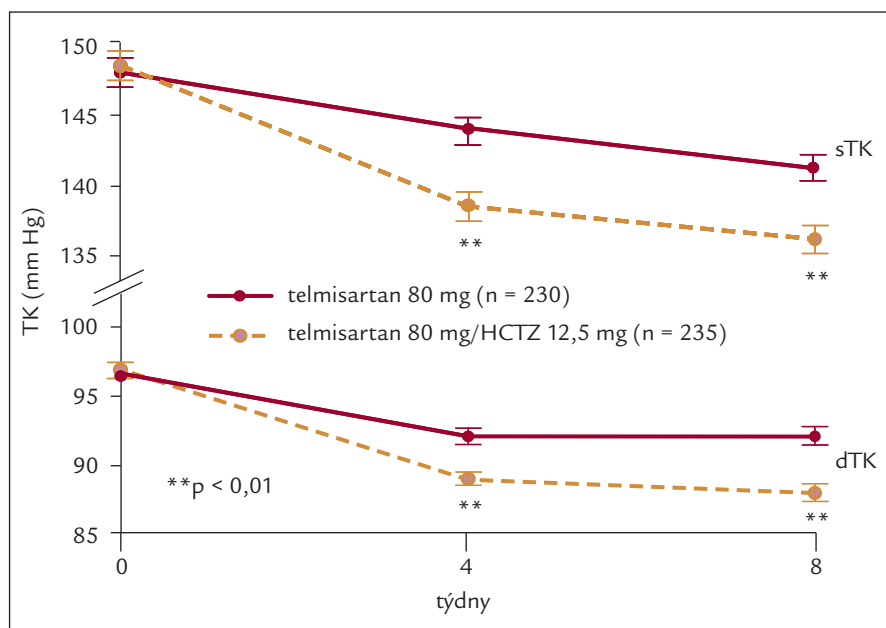
Hypertenzi v České republice trpí přibližně 40 % populace, přičemž pouze 60 % postižených je léčeno a pouhá 1/2 z nich je léčena úspěšně. Současná medicína přitom disponuje dostatkem důkazů k doporučení snižování hodnot krevního tlaku pod 140/90 mm Hg u všech pacientů s hypertenzí, a to jak ve skupině hyperteniků s nízkým až středním rizikem, tak u hyperteniků s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Současně se jeví jako prozíravé doporučovat u všech pacientů s hypertenzí snížení TK na hodnoty v rozmezí 130–139/80–85 mm Hg, spíše blíže hodnotám v dolním pásmu. Mezi faktory významně ovlivňujícími pacientovu prognózu přitom vedle vlastní aktuální hodnoty TK, věku nemocného, kouření, dyslipidemie a abdominální obezity uvádí rovněž význam C-reaktivního proteinu. Samozřejmostí je poškození cílových orgánů (tj. hypertrofie levé komory srdeční, ultrasonograficky potvrzené zesílení stěny karotid nebo aterosklerotický plát, zvýšení

hladiny kreatininu v plazmě či přítomnost mikroalbuminurie) či diabetes mellitus, který je samostatným rizikovým faktorem (hodnota glykemie nalačno > 7 mmol/l a/nebo postprandiální glykemie > 11 mmol/l), a opomenout nelze ani přidružená onemocnění (cerebrovaskulární postižení, srdeční onemocnění, choroby ledvin, periferní arteriální onemocnění či pokročilá retinopatie). Základním cílem antihypertenzní léčby je snaha o dosažení co možná nejvýraznějšího snížení celkového kardiovaskulárního rizika, a to nejenom prostředky snižujícími krevní tlak (pozn.: hodnoty systolického tlaku pod 140 mm Hg bývá obtížné dosáhnout především u seniorů), ale také prostředky k eliminaci rizikových faktorů a léčbě přidružených onemocnění. Vzhledem ke skutečnosti, že u většiny nemocných je k dosažení cílové hodnoty TK zapotřebí kombinace alespoň 2 různých léčivých látek (monoterapie je účinná pouze u 30–40 % hyperteniků), je běžně užívanou léčebnou strategií přidání látky z jiné léčivé

skupiny. Kombinace je však vhodná rovněž jako iniciální léčba, zejména u nemocných s vyšším kardiovaskulárním rizikem, kde je žádoucí včasná kontrola TK. Základními antihypertenzivy jsou přitom stále inhibitory ACE, sartany, beta-blokátory, blokátory vápníkových kanálů ze skupiny dihydropyridinů a thiazidová diuretika. Výrazné snížení kardiovaskulárních komplikací v případě užití kombinační léčby bylo potvrzeno především při kombinacích ACEI/sartan + blokátor vápníkového kanálu či ACEI/sartan + diuretikum. Je-li zapotřebí zvolit trojkombinaci, pak by zcela jistě měla obsahovat diuretikum.

Kombinační léčba hypertenze

O významu kombinační léčby hypertenze svědčí závěry řady klinických studií. Např. podle metaanalýzy 42 klinických studií čítající bezmála 11 000 hyperteniků je kombinace 2 antihypertenzních látek přibližně 5krát účinnější ve snižování hodnot systolického krevního tlaku (sTK) než pouhé



Obr. 1. Srovnání monoterapie TELMI a kombinace TELMI + HCTZ [12].

zdvojnásobení dávky [1]. Je však rozdíl, zda nemocný užívá obě antihypertenziva ve fixní kombinaci, anebo v podobě dvou tablet.

Výhodami fixní kombinace jsou přitom lepší compliance nemocného, redukce nákladů na léky a nižší užití dávky zastoupených látek. Nevýhodou pak někdy mohou být nevhodně nastavené dávky či kombinace léčiv s různě dlouhým účinkem a v případě objevení nežádoucího účinku je to i vysazení obou léčiv najednou. Obvykle však převládají přínosy, mezi kterými ještě dále zmiňme nižší počet užívaných tablet a zlepšení snášenlivosti léčby. Klíčovou roli zde sehrává především compliance (asi pouze 50 % nemocných užívá antihypertenzní léčbu v souladu s doporučením svého ošetřujícího lékaře!), neboť lepší spolupráce nemocného je i předpokladem k dosažení terapeutického cíle, tj. výše uvedeného snížení kardiovaskulárního rizika, o čemž svědčí mj. výsledky publikované italské studie, a to jak ve smyslu koronárních, tak i cerebrovaskulárních příhod [2]. Při léčbě fixní kombinací jistě nelze opomenout ani dnes stále aktuálnější významné celkové finanční úspory ve srovnání s podáváním obou léčiv samostatně [3]. Zřejmě nejvýznamnější je však příznivý vliv fixních kombinací

na ovlivnění finálního kardiovaskulárního rizika, o čemž jasně svědčí závěry již uvedené italské populační studie u 209 000 nově léčených hyperteniků ve věku 40–79 let sledovaných po dobu sedmi let [2].

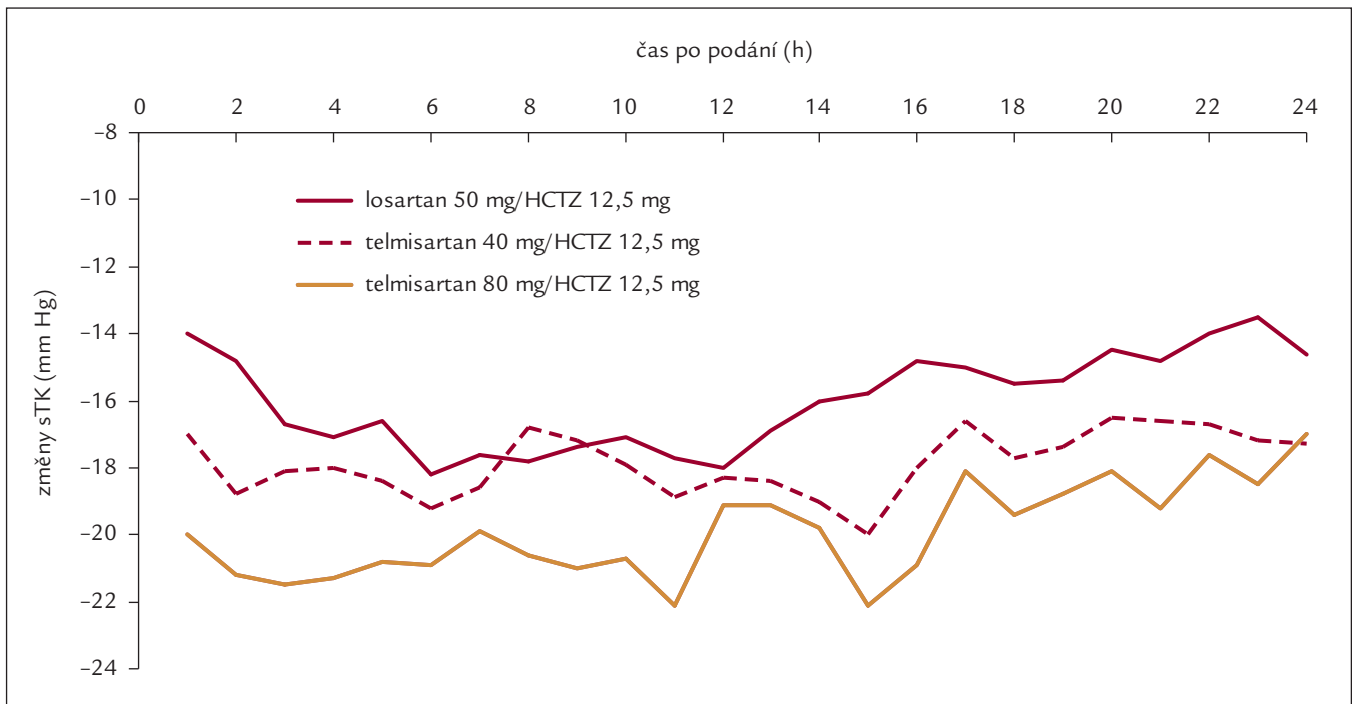
Fixní kombinace v léčbě hypertenze

V rámci fixních kombinací se ve farmakoterapii kardiovaskulárních onemocnění mezi nejčastěji užívané dlouhodobě řadí látky blokující aktivitu systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), inhibitory ACE či sartany a thiazidová diuretika, s odkazem na závěry studií ASCOT a ACCOMPLISH též kombinace dihydropyridinového blokátoru vápníkových kanálů (ponejvíce amlodipin) a inhibitorů RAAS. U studie ACCOMPLISH však nelze nezapomenout zde pozorovaný paradox, a sice rostoucí účinek kombinace inhibitoru ACE s hydrochlorothiazidem v závislosti na hodnotě BMI nemocných. U osob léčených kombinací benazeprilu a HCTZ byl primární cíl (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu či cévní mozková příhoda) zjištěn s frekvencí 30,7 (osoby s BMI < 25; n = 16 161), 21,9 (osoby s BMI 25–29; n = 4 157) a 18,2 (osoby s BMI ≥ 30; n = 5 709) na 1 000 pa-

cient/roků ($p = 0,003$). Naproti tomu u nemocných léčených kombinací benazeprilu a amlodipinu byla četnost primárního cíle víceméně totožná napříč všemi uvedenými podskupinami nemocných, a sice 18,2, 16,9 a 16,5 ($p = 0,972$) [4]. Z uvedeného je tedy možné odvozovat větší benefit thiazidových diuretik u osob s vyšší hodnotou BMI, tj. s nadváhou či obezitou. Zatímco u osob s nadváhou byl výskyt primárního cíle nižší v kombinaci s blokátorem vápníkového kanálu ($p = 0,04$), u obezních již daný rozdíl nebyl statisticky významný, jinými slovy, jeho četnost byla v obou případech srovnatelná [4].

Telmisartan v sekundární prevenci ICHS

Z hlediska telmisartanu nelze nezmínit již mnohokrát citované závěry mezinárodní studie ONTARGET ($n = 25\,620$), jejímž cílem bylo porovnání účinnosti ramiprilu 10 mg/den, telmisartanu 80 mg/den či jejich kombinace u pacientů s cévním onemocněním či u diabetiků s vysokým rizikem. Primární cíl (výskyt úmrtí z kardiovaskulární příčiny, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda či hospitalizace z důvodu srdečního selhání) byl pozorován u 1 412 nemocných v ramiprilové skupině (16,5 %) a u 1 423 (16,7 %) v telmisartanové skupině. Pacienti léčení ramipilem měli vyšší výskyt kašle (4,2 vs 1,1 %) a angioedému (0,3 vs 0,1 %), nižší byl výskyt hypotenzních projevů (1,7 vs 2,6 %). Výskyt synkop byl srovnatelný v obou skupinách (0,2 %). U nemocných léčených kombinací byl primární cíl zaznamenán u 1 386 nemocných (16,3 %). V porovnání s ramipilem zde byla výrazně vyšší pravděpodobnost hypotenzních projevů (4,8 vs 1,7 %), synkop (0,3 vs 0,2 %) či poruchy ledvinových funkcí (13,5 vs 10,2 %). Ukázalo se tak, že účinnost obou látek je vzájemně ekvivalentní a že jejich kombinace těmto pacientům nepřináší žádný další významnější benefit, ba naopak bylo podávání provázeno vyšším výskytem nežádoucích účinků [5].



Obr. 2. Srovnání kombinací TELMI + HCTZ a LOSA + HCTZ v kontrole 24 hod, sTK [16].

Poněkud výraznější pokles systolického krevního tlaku při užití telmisartanu ve srovnání s ramipilem (o 6,9 vs 6,0 mm Hg, v případě kombinace o 8,4 mm Hg) může být podle některých prací podkladem pro nižší výskyt cévní mozkové příhody u hypertoniků [6]. Rovněž studie TRANSCEND popisuje příznivé účinky telmisartanu ve smyslu kardiovaskulární mortality, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody jakožto sekundárního cíle (HR 0,87; $p = 0,05$) a nižší prevalenci levostranné srdeční hypertrofie [6,7].

Fixní kombinace telmisartanu a hydrochlorothiazidu

Fixní kombinace telmisartanu (TELMi) a hydrochlorothiazidu (HCTZ) tak má v kontextu výše uvedených studií racionálně zdůvodnitelné místo. Z vlastností telmisartanu připomeňme pouze jeho odlišnou bis-benzimidazolovou strukturu, která mu zajišťuje i jeho nejvyšší afinitu k cílovým receptorům AT_1 pro angiotenzin II [8,9] a díky své lipofilitě může snadno ovlivňovat i receptory PPAR- γ , což může být významné zejména z pohledu farmakoterapie metabolického syndromu (pozn.: obdobné místo je ovlivňováno

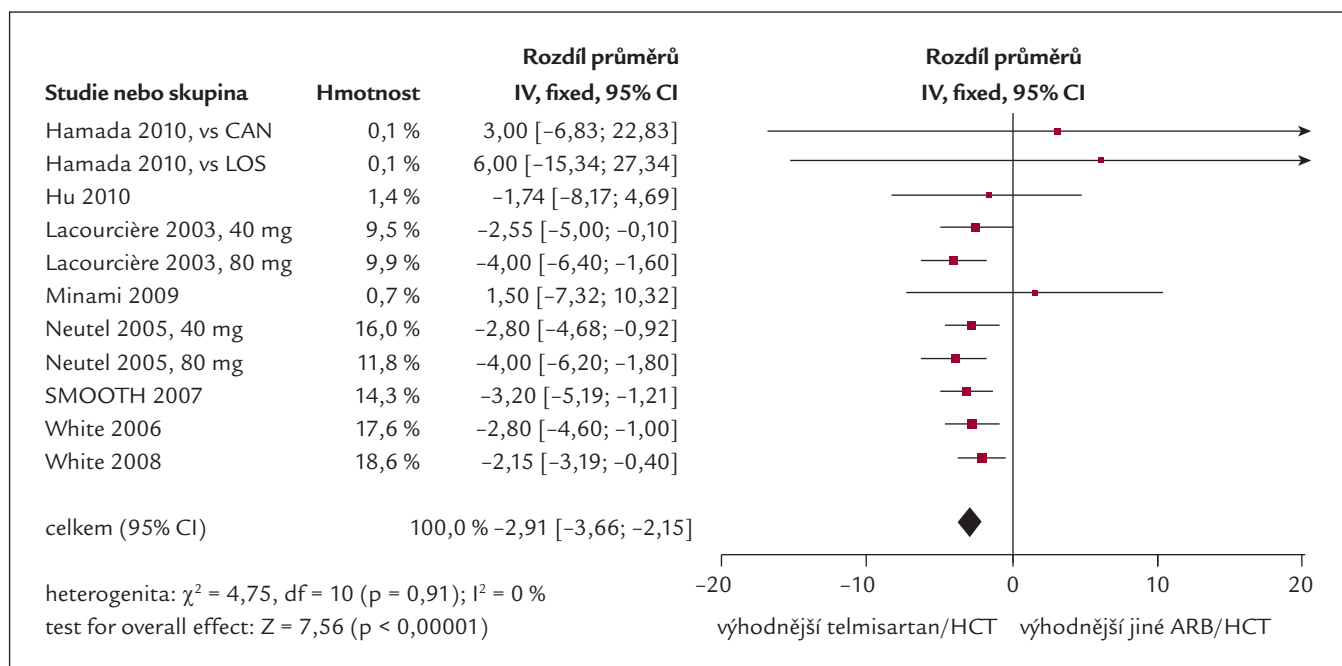
rovněž glitazony) [10]. Napříč známými sartany má rovněž nejdelší hodnotu biologického poločasu přesahující 20 hod [11].

Význam podávání kombinace obou uvedených látek, tedy telmisartanu 40 či 80 mg s hydrochlorothiazidem ve vztahu ke kontrole krevního tlaku, byl hodnocen v rámci rozsáhlé recentní studie SURGE-2, přičemž nemocní užívali buď samotný TELMI v uvedené dávce, nebo v kombinaci s HCTZ 12,5 mg ($n = 863$). S odstupem 8 týdnů od zahájení léčby vedlo užívání telmisartanu samostatně a/nebo v kombinaci ke statisticky významnému poklesu ranních hodnot krevního tlaku v průměru o 8,2/4,9 mm Hg, tlaku přes den v průměru o 8,0/4,7 mm Hg a 24hodinového poklesu o 7,9/4,7 mm Hg ($p < 0,001$ vs výchozí hodnota pro všechny hodnoty). Celkem u 53% nemocných bylo dosaženo 24hodinového krevního tlaku pod 125/80 mm Hg a u 62% pod hodnotu 130/80 mm Hg (obr. 1) [12].

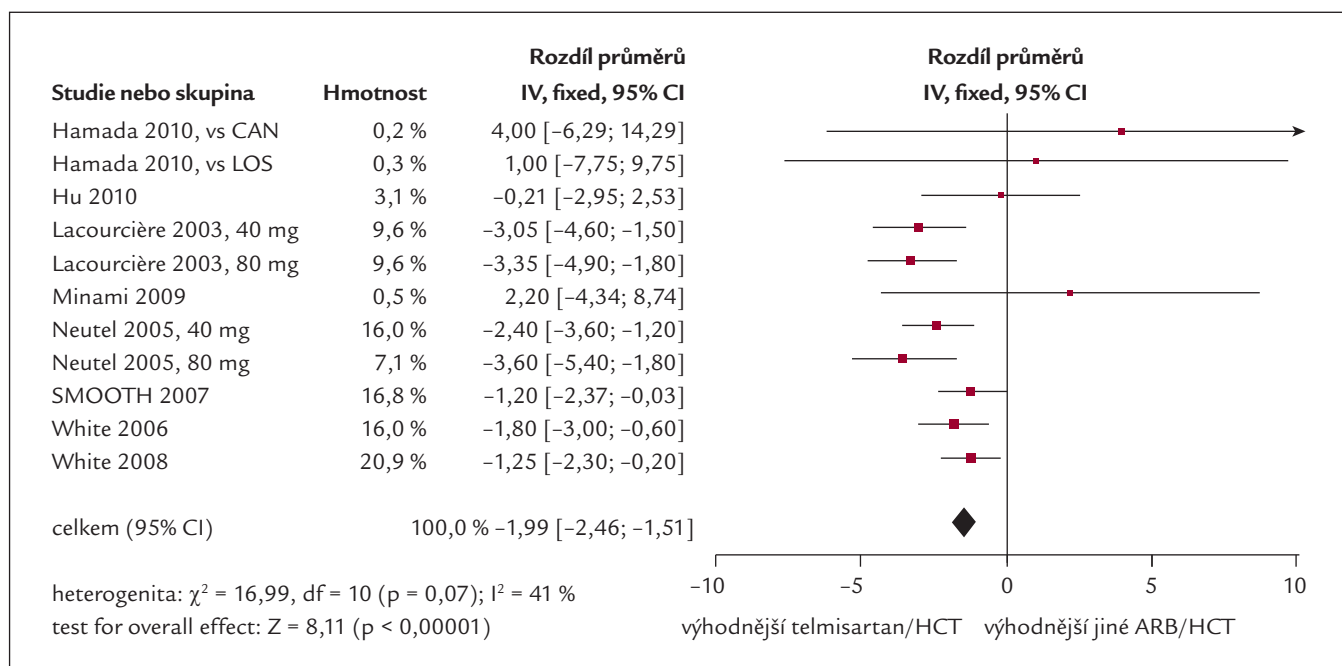
V práci Lacourciera et al byl ukázán významnější pokles krevního tlaku při kombinaci telmisartanu v dávkách 40 a 80 mg spolu s hydrochlorothiazidem (12,5 mg) ve srovnání s kombi-

nací 50 mg losartanu a 12,5 mg HCTZ (obr. 2) [13].

V metaanalýze Takagiho et al analyzující výsledky studií, ve kterých byl terapeuticky za antihypertenzním účelem podáván telmisartan nebo valsartan, případně jiný sartan a celkově do ní bylo zahrnuto 17 prospektivních randomizovaných klinických studií s počtem nemocných 5 422, autoři poukázali na významný rozdíl v dosaženém poklesu krevního tlaku ve prospěch telmisartanu, a to jak u tlaku systolického (průměrný rozdíl: -2,04 mm Hg; 95% CI: -2,80 až -1,28 mm Hg; $p < 0,000 01$), tak u tlaku diastolického (průměrný rozdíl: -1,08 mm Hg; 95% CI: -1,55 až -0,62 mm Hg; $p < 0,000 01$), přičemž výraznějšího rozdílu bylo dosaženo v monoterapii i v kombinaci s hydrochlorothiazidem (obr. 3. a 4) [14]. Další metaanalýza 50 studií Schumachera a Mancii z roku 2008 byla zaměřena na bezpečnost telmisartanu v monoterapii i v kombinaci s hydrochlorothiazidem a konstatovala, že výskyt nežádoucích účinků se v monoterapii nebo při kombinaci neliší od placeba a že jde o velmi dobře tolerovanou, bezpečnou léčbu u pacientů v širokém věkovém rozmezí [15].



Obr. 3. Vliv léčby telmisartanem + HCTZ na hodnotu systolického TK [14].



Obr. 4. Vliv léčby telmisartanem + HCTZ na hodnotu diastolického TK [14].

Závěr

Kombinace telmisartanu a hydrochlorothiazidu v léčbě nemocných s hypertenzí jak nekomplikovanou, tak s rizikovými faktory kardiovaskulárního postižení je velmi účinná k dosažení cílových hodnot krevního tlaku, snižuje významně kardiovaskulární riziko a je velmi dobře tolerovaná a snášená. Fixní forma pak zaručuje dobrou compliance nemocného k léčbě hypertenze.

Práce byla podpořena projektem: European Regional Development Fund – Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

- Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
- Corrao G, Nicotra F, Parodi A et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension* 2011; 58: 566–572.

3. Dickson M, Plauschinat CA. Racial differences in medication compliance and healthcare utilization among hypertensive Medicaid recipients: fixed-dose vs free-combination treatment. *Ethn Dis* 2008; 18: 204–209.

4. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 537–545.

5. 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: 1547–1559.

6. Verdecchia P, Gentile G, Angeli F et al. Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, ce-

rebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2012; 6: 81–91.

7. Tobe SW, Clase CM, Gao P et al. ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* 2011; 123: 1098–1107.

8. Ries UJ, Mihm G, Narr B et al. 6-Substituted benzimidazoles as new nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activity, and structure-activity relationships. *J Med Chem* 1993; 36: 4040–4051.

9. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M et al. 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: 41–46.

10. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective

PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993–1002.

11. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637–645.

12. Parati G, Bilo G, Redon J. The effects of telmisartan alone or with hydrochlorothiazide on morning and 24-h ambulatory BP control: results from a practice-based study (SURGE 2). *Hypertens Res* 2013; 36: 322–327.

13. Lacourcière Y, Gil-Extremera B, Muller O et al. Efficacy and tolerability of fixed-dose combinations of telmisartan plus HCTZ with losartan plus HCTZ in patients with essential hypertension. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 273–279.

14. Takagi H, Mizuno Y, Goto SN et al. Overview of telmisartan for blood pressure reduction among angiotensin II receptor blockers: A meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Int J Cardiol* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.086>

15. Schumacher H, Mancia G. The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with

hydrochlorothiazide: A retrospective analysis of 50 studies. *Blood Press Suppl* 2008; 1: 32–40.

16. Lacourcière Y, Tytus R, O'Keefe D et al. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan plus hydrochlorothiazide in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 763–770.

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

www.fnusa.cz

e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 29. 4. 2013

Otištěno s laskavým svolením autora, redakční rady a šéfredaktora časopisu Kardiologická revue. Publikováno v Kardiol rev 2013; 15(2): 107–110.

**Na www.vnitrnilekarstvi.cz
naleznete v záložce On-line publikace
ještě následující příspěvky:**

Z ODBORNÉ LITERATURY

Piřhová P, Perušičová J, Zámečník L.

Diabetes mellitus a reprodukční funkce. Praha: Maxdorf 2012.

Počet stran 117. ISBN 978-80-7345-312-1