

Současné postavení fixní kombinace telmisartanu s amlodipinem v léčbě esenciální arteriální hypertenze

Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. LF UK v Praze

Souhrn

Fixní kombinace jsou dnes významnou součástí farmakoterapie esenciální arteriální hypertenze. Potlačení aktivity systému RAAS (inhibitory ACE nebo sartany) společně s inhibítor BKK působí aditivní snížení krevního tlaku a je současně provázeno příznivým bezpečnostním profilem. Molekuly telmisartan i amlodipin se v rámci svých skupin vyznačují velmi příznivými farmakologickými vlastnostmi, které se promítají do výsledků klinických studií, ve kterých byly podávány ve formě kombinace.

Klíčová slova: amlodipin – blokátory kalciových kanálů – fixní kombinace – hypertenze – sartany – telmisartan

Current position of a fixed combination telmisartan with amlodipine in treatment of essential arterial hypertension

Summary

Nowadays, fixed drug combinations are very important part of pharmacotherapy in essential arterial hypertension. The ameliorated activity of RAAS system (ACE inhibitors or sartans) along with calcium-ion channel inhibitor results in additive decrease of blood pressure with concomitant beneficial safety profile. Both telmisartan and amlodipine possess very favorable pharmacological properties, what is reflected in results of performed clinical trials, in which they were used as combinations.

Key words: amlodipine – calcium channel blockers – fixed combination – hypertension – sartans – telmisartan

Úvod

Využití nejrůznějších fixních kombinací je dnes v léčbě esenciální arteriální hypertenze běžnou praxí. Důvody k tomu jsou všeobecně známé. Primárně se jedná o dosažení adice/synergie terapeutického účinku dvou či více léčivých látek s odlišným mechanismem účinku, přičemž je k dosažení stanoveného terapeutického cíle postačující využití nižších dávek jednotlivých komponent. S uvedeným úzce souvisí i následně nižší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků a lepší snášenlivost léčivého přípravku. Třetím pozitivem využití kombinace je pravděpodobnost lepší adherence k léčbě vzhledem k redukci počtu denně užívaných léků. Jestliže platí přímá úměra mezi adherencí a dosažením cílové hodnoty krevního tlaku, lze usuzovat i na snížení nákladů na léčbu, a to jak přímých (užívání menšího počtu léků, resp. nižších dávek účinných látek), tak i nepřímých (lepší kompenzace znamená nižší pravděpodobnost nebo alespoň oddálení výskytu komplikací hypertenze a s tím asociovaná pracovní neschopnost, sociálně-zdravotní náklady

a tak podobně). Fixní kombinace tedy oproti monoterapii nabízí rychlejší a spolehlivější odezvu u většího počtu nemocných, přičemž lze usuzovat na větší přínos u nemocných s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

Objektivně je třeba přiznat i možné nevýhody. K těm patří zejména komplikovanější titrace velikosti dávek dílčích komponent nebo obtíže plynoucí z rozpoznání původu zaznamenaného nežádoucího účinku ve vztahu ke konkrétní látce. Nelze-li rozpoznat kauzalitu k jedné z látek, bývá nutné vysadit celou kombinaci najednou.

V souladu s platnými doporučeními pro léčbu esenciální arteriální hypertenze je kombinační léčba vhodná mimo jiné též při zahajování farmakoterapeutické léčby v případě hodnot systolického TK (STK) převyšujících 160 mm Hg a/nebo diastolického TK (DTK) nad 100 mm Hg anebo v případě, jsou-li cílové hodnoty TK blízké hodnotám 130/80 mm Hg.

Kombinace látek potlačujících aktivitu systému RAAS (inhibitory ACE a sartany) společně s dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů se dnes řadí ke kli-

nicky nejpoužívanějším. Důvodem je prokázaná účinnost a současně příznivý bezpečnostní profil. Při volbě sartanů lze navíc očekávat i dosažení nejvyšší úrovně compliance oproti ostatním antihypertenzivům první linie [1]. Všechny 3 uvedené lékové skupiny jsou mimoto řazeny mezi antihypertenziva 1. linie. Překonáno je dnes již dřívější doporučení týkající se nasazování sartanů až jako antihypertenziva při intoleranci, nedostatečné účinnosti nebo kontraindikaci nasazení inhibitoru ACE. Sartany jsou srovnatelně účinné jako inhibitory ACE ve snižování krevního tlaku, redukci proteinurie a zabránění progresu renálních onemocnění. Zároveň příznivě ovlivňují morbiditu a mortalitu pacientů po infarktu myokardu a se srdečním selháním [2,3]. V zásadě je tak jejich užívání v souladu s českými (ČSH) i evropskými (ESC/ESH) doporučeními [2].

Telmisartan a amlodipin – vhodní kandidáti do kombinace

Rovnocenné postavení sartanů a inhibitorů ACE v léčbě esenciální arteriální hypertenze vychází z prokázané non-inferiority sartanů a z jejich prokázaného příznivého vlivu na mortalitu. V kontextu telmisartanu byla ona noninferiorita prokázána ve studii ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial; s počtem účastníků $n = 25\,620$), v rámci které byla porovnávána účinnost ramiprilu (10 mg/den), telmisartanu (80 mg/den) a jejich vzájemné kombinace u osob s vaskulárním onemocněním nebo u diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Výskyt primárně sledovaného ukazatele (tj. úmrtí z kardiovaskulární příčiny, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody či hospitalizace pro srdeční selhání) byl v obou skupinách prakticky srovnatelný – u 1 412 nemocných léčených ramiprilem (16,5 %) a u 1 423 osob užívajících telmisartan (16,7 %). Z pohledu bezpečnosti byl zřejmý vyšší výskyt kašle u ramiprilu (4,2 % vs 1,1 %) a vyšší byl též výskyt angioedému (0,3 % vs 0,1 %) a projevů hypotenze (2,6 % vs 1,7 %). Podávání kombinace nejenom, že nepřineslo očekávaný benefit v podobě dalšího poklesu krevního tlaku, ale bohužel bylo navíc provázeno i horším bezpečnostním profilem [4].

Další významnou studií je studie TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease; s počtem účastníků $n = 5\,926$) sledující účinnost telmisartanu 80 mg/den u osob s kardiovaskulárním rizikem nebo u diabetiků s orgánovým selháváním a současně špatně tolerujících léčbu inhibitorem ACE. Při mediánu sledování 56 měsíců se bohužel nepodařilo prokázat příznivý vliv na primární kompozitní ukazatel (KV mortalita, IM, CMP či hospitalizace pro srdeční selhání). Zaznamenán byl však signifikantní přínos v sekundárně sledovaném ukazateli, jenž na rozdíl od primárního neobsahoval hospitalizaci pro srdeční selhání (13,0 % vs 14,8 %; hazard ratio: 0,87; $p = 0,05$ před adjustací) [4,5].

Podobně i amlodipin disponuje řadou důkazů podporujících jeho terapeutickou účinnost – dobře známé výsledky studií ASCOT, ALLHAT, PREVENT, CAMELOT, CAFE

aj. Telmisartan i amlodipin snižují hodnotu krevního tlaku prakticky srovnatelnou měrou – pokles o 13,1/7,1 mm Hg po podávání telmisartanu a 14,0/7,1 mm Hg po podávání amlodipinu v rámci 12týdenní dvojité zaslepené studie s nemocnými s mírnou až středně závažnou hypertenzí [6]. Amlodipin je dnes nejpoužívanějším zástupcem své skupiny, za což vděčí především svým příznivým farmakokinetickým vlastnostem – dlouhý biologický poločas (35–50 hodin) a pozvolné dosahování maximálních plazmatických koncentrací (6–12 hodin). Zatímco dlouhý biologický poločas předurčuje minimální diurnální fluktuační krevního tlaku, pozvolný nárůst plazmatické koncentrace představuje nižší riziko rozvoje reflexivní tachykardie typické pro většinu ostatních zástupců této lékové skupiny. Dlouhý biologický poločas je vlastní též telmisartanu (24 hod), přičemž současně vykazuje i nejvyšší vazebnou afinitu k angiotenzinovým AT₁ receptorům [7]. Připisována je mu též selektivní aktivace peroxisomových PPAR γ receptorů, které jsou ostatně i cílovou strukturou pro hypolipidemicky působící fibráty [8].

Klinické zkušenosti s kombinací telmisartan plus amlodipin

Fixní kombinace telmisartanu s amlodipinem je v České republice indikována k léčbě esenciální hypertenze u dospělých nemocných, a sice jako přídatná léčba (tj. u osob nedostatečně reagujících na léčbu amlodipinem 10 mg) nebo jako substituční léčba (tj. u osob již léčených oběma látkami ve formě jednosložkových léčivých přípravků). Obecně se jedná o kombinaci s nejširším možným využitím – kombinace sartan + blokátor kalciových kanálů je vhodná u hypertoniků s vysokým kardiovaskulárním rizikem, zejména pak ve spojení s manifestní aterosklerózou, nefropatií, metabolickým syndromem a onemocněním diabetes mellitus. Naopak kontraindikací pro nasazení této kombinace je vedle známé precitlivělosti na kteroukoliv z látek či látky chemicky příbuzné gravidita (2. a 3. trimestr), obstrukce žlučových a závažná porucha funkce jater, šok (včetně kardiogenního šoku), obstrukce výtokové části levé komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Tato kombinace nesmí být rovněž současně užívána s přípravky obsahujícími aliskiren u diabetiků nebo u osob se zhoršenou činností ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²).

O přínosu fixní kombinace telmisartanu s amlodipinem mimo jiné referuje 8týdenní multicentrická randomizovaná a dvojité zaslepená mezinárodní studie TEAMSTA-5 ($n = 1\,097$) porovnávající účinnost fixní kombinace obou látek v poměru 40 mg nebo 80 mg a 5 mg (T40/A5 nebo T80/A5) oproti monoterapii amlodipinem 5 mg či 10 mg u osob s hodnotami DTK nad 90 mm Hg. Obě fixní kombinace oproti amlodipinu 5 mg signifikantně ($p < 0,000\,1$) snižovaly systolický i diastolický TK (– 7,4 mm Hg/– 3,6 mm Hg; – 8,8 mm Hg/– 4,9 mm Hg). Obdobný rozdíl byl rovněž patrný ve srovnání s dvojnásobnou dávkou amlodipinu, ovšem za cenu vyššího výskytu periferních otoků ve skupině monoterapie – 27,2 % vs 4,3 %

(všechny osoby léčené kombinací) [9]. Studie **TEAMSTA-10** prokázala příznivý dopad nasazení fixní kombinace telmisartanu s amlodipinem u nemocných nedostatečně reagujících na podávání amlodipinu v denní dávce 10 mg [10]. Z následného follow-up obou studií vyplývá nejenom dlouhodobě setrvalý příznivý vliv této kombinační léčby na pokles krevního tlaku, ale rovněž i vysoká compliance ze strany nemocných pohybujících se okolo hodnoty 98,4 % [11].

Účinnost této fixní kombinace byla dále hodnocena v 8týdenní randomizované dvojité zaslepené studii (**TEAMSTA Severe HTN study**) s 858 nemocnými s těžkou hypertenzí (STK/DTK $\geq$ 180/95 mm Hg). Na jejím konci nemocní léčení kombinací vykazovali signifikantně výraznější pokles tlaku vsedě oproti oběma jejím komponentám podávaným samostatně, přičemž rozdíl byl patrný již na konci 1. týdne od zahájení – graf [12].

Ve prospěch uvedené fixní kombinace vyznívají i výsledky studie **TEAMSTA-Diabetes** (n = 706), ve které byli nemocní randomizováni jednak ke kombinaci T80/A10 (n = 352), jednak k monoterapii amlodipinem 10 mg (n = 354). Signifikantní rozdíl v poklesu krevního tlaku ve prospěch kombinace byl zaznamenán již na konci 2. týdne a vysoce signifikantní (p < 0,000 1) přetrvával po celou dobu 8týdenního sledování. Na konci studie činil pokles hodnoty STK 29,0 mm Hg ve větvi s kombinační léčbou vs 22,9 mm Hg ve větvi s monoterapií amlodipinem. Cílové hodnoty TK (< 140/90 mm Hg) v této době bylo dosaženo u vyššího procenta nemocných léčebných kombinací, a sice u 71,4 % vs 53,8 % [13].

Porovnáním výsledků obou posledně zmíněných studií je zřejmý vyšší pokles TK u většího počtu rizikových nemocných, a to ve vztahu k přítomnosti diabetu, přítomné obezitě či metabolickému syndromu. Vysvětlením pro uvedené může být kromě jiného i výše uvedená interakce s peroxisomovými receptory. Z pohledu diabetu je významný přínos této léčby na pokles mikroalbuminurie. Ze studie Fogari et al 2007 sice vyplývá příznivý vliv obou látek, nicméně eskalace denní dávky amlodipinu nad 5 mg již nebyla provázána dalším při-

nosem, naproti tomu eskalace dávek telmisartanu ze 40 mg až na 160 mg/den byla v horizontu 52týdenního sledování provázána úměrným poklesem mikroalbuminurie [14].

Závěr

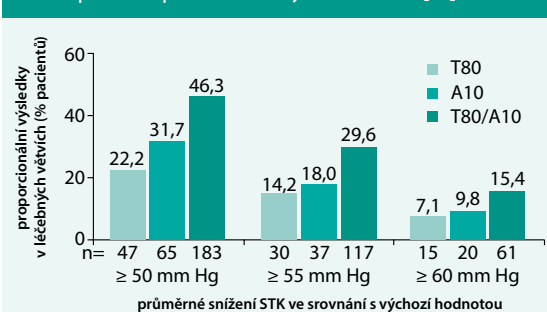
Fixní kombinace jsou dnes bohatě využívány prakticky napříč všemi medicínskými obory využívajícími farmakoterapii. Důvodem je především snaha o dosažení vyšší účinnosti a bezpečnosti, přičemž vedlejším produktem je i vyšší compliance ze strany nemocných. Kombinace sartanu s dihydropyridinovým blokátorem kalciových kanálů má aditivní antihypertenzní účinek navíc provázený i nižším výskytem nežádoucích účinků typických pro dihydropyridiny – perimaleolárních otoků. Telmisartan i amlodipin jsou stabilně užívanými účinnými látkami s příznivými farmakologickými vlastnostmi, které jsou základním předpokladem pro jejich využití nejenom v monoterapii, ale i v kombinaci. Vhodnost volby uvedené fixní kombinace nejnověji dokládá studie s 96 mírnými až středně těžkými hypertonyky randomizovanými k léčbě telmisartanem (80 mg/den), amlodipinem (10 mg/den) anebo jejich fixní kombinací v polovičních dávkách (40mg/5 mg/den). S odstupem 2 měsíců byl zaznamenán signifikantní pokles systolického i diastolického TK ve všech skupinách. Kombinace však byla signifikantně účinnější při poklesu STK oproti telmisartanu a při poklesu DTK oproti amlodipinu. Kombinační léčba se vyznačovala i příznivým bezpečnostním profilem, včetně nízkého výskytu perimaleolárních otoků ve srovnání s monoterapií amlodipinem [15].

Literatura

- Corrao G, Zambon A, Parodi A et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26(4): 819–824.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. [Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology]. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014; 23(1): 3–16.
- Burnier M, Vuignier Y, Wuerzner G. State-of-the-art treatment of hypertension: established and new drugs. *Eur Heart J* 2014; 35(9): 557–562.
- Verdecchia P, Gentile G, Angelini F et al. Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2012; 6(2): 81–91.
- 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(10): 1098–1107.
- Lacourciere Y, Lenis J, Orchard R et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press Monit* 1998; 3(5): 295–302.
- 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(1): 41–46.
- Goyal SN, Bharti S, Bhatia J et al. Telmisartan, a dual ARB/partial PPAR-gamma agonist, protects myocardium from ischaemic reperfusion injury in experimental diabetes. *Diabetes Obes. Metab* 2011; 13(6): 533–541.
- Neldam S, Lang M, Jones R. [TEAMSTA-5 Investigators]. Telmisartan and amlodipine single-pill combinations vs amlodipine monotherapy

Graf. Pokles TK zaznamenaný ve studii TEAMSTA Severe HTN.

Upraveno podle Neutel JM et al 2012 [12]



A10 – amlodipin v dávce 10 mg **T80** – telmisartan v dávce 80 mg **T80/A10** – fixní kombinace telmisartanu v dávce 80 mg s amlodipinem v dávce 10 mg

for superior blood pressure lowering and improved tolerability in patients with uncontrolled hypertension: results of the TEAMSTA-5 study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(7): 459–466.

10. Neldam S, Edwards C, Jones R. [TEAMSTA-10 Investigators]. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(11): 2145–2153.

11. Neldam S, Edwards C, Lang M et al. [TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Investigators]. Long-Term Tolerability and Efficacy of Single-Pill Combinations of Telmisartan 40–80 mg Plus Amlodipine 5 or 10 mg in Patients Whose Blood Pressure Was Not Initially Controlled by Amlodipine 5–10 mg: Open-Label, Long-Term Follow-Ups of the TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Studies. *Curr Ther Res Clin Exp* 2012; 73(1–2): 65–84.

12. Neutel JM, Mancia G, Black HR et al. [TEAMSTA Severe HTN Study Investigators]. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14(4): 206–215.

13. Sharma AM, Bakris G, Neutel JM et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine versus amlodipine monotherapy in diabetic

hypertensive patients: an 8-week randomized, parallel-group, double-blind trial. *Clin Ther* 2012; 34(3): 537–551.

14. Fogari R, Derosa G, Zoppi A et al. Effect of telmisartan-amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patients with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 2007; 20(4): 417–422.

15. Goyal J, Khan ZY, Upadhyaya P et al. Comparative study of high dose mono-therapy of amlodipine or telmisartan, and their low dose combination in mild to moderate hypertension. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(6): HC08-HC11. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.7860/JCDR/2014/9352.4500>>.

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

✉ slivaj@seznam.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK v Praze

www.lf3.cuni.cz

Doručeno do redakce 10. 7. 2016

Přijato po recenzi 17. 8. 2016

6. KONGRES

ČESKÉ ODBORNÉ SPOLEČNOSTI KLINICKÉ FARMACIE ČLS JEP

FARMAKOTERAPIE GERIATRICKÉHO PACIENTA

7. – 8. říjen 2016

Ústřední vojenská nemocnice Praha

Odborná témata kongresu

- Geriatrický pacient na interním oddělení
- Geriatrický pacient v onkologii
- Geriatrický pacient v intenzivní péči
- Geriatrický pacient na chirurgii
- Geriatrický pacient a psychofarmaka



t: +420 221 979 351, +420 731 496 060, e: amca@amca.cz, www.amca.cz

www.coskf.cz

