



Fixní kombinace telmisartan/amlopidin v léčbě hypertenze

Jiří Widimský jr.

Úvod

Kombinace dvou antihypertenzních látek v jedné lékové formě (fixní kombinace) je vhodnou léčebnou strategií již při zahajování léčby hypertenze [1]. Nedostatečná compliance/adherence k dlouhodobé, mnohdy celoživotní antihypertenzní léčbě je totiž velmi častou příčinou nedostatečně kontrolované hypertenze. K nízké compliance nemocných s hypertenzí přispívá navíc i asymptomatický průběh hypertenze, a tedy nedostatečná motivace u většiny nemocných. Mnoho nemocných v současné době musí užívat velké množství léků kvůli asociaci s dalšími rizikovými faktory, jako jsou dyslipidemie, diabetes mellitus, obezita a metabolický syndrom apod.

Nedávná analýza rovněž potvrdila, že používání fixních kombinací ve srovnání s volnými kombinacemi vede u arteriální hypertenze i ke zlepšení adherence a perzistence léčby.

Kombinace blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II telmisartanu a blokátoru kalciových kanálů amlodipinu je novou a perspektivní fixní kombinací u arteriální hypertenze [2]. Díky rozdílným mechanismům působení obou látek má tato kombinace výrazný aditivní antihypertenzní účinek, který je navíc umocňován dlouhým biologickým poločasem amlodipinu i telmisartanu.

Klinická účinnost

U hypertenzních pacientů může zvýšení dávky amlodipinu (v monoterapii) z 5 na 10 mg zlepšit kontrolu hypertenze, ale současně také zhoršit toleranci, resp. zvýšit incidenci nežádoucích účinků.

Studie TEAMSTA-5 srovnávala antihypertenzní účinnost fixní kombinace telmisartan (40–80 mg)/amlopidin 5 mg s monoterapií amlodipinem v dávce 5–10 mg [3]. Do studie byli zařazeni nemocní, u nichž monoterapie amlodipinem v dávce 5 mg nevedla k adekvátní kontrole krevního tlaku (TK). Přidání telmisartanu v dávce 40–80 mg vedlo k lepší kontrole hypertenze a nižšímu výskytu nežádoucích účinků (otoků dolních končetin) [3].

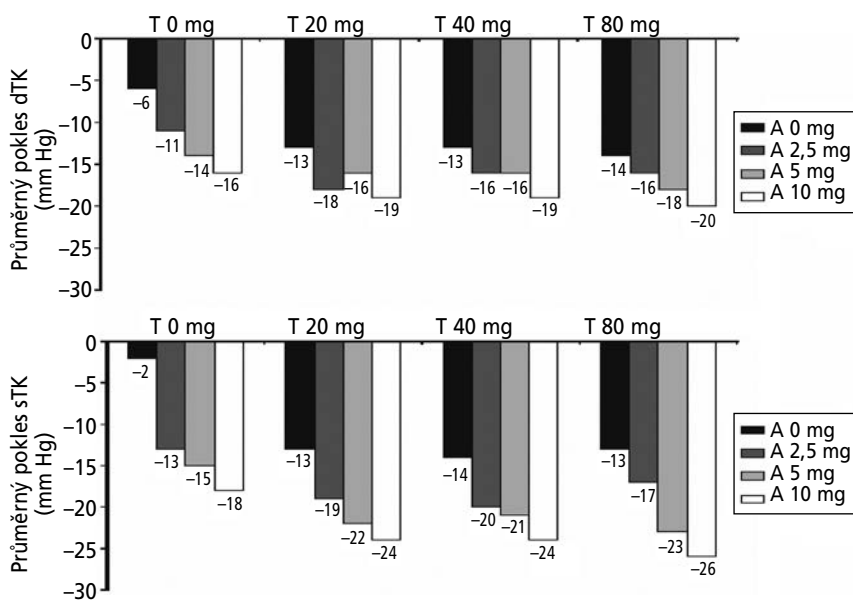
Velmi podobný protokol měla studie TEAMSTA-10, která zkoumala účinnost fixní kombinace telmisartan

80 mg/amlopidin 10 mg u pacientů nedostatečně reagujících na amlodipin 10 mg [4]. Uvedená kombinace zlepšila antihypertenzní účinnost ve srovnání s maximální dávkou amlodipinu (10 mg) v monoterapii. Incidence nežádoucích účinků (otoky) byla díky přítomnosti telmisartanu nízká.

V další studii Littlejohna a spol. bylo 1 461 nemocných s hypertenzí 1.–2. stupně randomizováno k léčbě různými dávkami telmisartanu (0–80 mg), amlodipinu (0–10 mg) a jejich kombinace. Snížení TK bylo významnější u kombinace obou látek oproti monoterapiím a nejvíce (normalizace TK u 77 % pacientů) byl krevní tlak ovlivněn kombinací maximálních dávek (telmisartan 80 mg/amlopidin 10 mg) [5]. Výsledky této studie jsou sumarizovány na obr. 1.

Studie s využitím 24hodinového monitorování TK prokázala, že kombinace telmisartan/amlopidin vede ve srovnání s placebem a odpovídajícími monoterapiemi k významnějšímu snížení 24hodinového TK (obr. 2) [6,7]. Kombinace maximálních dávek telmisartanu a amlodipinu vedla ke snížení průměrného 24hodinového TK o 22/15 mm Hg. Kontrola 24hodinového systolického TK (definována jako TK < 130 mm Hg) byla dosažena u 87 % pacientů a kontrola 24hodinového diastolického TK (snížení < 80 mm Hg) u 98 % osob.

V posthoc analýze Littlejohn a spol. zkoumali účinnost kombinace telmisartan/amlopidin u 232 diabetiků s hypertenzí [8]. Snížení klinického systolického i diastolického TK



Obr. 1 – Antihypertenzní účinek kombinace telmisartan/amlopidin v různých dávkách [5]
A – amlodipin, dTK – diastolický krevní tlak, sTK – systolický krevní tlak, T – telmisartan.

bylo významnější při léčbě kombinací ve srovnání s odpovídajícími monoterapiemi. Nejvýraznější snížení TK bylo dosaženo u nejvyšších dávek (telmisartan 80 mg/amlopidin 10 mg) a činilo $-29/-20$ mm Hg. Přidání telmisartanu v jakékoliv dávce k maximální dávce amlopidinu (10 mg) snížilo výskyt periferních otoků z 22 % na 11 %.

Kombinace telmisartan/amlopidin se ukázala jako účinná i u obézních pacientů s hypertenzí. Telmisartan 80 mg/amlopidin 10 mg snížil TK o 25/20 mm Hg a adekvátní kontrola TK byla dosažena u 82/87 % obézních hypertoniků [9].

Telmisartan/amlopidin byl účinný i ve studii u hypertoniků se vstupním systolickým TK > 160 mm Hg [10]. Nejvyšší dávky kombinace (telmisartan 80 mg/amlopidin 10 mg) vedly k normalizaci TK u více než 70 % pacientů.

Tolerance

Telmisartan byl zkoušen v klinických studiích u více než 50 000 pacientů. Procento nežádoucích účinků bylo nízké a srovnatelné s placebem [11]. Telmisartan byl velmi dobře tolerován i ve studii ONTARGET, která prokázala srovnatelný klinický účinek telmisartanu a inhibitoru ACE ramiprilu u hypertoniků s vyšším kardiovaskulárním rizikem [12]. Podávání telmisartanu ve srovnání s kontrolními osobami či pacienty léčenými jinými antihypertenzivy nevede ke zvýšení rizika vzniku nádorů.

U amlopidinu je nejčastějším nežádoucím účinkem tvorba periferních otoků. Doplnění léčby amlopidinem o telmisartan vedlo dle dostupných dat ke snížení rizika tohoto nežádoucího účinku [3,4,6].

Sledování bezpečnostního profilu prokázalo, že incidence nežádoucích účinků u kombinace telmisartan/amlopidin je srovnatelná s odpovídajícími monoterapiemi. Rovněž adherence a perzistence k léčbě je dle klinických údajů vysoká (92, resp. 98 %) [2].

Indikace

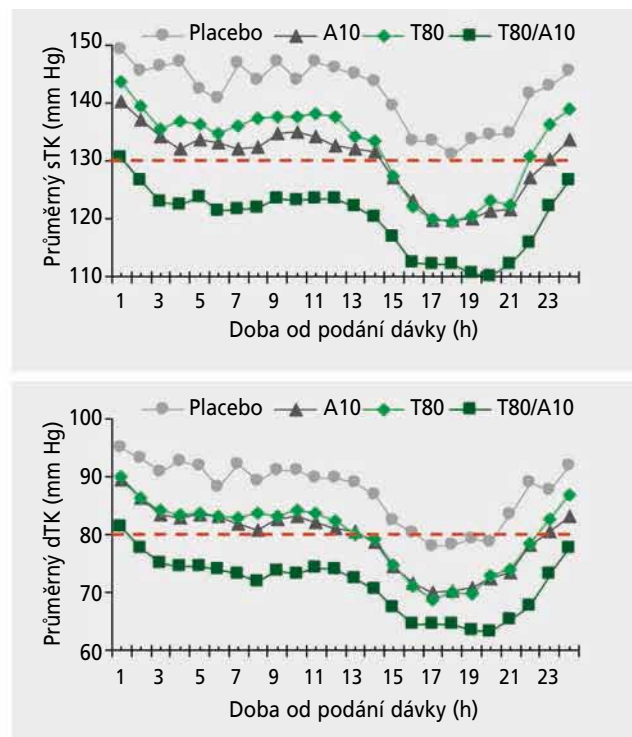
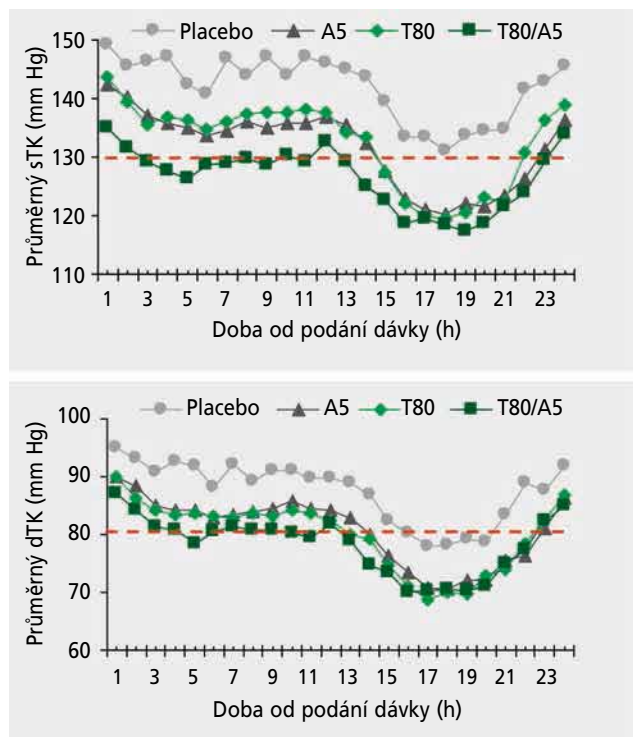
Dle SPC je fixní kombinace telmisartan/amlopidin (TWYNSTA) indikována u dospělých nemocných s arteriální hypertenzí.

Přídavná léčba: přípravek TWYNSTA je indikován u hypertoniků, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován amlopidinem.

Substituční léčba: Dospělí nemocní, kteří užívají telmisartan a amlopidin ve formě jednosložkových přípravků, mohou užívat tablety přípravku TWYNSTA, který obsahuje stejnou dávku jednotlivých složek.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku TWYNSTA denně. Nejnižší dávka je 40 mg/5 mg. Maximální doporu-



Kritéria AHA: Doporučený cílový 24hodinový tlak $< 130/80$ mm Hg

Obr. 2 – Srovnání 24hodinové účinnosti kombinace telmisartan/amlopidin s placebem a jednotlivými monoterapiemi [6,7]



čená dávka je jedna tableta přípravku TWYNSTA 80 mg/10 mg denně. Přípravek TWYNSTA je určen k dlouhodobé léčbě.

Lze jej užívat s jídlem nebo bez jídla. Doporučuje se užívat přípravek TWYNSTA spolu s dostatečným množstvím tekutiny.

Závěry

Kombinace blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II telmisartanu a blokátoru kalciových kanálů amlodipinu je novou a perspektivní fixní kombinací u arteriální hypertenze s potenciálně vysokým přínosem pro klinickou praxi. Používání fixní kombinace je v souladu s předhodnocením doporučení ESH pro léčbu hypertenze z roku 2009. Díky rozdílným mechanismům působení obou látek má tato kombinace výrazný aditivní a synergický antihypertenzní účinek, který je navíc umocňován dlouhým biologickým poločasem amlodipinu i telmisartanu. Použití fixní kombinace telmisartan/amlodipin v dávce jednou denně vede na rozdíl od monoterapie k výraznému poklesu krevního tlaku u mladších i starších osob, u pacientů s diabetes mellitus, obezitou, metabolickým syndromem či izolovanou systolickou hypertenzí. Přítomnost telmisartanu snižuje riziko amlodipinem indukované tvorby periferních otoků. Je rovněž důležité, že rozsáhlé randomizované studie přinášejí dostatek důkazů o příznivém vlivu telmisartanu i amlodipinu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u širokého spektra pacientů s hypertenzí.

*Prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.,
Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální
hypertenze, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta
Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha,
e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz*

Literatura

- [1] Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–58.
- [2] Ahrens K, Bramlage P. Importance of a fixed combination of telmisartan and amlodipine for the treatment of hypertension. *Drugs Today (Barc.)* 2010;46:339–50.
- [3] Neldam S, Lang M. Fixed dose combination therapy with telmisartan and amlodipine 5 mg in nonresponders to amlodipine 5 mg. *J Clin Hypertens* 2009;11 (Suppl s1):114(P279).
- [4] Neldam S, Edwards C, Jones R. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipin 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. *Curr Med Res and Opinion* 2011;11:2145–53.
- [5] Littlejohn TW, Majul CR, Olvera R, et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2009;11:207–13.
- [6] White WB, Majul CR, Oigman W, et al. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1-2 hypertension. *Blood Press Monit* 2010;15:205–12.
- [7] Littlejohn TW III, et al. Combination therapies of telmisartan and amlodipine are effective at lowering 24-hour BP: Findings of an ABPM substudy in hypertensive patients. *J Hypertens* 2008;26(suppl 1):S494.
- [8] Littlejohn TW, Majul CR, Oigman W, et al. Telmisartan in combination with amlodipin provides an effective treatment option for patients with diabetes: sub-analysis from a factorial design study: Presented at 24th Annual Scientific Meeting of American Society of Hypertension. San Francisco, CA, USA, 6–9 May 2009.
- [9] Littlejohn TW, Majul CR, Oigman W, et al. Efficacy of telmisartan in combination with amlodipin in obese hypertensive patients: sub-analysis from a factorial design study. Presented at 24th Annual Scientific Meeting of American Society of Hypertension. San Francisco, CA, USA, 6–9 May 2009.
- [10] Littlejohn TW, Majul CR, Oigman W, et al. Combination of telmisartan with amlodipine provides an effective treatment option for patients with elevated systolic hypertension: sub-analysis from a factorial design study. Presented at 24th Annual Scientific Meeting of American Society of Hypertension. San Francisco, CA, USA, 6–9 May 2009.
- [11] Faruqui AA. Evaluation of safety and efficacy of telmisartan-amlodipin combination in treating hypertension. *J Indian Med Assoc* 2008;106:612–4.
- [12] The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.