

Výhody fixní kombinace telmisartan/amlodipin v léčbě hypertenze

Jiří Widimský jr.

SOUHRN

Kombinace blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II telmisartanu a blokátoru kalciových kanálů amlodipinu je perspektivní fixní kombinací u arteriální hypertenze. Díky rozdílným mechanismům působení obou látek má tato kombinace výrazný aditivní antihypertenzní účinek, který je navíc umocňován dlouhým biologickým poločasem amlodipinu i telmisartanu. Použití fixní kombinace telmisartan/amlodipin v dávce 1x denně vede k rychlému a výraznému poklesu krevního tlaku u mladších i starších hypertoniků i u nemocných s mírnou, středně těžkou či těžkou hypertenzí. Tato fixní kombinace je prokazatelně účinná rovněž u hypertenzních diabetiků a pacientů s obezitou. Přítomnost telmisartanu snižuje riziko amlodipinem indukované tvorby periferních otoků. Tolerance fixní kombinace telmisartan/amlodipin je obecně velmi dobrá. Rovněž je důležité, že telmisartan i amlodipin mají z rozsáhlých randomizovaných studií dostatek evidence o příznivém ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality.

Klíčová slova:

Amlodipin
Fixní kombinace
Hypertenze
Telmisartan

Úvod

Kombinace dvou antihypertenzních látek v jedné lékové formě (fixní kombinace) je vhodnou léčebnou strategií již při zahajování léčby hypertenze [1,2]. 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 je dyslipidemie, diabetes mellitus, obezita, metabolický syndrom apod. Další výhodou fixních kombinací je rychlejší dosažení cílových hodnot TK, což může příznivě ovlivnit adherenci k léčbě i KV riziko.

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 (název fixní kombinace TWYNSTA) je perspektivní fixní kombinací u arteriální hypertenze [3]. Díky rozdílným mechanismům působení obou látek má tato kombinace výrazný aditivní antihypertenzní účinek, který je navíc umocňován dlouhým biologickým poločasem amlodipinu i telmisartanu.

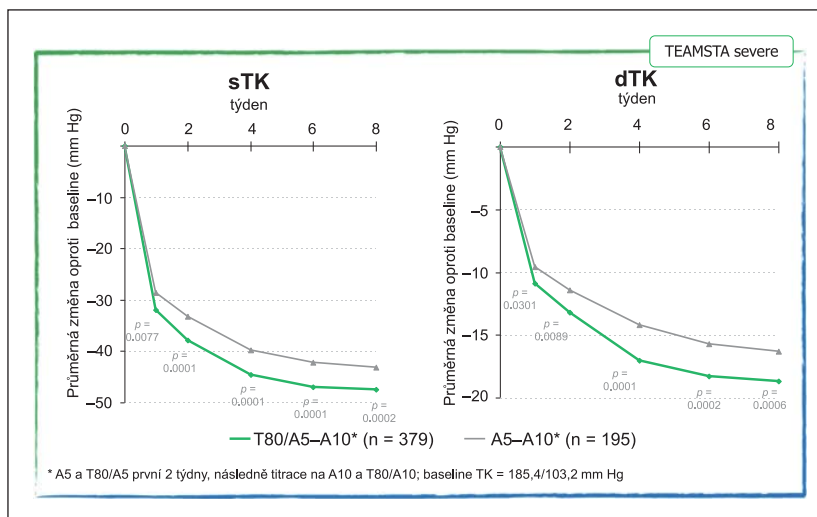
Klinická účinnost

U hypertenzních pacientů může zvýšení dávky amlodipinu (v monoterapii) z 5

na 10 mg zlepšit kontrolu hypertenze, ale současně také zhoršit toleranci, respektive zvýšit incidenci nežádoucích účinků.

Studie TEAMSTA-5 srovnávala antihypertenzní účinnost fixní kombinace telmisartan (40–80 mg)/amlodipin 5 mg s monoterapií amlodipinem v dávce 5–10 mg [4]. 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) [4].

Velmi podobný protokol měla studie TEAMSTA-10, která zkoumala účinnost fixní kombinace telmisartan 80 mg/amlodipin 10 mg u pacientů nedostatečně reagujících na amlodipin 10 mg [5]. Uvedená kombinace zlepšila antihypertenzní účinnost ve srovnání s maximální dávkou



Obr. 1 – Antihypertenzní účinek fixní kombinace telmisartan/amlodipin u pacientů s těžkou hypertenzí [6].

A – amlodipin; dTK – diastolický krevní tlak; sTK – systolický krevní tlak; T – telmisartan.



amlodipinu (10 mg) v monoterapii. Incidence nežádoucích účinků (otoky) byla díky přítomnosti telmisartanu nízká.

Ve studii TEAMSTA Severe HTN [6] byla podávána fixní kombinace telmisartan/amlodipin 858 nemocným s těžkou hypertenzí po dobu 8 týdnů. Na konci sledovaného období došlo k významnému poklesu TK o 48/19 mm Hg. Antihypertenzní účinnost fixní kombinace byla v této studii významně vyšší ve srovnání s monoterapií telmisartanem či amlodipinem ($p = 0,0002$) [6]. Klinicky významná byla i rychlost snížení TK v této studii patrná již po jednom týdnu podávání (obr. 1).

V další studii Littlejohna a spol. bylo 1461 nemocných s hypertenzí 1.–2. stupně randomizováno na různé dávky 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/amlodipin 10 mg) [7].

Studie s využitím 24hodinového monitorování TK prokázala, že kombinace telmisartan/amlodipin vede ve srovnání s placebem a odpovídajícími monoterapiemi k významnějšímu snížení 24hodinového TK [8]. Kombinace maximálních dávek telmisartanu a amlodipinu vedla ke snížení průměrného 24hodinového TK o 22/15 mm Hg. Kontrola 24hodinového systolického TK (definovaná jako TK < 130 mm Hg) byla dosažena u 87 % pacientů a kontrola 24hodinového diastolického TK (snížení < 80 mm Hg) u 98 % osob [8].

Dosažení cílových hodnot TK (TK kolem 130/80 mm Hg) u vysoce rizikových nemocných, jako jsou diabetici či osoby s metabolickým syndromem ve shodě se současnými guidelines ČSH [2], je důležité, neboť může vést k poklesu celkového KV rizika, zejména CMP.

V post-hoc analýze Littlejohna a spol. zkoumali účinnost kombinace telmisartan/amlodipin u 232 diabetiků s hypertenzí [9]. Snížení klinického systolického i diastolického TK bylo významnější při léčbě kombinací ve srovnání s odpovídajícími monoterapiemi. Nejvýraznější snížení TK bylo dosaženo u nejvyšších dávek (T 80 mg/A 10 mg) a či-

nilo –29/–20 mm Hg. Přidání telmisartanu v jakékoliv dávce k maximální dávce amlodipinu (10 mg) snížilo výskyt periferních otoků z 22 % na 11 %. K podobným závěrům dospěla i 8týdenní studie antihypertenzního účinku fixní kombinace telmisartan/amlodipin u hypertenzních diabetiků [10]. V této randomizované, dvojitě zaslepené studii byl srovnáván antihypertenzní účinek fixní kombinace se samotným amlodipinem. Po 8týdenní terapii vedlo podávání telmisartanu/amlodipinu k významnému ovlivnění TK diabetiků (–29/–23 mm Hg, $p = 0,0001$). Normalizace TK bylo dosaženo u 71 % nemocných oproti 54 % u monoterapie amlodipinem [10] (obr. 2).

Kombinace telmisartan/amlodipin se ukázala být účinnou i u obézních pacientů s hypertenzí. Telmisartan 80 mg/amlodipin 10 mg snížil TK o 25/20 mm Hg a adekvátní kontrola TK byla dosažena u 82/87 % obézních hypertenzních [11].

Telmisartan/amlodipin byl účinný i ve studii u hypertenzních se vstupním systolickým TK > 160 mm Hg [12]. Nejvyšší dávky kombinace (T 80 mg/A 10 mg) vedly k normalizaci TK u více než 70 % pacientů.

Tolerance

Je prokázáno, že podávání sartanů vede ve srovnání s dalšími třídami antihypertenziv k nejnižšímu výskytu nežádoucích účinků, a tedy k velmi dobré dlouhodobé compliance k léčbě. Telmisartan byl zkoušen v klinických studiích u více než 50 000 pacientů. Procento nežádoucích účinků bylo nízké a srovnatelné s placebem [13]. Telmisartan byl velmi dobře tolerován i ve studii ONTARGET, která prokázala srovnatelný klinický účinek telmisartanu a inhibitoru ACE ramiprilu u hypertenzních s vyšším kardiovaskulárním rizikem [14]. Podávání telmisartanu ve srovnání s kontrolními osobami či pacienty léčenými jinými antihypertenzivy nevede ke zvýšení rizika vzniku nádorů.

U amlodipinu je nejčastějším nežádoucím účinkem tvorba periferních otoků. Doplnění léčby amlodipinem o telmisartan vedlo dle celé řady dat ke snížení rizika tohoto nežádoucího účinku [3,4,7].

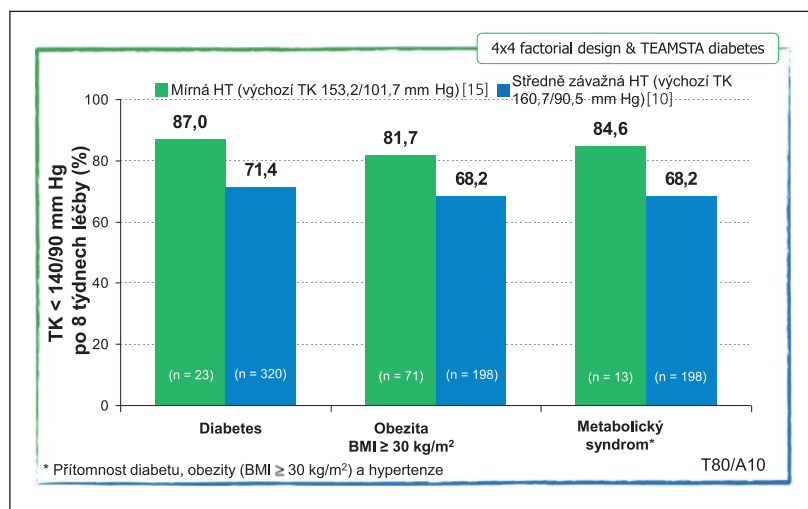
Sledování bezpečnostního profilu prokázalo, že incidence nežádoucích účinků u kombinace telmisartan/amlodipin je srovnatelná s odpovídajícími monoterapiemi. Rovněž adherence a perzistence k léčbě je dle klinických údajů vysoká (92, respektive 98 %) [3].

Indikace

Vhodnou indikací fixní kombinace telmisartan/amlodipin (TWYNSTA) dle SPC tvoří dospělí nemocní s arteriální hypertenzí.

Přídavná léčba: Přípravek TWYNSTA je indikován u hypertenzních, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován amlodipinem.

Substituční léčba: Dospělí nemocní, kteří užívají telmisartan a amlodipin ve formě jednosložkových přípravků, mohou ke zvýšení pohodlí a dodržování léčby užívat tablety



Obr. 2 – Dosažení cílových hodnot TK u hypertenzních s diabetes mellitus 2. typu, obezitou nebo metabolickým syndromem po 8 týdnech léčby kombinací telmisartan/amlodipin 80/10 [10,15].

A – amlodipin; HT – hypertenze; T – telmisartan; TK – krevní tlak.

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

Přípravek TWYNSTA lze 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 perspektivní fixní kombinací u arteriální hypertenze s potenciálně vysokým přínosem pro klinickou praxi. Častější používání fixní kombinace je v souladu s Přehodnocením doporučení ESH z roku 2009 pro léčbu hypertenze i s novými guidelines České společnosti pro hypertenzi. 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 1× 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. Fixní kombinaci TWYNSTA je tak vhodné zvážit nejen u středně těžké a těžké hypertenze, ale i v případě nižších cílových hodnot TK (diabetes, obezita, metabolický syndrom, renální dysfunkce apod.). Přítomnost telmisartanu snižuje riziko amlodipinem indukované tvorby periferních otoků. Je rovněž důležité, že telmisartan i amlodipin mají z rozsáhlých randomizovaných studií dostatek evidence o příznivém ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality u širokého spektra pacientů s hypertenzí. V případě přítomnosti izolované systolické hypertenze starších nemocných s tendencí k tvorbě periferních otoků je vhodné zvážit namísto telmisartanu/amlodipinu fixní kombinaci telmisartan/hydrochlorothiazid.

*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: jwidifl1.cuni.cz*

Literatura

- [1] G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document, *Journal of Hypertension* 27 (2009) 2121–2158.
- [2] J. Filipovský, J. Widimský Jr, J. Ceral, et al., Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze, verze 2012: Doporučení České společnosti pro hypertenzi, *Vnitřní lékařství* 58 (10) (2012) 785–801.
- [3] K. Ahrens, P. Bramlage, Importance of a fixed combination of telmisartan and amlodipine for the treatment of hypertension, *Drugs Today (Barc.)* 46 (2010) 339–350.
- [4] S. Neldam, M. Lang, Fixed dose combination therapy with telmisartan and amlodipine 5 mg in nonresponders to amlodipine 5 mg, *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 11 (Suppl s1) (2009) 114 (P279).
- [5] S. Neldam, C. Edwards, R. Jones, TEAMSTA-10 Investigators, Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipin 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study, *Current Medical Research and Opinion* 27 (11) (2011) 1–9.
- [6] J.M. Neutel, G. Mancia, H.R. Black, et al., Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA Severe HTN Study, *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 14 (4) (2012) 206–215.
- [7] T.W. Littlejohn, C.R. Majul, R. Olvera, et al., Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients, *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 11 (2009) 207–213.
- [8] W.B. White, C.R. Majul, W. Oigman, et al., Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1-2 hypertension, *Blood Pressure Monitoring* 15 (4) (2010) 205–212.
- [9] T.W. Littlejohn, C.R. Majul, W. Oigman, 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 American Society of Hypertension. San Francisco, CA, USA, 6–9 May 2009.
- [10] A.M. Sharma, G. Bakris, J.M. Neutel, et al., Single-pill combination of telmisartan/amlodipine versus amlodipine monotherapy in diabetic hypertensive patients: an 8-week randomized, parallel-group, double-blind trial, *Clinical Therapeutics* 34 (3) (2012) 537–551.
- [11] T.W. Littlejohn, C.R. Majul, W. Oigman, 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 American Society of Hypertension. San Francisco, CA, USA, 6–9 May 2009.
- [12] T.W. Littlejohn, C.R. Majul, W. Oigman, 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 American Society of Hypertension. San Francisco, CA, USA, 6–9 May 2009.
- [13] A.A. Faruqi, Evaluation of safety and efficacy of telmisartan-amlodipin combination in treating hypertension, *Journal of the Indian Medical Association* 106 (2008) 612–614.
- [14] The ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events, *The New England Journal of Medicine* 358 (2008) 1547–1559.
- [15] R.M. Guthrie, B. Dahlöf, K.A. Jamerson, et al. Efficacy and tolerability of telmisartan plus amlodipine in added-risk hypertensive patients, *Current Medical Research and Opinion* 2011 Sep 12. [Epub ahead of print]