

# Fixní kombinace telmisartan/indapamid: klinické zkušenosti

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

## Souhrn

Použití fixních kombinací je moderním trendem v léčbě KV chorob díky příznivému ovlivnění compliance ve srovnání s volnými kombinacemi. Text stručně představuje novou fixní kombinaci telmisartan/indapamid, která je od ledna dostupná v ČR pod názvem YLPIO®.

Obě komponenty této fixní kombinace mají velké množství příznivých klinických dat, která jsou v textu stručně sumarizována.

**Klíčová slova:** hypertenze, terapie, fixní kombinace, telmisartan/indapamid

## Úvod

Arteriální hypertenze představuje nejčastější kardiovaskulární onemocnění a současně významný rizikový faktor aterosklerózy. Díky koexistenci řady rizikových faktorů s nutností jejich intervence u osob s hypertenzí a častějšímu výskytu středně těžké a těžké formy hypertenze s nutností kombinační léčby je podávání velkého počtu léků nezbytností. Je všeobecně známo a prokázáno, že se zvyšujícím se počtem léků klesá compliance k terapii s následnými potenciálně závažnými klinickými komplikacemi. Nedostatečná compliance k farmakologické léčbě je jednou z nejvýznamnějších příčin nedostatečné kontroly vysokého krevního tlaku (1, 2).

Fixní kombinace představují v současné době moderní trend směřující ke zlepšení compliance, adherence a perzistence k doporučené dlouhodobé farmakologické léčbě nejen hypertenze, ale i dalších chorob jako je dyslipidemie či diabetes mellitus 2. typu.

Podle metaanalýz zlepšuje použití fixních kombinací u hypertenze oproti volným kombinacím adherenci k léčbě o 21 % (3). Autoři stejné metaanalýzy dospěli současně k závěrům, že použití fixních kombinací oproti volným kombinacím zvyšuje dlouhodobou perzistenci užívání farmakologické léčby o plných 54 % (3).

## Fixní kombinace dvou antihypertenziv

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií, obvykle v nízké dávce, nebo kombinací dvou léků v nízké dávce či fixní kombinací (4). Ve většině případů dosahujeme normalizace TK jen kombinací dvou i více antihypertenziv. Kombinační léčbu dvěma antihypertenzivy v nižších dávkách anebo fixní kombinací upřednostňujeme při zahajování farmakologické léčby pokud iničiální hodnoty TK jsou  $\geq 160$  a/nebo  $\geq 100$  mm Hg a více anebo pokud jsou cílové hodnoty TK kolem 130/80 mm Hg. Podle současných guidelines jsou při použití kombinací (fixních) dvou látek doporučovány zejména RAS blokátory (ACE-inhibitory či AT<sub>1</sub>-blo-

kátory) s blokátory kalciových kanálů (BKK), nebo RAS blokátory s diuretiky. V následujících řádcích se stručně zaměříme na klinické zkušenosti s novou fixní kombinací telmisartan/indapamid (YLPIO®).

## Fixní kombinace telmisartan/indapamid

Jedná se o kombinaci AT<sub>1</sub>-blokátoru telmisartanu a diuretika indapamidu, kde obě složky mají silný antihypertenzní účinek. Jde o novou fixní kombinaci, a proto nemáme ještě k dispozici žádná klinická data. Farmakologický profil této kombinace je uveden v jiné části tohoto čísla časopisu *Hypertenze & KV prevence*. V následujících řádcích stručně sumarizujeme hlavní studie s oběma komponentami.

## Telmisartan

Telmisartan má ze všech AT<sub>1</sub> blokátorů nejvíce klinických dat a proto se v následujících řádcích soustředíme jen na hlavní studie. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci všech hlavních tříd antihypertenziv (5). Antihypertenzní účinek 80 mg telmisartanu je srovnatelný s amlodipinem a významně vyšší oproti ramiprilu (6). 24hod. monitorování krevního tlaku prokázalo díky delšímu trvání účinku významnější antihypertenzní účinky telmisartanu (40–80 mg) oproti valsartanu (80–160 mg) v posledních 6 hod. (7). V klinických studiích přímo srovnávajících dvě antihypertenziva byl výskyt suchého kašle významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin.

Výsledky klinické studie ONTARGET jsou dostatečně známy (8), a proto se zmíním o této studii jen stručně. Studie KV prevence (cca 50 % hyperteniků) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulární výsledky u 25 620 pacientů ve věku 55 let nebo starších s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus

2. typu s prokázaným orgánovým postižením. Pacienti byli náhodně zařazeni do jedné ze 3 následujících léčebných skupin: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) a následně sledování po dobu průměrně 4,5 roku. Pokud jde o primární kombinovaný cílový parametr účinnosti klinické studie – snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních srdečních infarktů, nefatálních cévních mozkových příhod nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání, telmisartan ukázal podobný účinek jako ramipril. Výskyt primárního cílového parametru u skupiny užívající telmisartan (16,7 %) a ramipril (16,5 %) byl podobný. Celková mortalita byla obdobná (8). Klinická studie TRANSCEND randomizovala pacienty netolerující ACE inhibitory, jinak byla vstupní kritéria stejná jako ve studii ONTARGET. Pacienti užívali telmisartan 80 mg (n = 2954) nebo placebo (n = 2972), obojí nad rámec standardní péče (9). Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání) (9). Kombinace telmisartanu s ramiprilem nepřinesla další prospěch ve srovnání se samotným ramiprilem nebo samotným telmisartanem. Monoterapie telmisartanem vede rovněž k významné regresi hypertrofie LKS s následným zlepšením diastolického plnění (10). Zajímavé jsou i výsledky italské randomizované studie, ve které byl srovnáván účinek telmisartanu, ramiprilu a amlodipinu na rekurenci fibrilace síní u osob s hypertenzí a metabolickým syndromem (11). Podávání telmisartanu vedlo v průběhu jednorozhodného sledování oproti ramiprilu i amlodipinu k významnému snížení rizika recidiv fibrilace síní (11).

## Indapamid

Indapamid je déle působícím thiazidovým analogem, kterému (spolu s chlortalidonem) dáváme přednost díky většímu antihypertenznímu účinku a vlivu na snížení KV rizika ve srovnání s hydrochlorothiazidem (12).

Existuje meta-analytický přístup, který porovnal antihypertenzní účinnost indapamidu, HCTZ, amlodipinu, lercainidu, atenololu, enalaprilu, ramiprilu, candesartanu a valsartanu u 9094 pacientů sledovaných vesměs krátkodobě v 72 studiích (13). Z této analýzy vyplývá, že indapamid z uvedených antihypertenziv nejvíce snižoval systolický tlak.

Ve studii X-CELLENT (14) byl porovnáván účinek indapamidu SR 1,5 mg, candesartanu 8 mg, amlodipinu 5 mg s placebem na systolický a diastolický TK. Hypertonici byli sledováni po dobu 12 týdnů. Všechna tři antihypertenziva snížila ve srovnání s placebem významně TK. Ve skupině s izolovanou systolickou hypertenzí (n = 388), věkem nad 60 let, byl účinek indapamidu na systolický tlak větší než na tlak diastolický, který zůstal v normě, tj. pulzní tlak se proti placebo významně snížil, na rozdíl od candesartanu. Při terapii indapamidem byla zjištěna hypokalémie pouze v 3,6 %, nebyly zaznamenány změny v metabolismu glukózy a lipidů. Ze studie vyplynulo, že předností indapamidu je diference ve snížení systolického tlaku a proto je vhodný u izolované systolické hypertenze starších osob. Další předností indapamidu je skutečnost, že postrádá prodiabetogenní účinek. To bylo patrné i v prospektivní studii ADVANCE u diabetiků (v kombinaci s ACEI) (15).

Indapamid má také doklady o cerebroprotektivě v kombinaci s ACE-inhibitorem (16).

Indapamid (v kombinaci s ACE-inhibitorem perindoprilem) se rovněž osvědčil v léčbě velmi starých osob (nad 80 let) ve studii HYVET (17).

Indapamid je možné podávat i u hypertoniců s různým stupněm renální dysfunkce (CKD-I-IV) (18).

## Závěr

Nová fixní kombinace telmisartan/indapamid má významný 24hod. antihypertenzní účinek při dávkování 1x denně. Pro obě komponenty této kombinace máme velké množství pozitivních klinických dat. Výhodný je i příznivý metabolický účinek u osob s diabetes mellitus.

Vhodné indikace jsou sumarizovány v *Tabulce 1*.

<b>Tabulka 1:</b> Vhodné indikace fixní kombinace telmisartan/indapamid
Hypertenze všech stupňů
Hypertenze starších osob
Hypertenze a hypertrofie LKS
Hypertenze a diabetes mellitus
Hypertenze a metabolický syndrom
Hypertenze a po CMP
Hypertenze a intolerance ACEI
Hypertenze u srdečního selhání se zachovalou EF
<i>Fixní kombinace telmisartan /indapamid díky svému příznivému klinickému profilu může přispět ke zlepšení kontroly hypertenze a jejích komorbidit v ČR.</i>

## LITERATURA

- Ceral J, Habrdová V, Voříšek V, Bima M, Pelouch R, Solaf M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res.* 2011;34(1):87-90.
- Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, Rosa J, Šomlóová Z, Indra T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens.* 2013;31(12):2455-61.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010 Feb;55(2):399-407.
- J. Widimský, Filipovsky J, Ceral J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze-verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a kardiovaskulární prevalence, supplementum*, 2018, 1-19.
- Battershill A.J., et al. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2006; 66(1): 51–83. Erratum in: *Drugs* 2006; 66(15): 1987.

6. L.Poirier et al: A comparison of the efficacy and duration of action of telmisartan, amlodipine and ramipril in patients with confirmed ambulatory hypertension *Blood Press.monit.*2004 Oct;9(5):231-6.
7. Yves Lacourcière , Jean-Marie Krzesinski, William B White, Giora Davidai, Helmut Schumacher: Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press. Monit.* 2004 Aug;9(4):203-10.
8. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine.* 2008;358(15): 1547-59.
9. S Yusuf, K Teo, C Anderson, J Pogue, L Dyal, Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008, Sep 27;372(9644):1174-83.
10. A V Mattioli<sup>1</sup>, M Zennaro, S Bonatti, L Bonetti, G Mattioli. Regression of left ventricular hypertrophy and improvement of diastolic function in hypertensive patients treated with telmisartan. *Int.J.Cardiol.* 2004 Dec;97(3):383-8.
11. Roberto Fogari , Amedeo Mugellini, Annalisa Zoppi, Paola Preti, Maurizio Destro, Pierangelo Lazzari, Giuseppe Derosa. Effect of telmisartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and severity in hypertensive patients with metabolic syndrome and recurrent symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012 Mar;17(1):34-43.
12. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension.* 2015;65(5):1041-6.
13. Baguet J-P, Robitail S, Boyer L et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 5: 131-140.
14. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT study. *Am J Hypertens* 2006 ; 19 : 113-121.
15. Patel A, Group AC, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829-40.
16. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet.* 2001;358(9287):1033-41.
17. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine.* 2008;358(18): 1887-98.
18. S R Acchiardo, V A Skoutakis Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am.Heart J* 1983 Jul;106(1 Pt 2):237-44.