

Fixní kombinace telmisartan/indapamid: pohled farmakologa

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK Praha

Souhrn

Fixní kombinace léčiv hraje stále významnější roli v kontrole zejména rizikových faktorů aterosklerotických onemocnění, nejen v léčbě hypertenze, ale i dyslipidemie či diabetu. Nově zavedená fixní kombinace telmisartanu v dávce 80 mg a indapamidu v dávce 2,5 mg (YLPIO® 80/2,5 mg) je další významnou inovací v léčbě hypertenze. Hlavní předností spojení dvou nejvýhodnějších léků ve své skupině je velmi spolehlivý efekt po dobu celého dávkového intervalu 24 hodin. Dokonce, při vynechání jedné dávky, významný efekt přetrvává i další den. Jak telmisartan, tak indapamid mají nejen výhodné farmakologické vlastnosti, ale mají i nejvíce dokladů o klinickém efektu. Jejich tolerance a bezpečnost je jasně doložena. Jedna z předností, při vzájemné kombinaci, je absence negativního metabolického působení. Dostává se nám tak účinnější i bezpečnější fixní kombinace než dosud dostupná kombinace sartanů s hydrochlorothiazidem.

Klíčová slova: telmisartan, indapamid, fixní kombinace, arteriální hypertenze, farmakokinetika, farmakodynamika, účinnost, bezpečnost

Počátkem tohoto roku byla zavedena nová fixní kombinace telmisartanu a indapamidu (YLPIO® 80/2,5 mg, PRO.MED.CS). Je namístě shrnout farmakologické vlastnosti tohoto nového antihypertenziva.

Pro úspěšnou fixní kombinaci je třeba splnit několik podmínek. Prvou je porovnatelná délka působení umožňující podávat obě složky ve stejném dávkovacím schématu. Při eliminačním poločasu telmisartanu kolem 24 hodin a indapamidu kolem 18 hodin je tato podmínka splněna. Druhou je aditivní účinek, či ještě lépe potenciace efektu. Z této stránky je opět stav příznivý, telmisartan významně potencuje antihypertenzní účinek indapamidu tím že ruší dopad aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron navozený diuretikem. Z pohledu výskytu nežádoucích účinků přináší kombinace obou léčiv ještě příznivější efekt, telmisartan zcela eliminuje negativní metabolický efekt diuretik distálního tubulu, tedy i indapamidu. Poslední podmínkou pro úspěšné zavedení fixní kombinace je obliba a důvěra v obě složky léčiva. I z tohoto pohledu je kombinace výhodná, telmisartan je právem nejoblíbenějším blokátorem AT₁ receptoru a indapamid si v posledních letech rovněž získal respekt mezi diuretiky. Poslední vlastností, která „prodává“, je výstižný název kombinace. Nicméně i název YLPIO® se, díky absenci jiných stejných kombinací, jistě prosadí.

Farmakodynamické vlastnosti

Telmisartan

Mechanismus účinku telmisartanu je dán selektivní blokádou systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) na úrovni receptoru pro angiotensin II, subtypu 1 (AT₁-R). Klinický význam paralelní aktivace receptorů AT₂ a AT₄ či aktivace peroxisomálních receptorů gama (PPAR_γ),

nukleárních receptorů zprostředkujících obecnou reakci vedoucí k ukládání glycidů a lipidů, není zřejmý a je převážně na úrovni spekulace.

Pro antihypertenzní účinek je dominantní vazodilatace na úrovni rezistenčních arteriol (daný sníženou aktivací receptoru AT₁), natriuretický a diuretický efekt provázený retencí kalia (kombinací přímého účinku na blokádou receptorů AT₁ v distálních partiích nefronu a sníženou aktivací těchto receptorů v kůře nadledvin s inhibicí uvolňování aldosteronu). Paralelní nefroprotektivní účinek všech blokátorů receptoru AT₁ (sartanů) je dán specifickou dilatací vas efferens v glomerulu, snížením filtračního tlaku, mírným poklesem glomerulární filtrace a významným snížením proteinurie. Metabolický účinek, tj. zlepšení utilizace glukózy je zřejmě komplexní, podílí se jak aktivace glukózového transportéru GLUT4, facilitujícího vstup glukózy do buněk zejména kosterního svalstva, tak retence kalia účastnící se na sekreci inzulínu. Specificky u telmisartanu se může podílet i aktivace PPAR_γ, tedy efekt obdobný inzulínovým senzibilizátorům, např. pioglitazonu. Každé dílčí působení pak má klinický korelát: pokles krevního tlaku, snížení retence tekutin, nefroprotektce (snížení proteinurie a zpomalení progresu zejm. diabetické nefropatie) či pozitivní ovlivnění metabolismu glycidů, konkrétně se snížením incidence diabetu 2. typu a snížením glykemie u diabetiků (1).

Indapamid

Indapamid je diuretikum distálního tubulu sulfonamido-vého typu. Blokuje funkci renálního tubulárního transportéru SLC12A3 (*Solute carrier family 12 member 3*) neboli Na/Cl ko-transportéru, mediátoru reabsorpce sodíku a chloridů v distálním tubulu. Negativně je ovlivněna reabsorpce draslíku a hořčíku s rizikem deplece kalia a magnesia (včetně klinických projevů, zejm. adynamie a poruch

srdečního rytmu). Jeho antihypertenzní účinek vyplývá z natriuretického a diuretického účinku (snížení objemu cirkulující tekutiny). Nižší obsah natria ve svalových buňkách rezistenčních arteriol vede k relaxaci (snížení periferní rezistence). Paralelně je popsán přímý vazodilatační efekt indapamidu v experimentu na izolovaných tepnách (2). Pokles koncentrace natria, osmotického tlaku i volumu stimuluje výdej reninu v juxtaglomerulárním aparátu a aktivuje RAAS. Zvýšená aktivace receptorů AT_1 v řadě tkání snižuje vlastní antihypertenzní efekt a v kosterním svalstvu redukuje nabídku transportéru GLUT4 a tím i utilizaci glukózy (klinickým korelátem je snížená odpověď k inzulinu).

Kombinace telmisartanu s indapamidem, resp. řečeno obecněji kombinace blokady RAAS s diuretikem distálního tubulu, je výhodná. Zcela je eliminován efekt diuretika na aktivaci RAAS, objeví se plná antihypertenzní odpověď, je zamezeno negativnímu metabolickému efektu, resp. obnoví se inzulinová odpověď. V neposlední řadě kalium-retenční efekt sartanu výrazně sníží riziko deplece kalia navozené diuretikem, resp. diuretikum sníží riziko hyperkalemie hrozící při případné kombinaci sartanu s blokátorem mineralokortikoidních receptorů (3). Shrňme-li, pak z farmakodynamického pohledu se fixní kombinace telmisartanu s indapamidem jeví jako velmi vhodná (Tabulka 1).

Farmakokinetické vlastnosti a lékové interakce

Telmisartan

Po perorální aplikaci je telmisartan dobře absorbován (biologická dostupnost se pohybuje mezi 40–60 %), dostupnost není ovlivněna potravou. Maximální koncentrace i maximální efekt nastupuje za 2–3 hodiny po podání. Eliminace ve formě mateřské substance biliární exkrecí. Poločas plazmatické eliminace se pohybuje mezi 20 až 30 hodinami s průměrem 24 hodin. Dlouhý eliminační poločas zajišťuje velmi dobrý T/P index, pohybující se kolem 80–90 %. Telmisartan není substrátem izoenzymů CYP ani transmembránových transportérů, včetně P-gp (3).

Z pohledu lékových interakcí je významné, že telmisartan je středně silným inhibitorem eliminačního transportéru P-gp. Klinický význam má zvýšení vrcholové koncentrace digoxinu o 50 %, což je při úzkém terapeutickém okně již klinicky významné a je nutné upravit dávku dle zjištěné koncentrace digoxinu. Méně významná je inhibice oxidázy CYP 2C19 telmisartanem. Snížení bioaktivity klopogrelu

(inhibicí CYP 2C19) je částečně kompenzováno zvýšením jeho dostupnosti při inhibici P-gp (4). Vedle interakcí na farmakokinetickém podkladě je významná jen jedna na podkladě farmakodynamickém: kombinace s blokátory mineralokortikoidních receptorů (např. spironolaktonem) významně zvyšuje riziko hyperkalemie.

Indapamid

Biologická dostupnost indapamidu po perorálním podání je prakticky kompletní, není ovlivněna potravou či léky. Maximální koncentrace je obdobná, jako u telmisartanu, tj. 2–3 hodiny. Dominuje hepatální eliminace již neaktivního metabolitu, menší část je vyloučena renálně. Eliminační poločas se pohybuje mezi 14 až 30 hodinami (s průměrem 18 hodin), tedy je obdobný, jako u telmisartanu a umožňující podání v jedné denní dávce.

V biodegradaci hraje významnou úlohu izoenzym CYP 3A4, nicméně nejsou zprávy o riziku lékových interakcí na této úrovni. Indapamid neinhubuje funkci metabolických či transportních systémů, interakce na bázi farmakokinetiky tak nejsou známy. Z interakcí na bázi farmakodynamických vlastností je významné navození deplece kalia při kombinaci s diuretiky Henleho kličky, klinický dopad hypokalemie, konkrétně výskyt maligních arytmií, je významně větší při současném podávání antiarytmik, digoxinu či antipsychotik. Deplece magnesia, opět s rizikem arytmií, je výrazně častější při kombinaci s inhibitory protonové pumpy, které blokují transportér bivalentních kationtů.

Bezpečnost, tolerance a kontraindikace

Jak telmisartan, tak indapamid jsou dobře tolerovány. Obě léčiva mohou navodit alergickou reakci typu makulopapulózní vyrážky. Problémem může být i hypokalemie. I když telmisartan retinuje kalium, může převážit kaliuretický efekt indapaminu s výslednou deplecí draslíku provázenou adynamií, myalgiemi či poruchami srdečního rytmu. Kontroly koncentrace kalia jsou proto nutné. Riziko hypokalemie je srovnatelné s ostatními diuretiky distálního tubulu. Dalším nežádoucím účinkem, který je rovněž spojen s diuretickou složkou, je hyperurikemie. Zvyšuje se riziko dnové artritidy či urolithiasy. Není-li však vzestup enormní, pak u asymptomatického nemocného pouze urikemii sledujeme. Intervence ve smyslu aplikace inhibitorů xantin-oxidázy (např. alopurinolu) je ke zvážení pouze u osob s anamnézou dny či lithiasy.

Tabulka 1: Farmakodynamický efekt telmisartanu a indapamidu

Účinek telmisartanu
vazodilatace rezistenčních arteriol systémového řečiště (pokles periferní rezistence)
specifická dilatace vas efferens s poklesem intraglomerulárního tlaku (snížení filtračního tlaku, pokles proteinurie a zpomalení degenerativních procesů v nefronu)
natriuréza a diuréza (snížení retence tekutin a objemu cirkulující plazmy), retence kalia (zvýšenou reabsorpcí v dist. nefronu)
inhibice remodelace a fibrózní degenerace levé srdeční komory a tepenného řečiště
zlepšení utilizace glukózy (zejm. v kosterním svalstvu) aktivací glukózového transportéru GLUT4, potenciace efektu inzulinu
snížení sympatoadrenální aktivace
snížení výdeje aldosteronu s poklesem aktivace mineralokortikoidních receptorů
Účinek indapamidu
natriuréza, kaliuréza a diuréza
vazodilatace přímým (působením i snížením koncentrace natria ve svalovině cévní stěny)

Nutno zdůraznit, že telmisartan je kontraindikován v graviditě. Stejně jako ostatní léčiva inhibující RAAS, může vést k malformaci plodu. Riziko teratogenity se objevuje od 2. trimestru, kdy se vyvíjí urogenitální systém. U žen ve fertilním věku proto důrazně upozorňujeme na nutnost ukončit léčbu při případné graviditě, či není-li zajištěna dobrá spolupráce, raději se ACE-inhibitorům či sartanům vyhneme.

Srovnání s obdobně působícími fixními kombinacemi

V současné době je v ČR užívána řada fixních kombinací sartanu a diuretika. Nejčastější je kombinace telmisartanu s hydrochlorothiazidem, těch je nejméně 8 od různých výrobců. Další plejáda fixních kombinací zahrnuje valsartan, losartan, candesartan či olmesartan, opět v kombinaci s hydrochlorothiazidem. Předkládaná kombinace telmisartanu s indapamidem je však z pohledu farmakologického i klinického nejuvhodnější.

Telmisartan má ve skupině sartanů doložen jak nejdelší účinek, tak vysokou afinitou k receptoru AT₁. Efekt je zachován i na konci dávkového intervalu v nočních hodinách, rozdíl např. proti valsartanu byl významný (5). Jednorázové opomenutí dávky při léčbě telmisartanem nevedlo k oslabení efektu, ten byl zachován i následující den. Rovněž z pohledu doloženého efektu v jiných indikacích má telmisartan výjimečné postavení. To platí nejen pro léčbu hypertenze, ale i v sekundární prevenci aterosklerotických příhod u normotoniců. Z těchto důvodů je možno telmisartan pokládat za favorita ve skupině.

Jak je to s druhou složkou, s indapamidem? Jak bude doložováno v přehledu klinických předností této fixní kombinace, indapamid má ve skupině diuretik distálního tubulu (u nás též chlorthalidonu a hydrochlorothiazidu) pevné postavení. Proti hydrochlorothiazidu je předností zejména delší doba působení. Při vzájemném srovnání indapamidu s hydrochlorothiazidem (ve standardním dávkování 2,5 mg indapamidu versus 25–50 mg hydrochlorothiazidu) byl při monitorování TK dle Holtera pokles systolického TK v průměru o 5 mm Hg výraznější při léčbě indapamidem (6). Rozdíl byl nejvýraznější v kritických ranních hodinách, kdy u indapamidu byla doložena plná noční protekce vzestupu tlaku. Při výraznějším antihypertenzním efektu nebyla léčba indapamidem provázena vyšším výskytem nežádoucích účinků, neprohloubil se účinek na ztráty draslíku ani nepříznivý metabolický efekt na zhoršení tolerance glycidů či na

lipidogram. Proti chlorthalidonu i hydrochlorothiazidu je u indapamidu lépe doložen efekt na pokles vaskulárních příhod i mortality. Nejen v obecné populaci, ale též u seniorů. Jako významnou výhodu indapamidu je udávána absence negativního metabolického účinku. Jdeme-li však do hloubi problému, pak přesvědčivý průkaz absence diabetogenního vlivu je doložen pouze pro kombinaci indapamidu s léčivými blokujícími RAAS. V tomto případě, tj. při kombinaci se sartanem, je možno potvrdit, že metabolický efekt této fixní kombinace přítomen není.

Poslední předností je možnost užití indapamidu u nemocných v různých stupních renální insuficience, dokonce terminálního renálního selhání (7). Antihypertenzní účinek a snášenlivost i bezpečnost léčby byla zachována. Nedošlo ke kumulaci a výhodou byla i minimální dialyzovatelnost indapamidu, tedy zachování efektu i při hemodialyzační léčbě.

Jak dopadá srovnání dané fixní kombinace? Již léta je zavedena fixní kombinace indapamidu s ACE inhibitorem, perindopilem. Není jiná obdobná kombinace dokládající tak pozitivní efekt na snížení vaskulárních příhod či dokonce celkové mortality. Indapamid v kombinaci s léčivými blokujícími RAAS je možno preferovat. Samotná fixní kombinace indapamidu s telmisartanem je nová a studie dokládající zlepšení prognózy zatím chybějí. Nicméně, per analogiam, se jedná o fixní kombinaci velmi výhodnou. Stran dávkování je nutno uvést, že je k dispozici jedna síla s obsahem 80 mg telmisartanu a 2,5 mg indapamidu, díky dělitelné tabletě s půlicí rýhou je možno aplikovat i dávku nižší, tj. 40 mg telmisartanu a 1,24 mg indapamidu. Jiné síly se prakticky neužívají.

Shrme-li pak z pohledu jednotlivých složek, tak z pohledu fixní kombinace se nám dostává velmi výhodné léčivo ze skupiny antihypertenziv. To nejen z pohledu farmakologického, ale i z pohledu klinického. Jeho místo lze vidět zejména u hypertoniců netolerujících inhibitory ACE, kteří vyžadují dvojkombinaci. Výhodou je zejména spolehlivý účinek po dobu celého dávkového intervalu, přetrvávající efekt i při případném vynechání dávky a absence negativního metabolického účinku na glycidový či lipidový metabolismus. Bonusem je i zachování efektu a bezpečnosti kombinace při renální insuficienci, byť užití u renálního selhání není SPC doporučena. Můžeme tak konstatovat, že se k nám dostává jak účinnější, tak i bezpečnější fixní kombinace než dosud dostupná kombinace telmisartanu, resp. i ostatních sartanů s hydrochlorothiazidem.

LITERATURA

- Peng J, Zhao Y, Zhang H et al. Prevention of metabolic disorders with telmisartan and indapamide in a Chinese population with high-normal blood pressure. *Hypertension Research* (2015) 38, 123–131.
- Choi S, Whi HW, Lee MJ et al. Direct Vascular Actions of Indapamide in Aorta from Renal Hypertensive Rats, *Korean Journal of Nephrology* 2011; 30: 459–467.
- <https://go.drugbank.com/drugs/DB00966>.
- Weiss J, Sauer A, Divac N et al. Interaction of angiotensin receptor type 1 blockers with ATP-binding cassette transporters. *Biopharm Drug Dispos.* 2010 Mar;31(2-3):150–61. doi: 10.1002/bdd.699.
- White WB, Lacourciere Y, Davidai G, Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: Impact on the early morning period, *Am. J. Hypertension*, 17, 4, 2004, 347–353, <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.02.016>.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65:1041–1046. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021.
- Acchiardo SR, Skoutakis VA. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am Heart J.* 1983 Jul;106(1 Pt 2):237–44. doi: 10.1016/0002-8703(83)90123-0. PMID: 6346847.