

Kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů je optimální dvojkombinací léčby hypertenze

J. Widimský

Klinika kardiologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Jan Kautzner, CSc., FESC

Souhrn: Kombinace léků různých tříd antihypertenziv poskytuje aditivní antihypertenzivní účinek, a tím minimalizuje pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků závislých na dávce antihypertenziva. Kombinační léčba je indikována u těchto skupin hypertoniků: (a) u všech hypertoniků, u nichž systolický TK přesahuje cílové hodnoty systolického TK o > 20 mm Hg nebo diastolický TK přesahuje cílové hodnoty diastolického TK o > 10 mm Hg; (b) u nemocných s diabetes mellitus (protože cílové hodnoty jsou $< 130/80$ mm Hg); (c) u nemocných s poškozením cílových orgánů; (d) u nemocných s ledvinovým nebo kardiovaskulárním onemocněním (pacienti s ICHS, pacienti po cévní mozkové příhodě), (e) u nemocných s celkovým kardiovaskulárním rizikem podle SCORE $\geq 5\%$. Fixní kombinace mají výhodu v tom, že zvyšují compliance k léčbě snížením počtu tablet užívaných nemocnými. Fixní kombinace inhibitoru ACE perindoprilu a blokátoru kalciových kanálů amlodipinu se jeví optimální, jak to ukázaly výsledky studie ASCOT-PLA. Je třeba uvítat, že tato fixní kombinace se objeví na našem trhu. Fixní kombinace perindoprilu s amlodipinem bude indikována u hypertoniků s nekontrolovanou hypertenzí nebo kardiovaskulárními rizikovými faktory. Tato fixní kombinace bude rovněž optimální u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku diabetes mellitus, tj. u pacientů se zvýšenou glykemií nalačno, u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí a u pacientů s metabolickým syndromem. Pevně doufáme, že zlepší kontrolu hypertenze u našich hypertoniků a také zlepší kardioprotektivní a nefroprotektivní účinek léčby hypertenze.

Klíčová slova: kombinace antihypertenziv – fixní kombinace – perindopril – amlodipin – zlepšení kontroly hypertenze a prognózy

The combination of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker is an optimal combination for the treatment of hypertension

Summary: Combination of drugs from different classes of antihypertensives provides an additional antihypertensive effect thus minimising the probability of adverse effects related to the dose of antihypertensive. Combination therapy is indicated for the following groups of hypertensive patients: (a) all hypertensive patients whose systolic blood pressure exceeds the target systolic blood pressure value by > 20 mm Hg, or whose diastolic blood pressure exceeds the target diastolic blood pressure value by > 10 mm Hg; (b) in patients with diabetes mellitus (because the target values are $< 130/80$ mm Hg); (c) patients with target organ damage; (d) patients with a kidney or cardiovascular disease (patients with IHD, patients after a cerebrovascular accident); (e) patients with overall cardiovascular risk according the SCORE $\geq 5\%$. The advantage of fixed combinations resides in the fact that they increase compliance with treatment by reducing the number of pills taken by the patients. A fixed combination of the ACE inhibitor perindopril and the calcium channel blocker amlodipine proves optimal as has been shown by the results of the ASCOT-BPLA study. The launch of the above combination on this market should therefore be welcome. The fixed combination of perindopril and amlodipine will be indicated for hypertensive patients with uncontrolled hypertension or cardiovascular risk factors. This fixed combination will also be ideal for patients with a higher risk of diabetes mellitus, i.e. patients with a higher fasting glycaemia, in patients with impaired glucose tolerance and in patients with the metabolic syndrome. We strongly believe that it will improve the control of hypertension in our hypertensive patients, and improve the cardioprotective and nephroprotective effect of hypertension therapy.

Key words: combination of antihypertensives – fixed combination – perindopril – amlodipine – improvement of the control of hypertension and prognosis

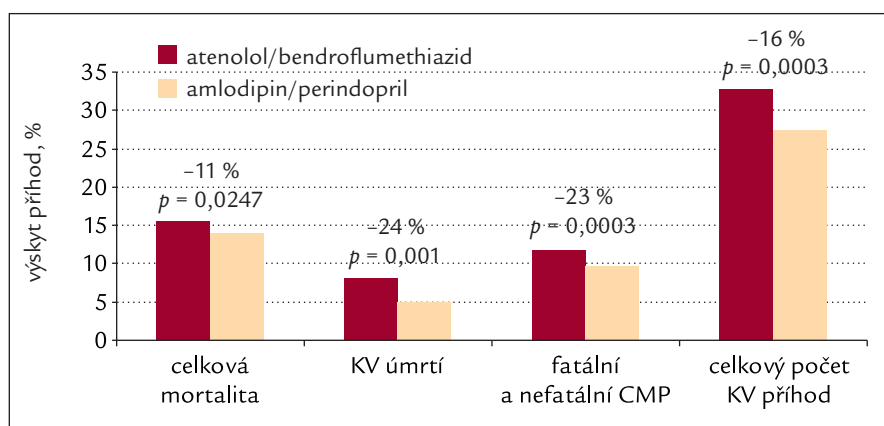
Úvod

Přestože antihypertenzivní léčba přináší velký prospěch nemocným, hypertenze zůstává většinou špatně léčena a populační studie prokázaly, že jen menšina hypertoniků má dobře kontrolovanou hypertenzi, tj. TK nižší než 140/90 mm Hg a u nemocných s diabetem TK nižší než 130/80 mm Hg (Evropská doporučení diagnostiky a léčby hypertenze) [1].

Cílových hodnot TK se dosahuje u praktických lékařů v ČR zatím jen u 18,4%

[2]. Pokud jsme analyzovali kontrolu hypertenze pouze u pacientů léčených antihypertenzivy, nebyla situace podstatně lepší. Účinné kontroly TK bylo dosaženo u 21,8% [2]. Tyto naše údaje lze dobře porovnat s údaji obdobné, i když podstatně větší studie v Německu – studie HYDRA [3], které se účastnilo 1 912 praktických lékařů. Účinná kontrola hypertenze byla ve studii HYDRA [3] zjištěna u 18,7% pacientů, což je až překvapivě shodné s našimi nálezy. Je tedy vidět, že úroveň léčby

hypertenze v ordinacích praktických lékařů je na stejné úrovni jako v Německu, ale tato úroveň je nedobrá a spíše alarmující. U pacientů s diabetes mellitus 2. typu, u nichž jsou cílové hodnoty TK nižší než 130/80 mm Hg, je situace ještě horší [4]. Plných 27% ischemických cévních mozkových příhod a 57% hemoragických cévních mozkových příhod, které nastaly u „léčených“ hypertoniků, padá na vrub nedostatečně účinné léčbě hypertenze [5].



Obr. 1. Výsledky studie ASCOT-BPLA [9].

Léčba amlodipinem/perindopriem vede k většímu poklesu relativního rizika celkové mortality, KV úmrtí, fatálních a nefatálních cévních mozkových příhod, jakož i celkového počtu KV příhod oproti léčbě atenololem/bendroflumethiazidem.

Nedávno přednesené výsledky studie Součka et al [6] však ukazují, že kontrola hypertenze je u internistů a kardiologů podstatně lepší.

Setrvávání na monoterapii i při nedosažení cílových hodnot TK představuje jeden z hlavních důvodů špatné kontroly hypertenze [7].

Výhody kombinační léčby

Nedosáhne-li normalizace krevního tlaku monoterapií obvyklé dávky léku, je vhodnější kombinovat lék s antihypertenzivem jiné třídy (nikoliv stejné třídy, jak se někdy mylně děje) nežli zvyšováním dávky monoterapie. Zvýšení dávky jednoho antihypertenziva totiž může vést častěji ke vzniku výraznějších nežádoucích účinků léku. U diuretika jsou to hypokalemie a hyperurikemie, u blokátorů kalciových kanálů bolesti hlavy, návaly krve do hlavy a otoky kolem kotníků.

Kombinace léků různých tříd antihypertenziv poskytuje aditivní antihypertenzivní účinek, a tím minimalizuje pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků závislých na dávce antihypertenziva.

Indikace kombinační léčby

Podle směrnic diagnostiky a léčby hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi (EHS) a Evropské kardiologické společnosti (ESC) 2007 [1] je kombinační léčba indikována u hypertoniků, jejichž systolický TK přesahuje cílové hodnoty systolického TK

o > 20 mm Hg nebo diastolický TK přesahuje cílové hodnoty diastolického TK o > 10 mm Hg.

Evropské [1], ale i české směrnice [8] léčby hypertenze dále zdůrazňují následující indikace kombinační léčby: nemocní, jejichž cílové hodnoty TK činí < 130/< 80 mm Hg, mezi které patří:

- nemocní s diabetes mellitus
- nemocní s metabolickým syndromem
- nemocní s poškozením cílových orgánů
- nemocní s kardiovaskulárním onemocněním (pacienti s ICHS, pacienti po cévní mozkové příhodě)
- nemocní s ledvinovým onemocněním
- pacienti, jejichž celkové kardiovaskulární riziko podle SCORE činí $\geq 5\%$

Které kombinace antihypertenziv jsou optimální?

Hlavním cílem studie ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [9] bylo získat více dat o účinnosti novějších léků: dlouze působícího dihydropyridinového blokátoru kalciových kanálů amlodipinu ± inhibitoru ACE perindoprilu oproti standardní léčbě beta-blokátorem atenololem ± thiazidovým diuretikem bendroflumethiazidem. Bendroflumethiazid je thiazidové diuretikum odpovídající hydrochlorothiazidu, hlavní rozdíl tkví v tom, že se používá v 10krát nižší dávce oproti hydrochlorothiazidu. Léčba byla zahájena amlodipinem

nebo atenololem a další léky – perindopril a bendroflumethiazid – byly přidány při nedostatečné kontrole TK.

Do studie bylo zahrnuto 19 257 hypertoniků ve věkové skupině 40–79 let, kteří měli současně 3 jiné kardiovaskulární faktory, ale neměli manifestní srdeční onemocnění. Cílem léčby byla normalizace TK, tj. TK < 140/90 mm Hg u hypertoniků bez diabetu, u diabetiků pak hodnoty TK < 130/80 mm Hg [9].

Na konci studie 78 % celého souboru studie ASCOT-BPLA bylo léčeno kombinační léčbou a jen 13 % pacientů v amlodipinové větvi studie bylo léčeno monoterapií. Studie ASCOT-BPLA [9] byla předčasně po mediánu 3,5 roku ukončena, protože skupina nemocných léčených kombinací amlodipinu ± perindoprilu vykazovala významně nižší celkovou mortalitu. Prům

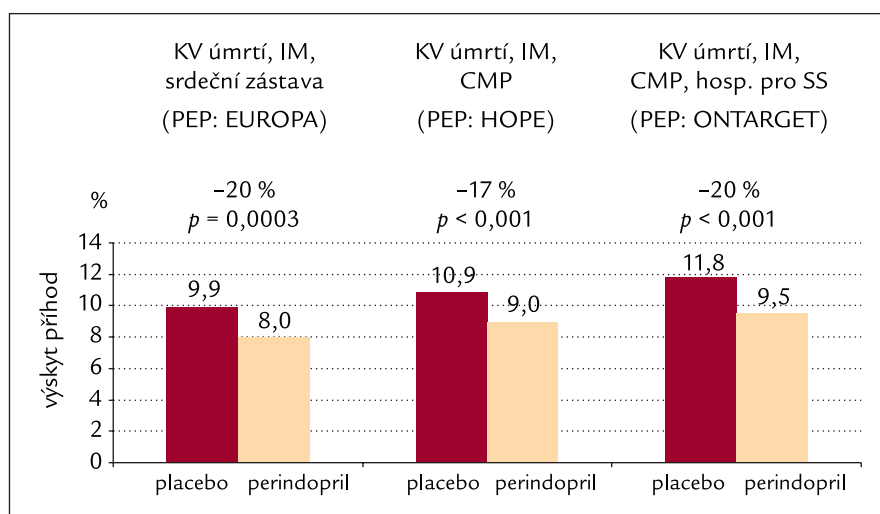
byla „podstudii“ ASCOT-BPLA a zahrnovala 2 073 pacientů. Studie CAFE [12] hodnotila nejen tlak v a. brachialis, ale také nepřímo centrální aortální tlak. Ten byl počítán z rychlosti tepové vlny měřené přístrojem Sphygmocor na a. radialis. Přestože léčba vedla k téměř identickému snížení TK na obou pažích (a. brachialis) v této studii, centrální aortální systolický tlak byl významně nižší o 4,3 mm Hg a centrální aortální pulzní tlak byl významně, o 3,0 mm Hg, nižší ve skupině léčené amlodipinem ± perindopilem ve studii CAFE [12]. Studie CAFE tak demonstruje, že různá antihypertenziva mohou sice obdobným způsobem snižovat tlak v a. brachialis, ale mohou mít různý účinek na centrální aortální tlak.

Regresní analýza pak ukázala, že po adjustaci na jiné variabilní veličiny byla v predikci prognózy významná pouze výše centrálního arteriálního tlaku. Větší snížení centrálního tlaku při léčbě amlodipinem ± perindopilem je patrně zapříčiněno podstatně větší vazodilatací způsobenou touto kombinací.

Jaká je interpretace zjištěných výsledků? Rozdílu v úrovni krevního tlaku mezi oběma skupinami lze připsat zhruba 4–8% snížení koronárních příhod a 11–14% snížení cévních mozkových příhod. Nelze tedy všechny příznivé výsledky léčby amlodipinem/perindopilem ve studii ASCOT-BPLA vysvětlit pouze snížením krevního tlaku [13].

Na tomto místě je třeba připomenout, že velká studie INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) [14] porovnávala léčbu kombinací verapamilu s trandolapilem, tedy také inhibitoru ACE (trandolaprilu) s blokátorem kalciových kanálů (verapamilu) s léčbou kombinací beta-blokátoru a diuretika (atenolol/hydrochlorothiazid). Na rozdíl od studie ASCOT-BPLA [9] nezjistila studie INVEST [14] žádné rozdíly mezi oběma způsoby léčby hypertenze. To ukazuje, že výsledky studie ASCOT nelze přisuzovat vlivu třídy léků [15]. Existují další důvody pro toto tvrzení.

Vysvětlení příznivých výsledků léčby hypertenze opírající se o amlodipin



Obr. 2. Studie EUROPA [16]. Snížení relativního rizika KV příhod nezávisle na definici primárního end-pointu.

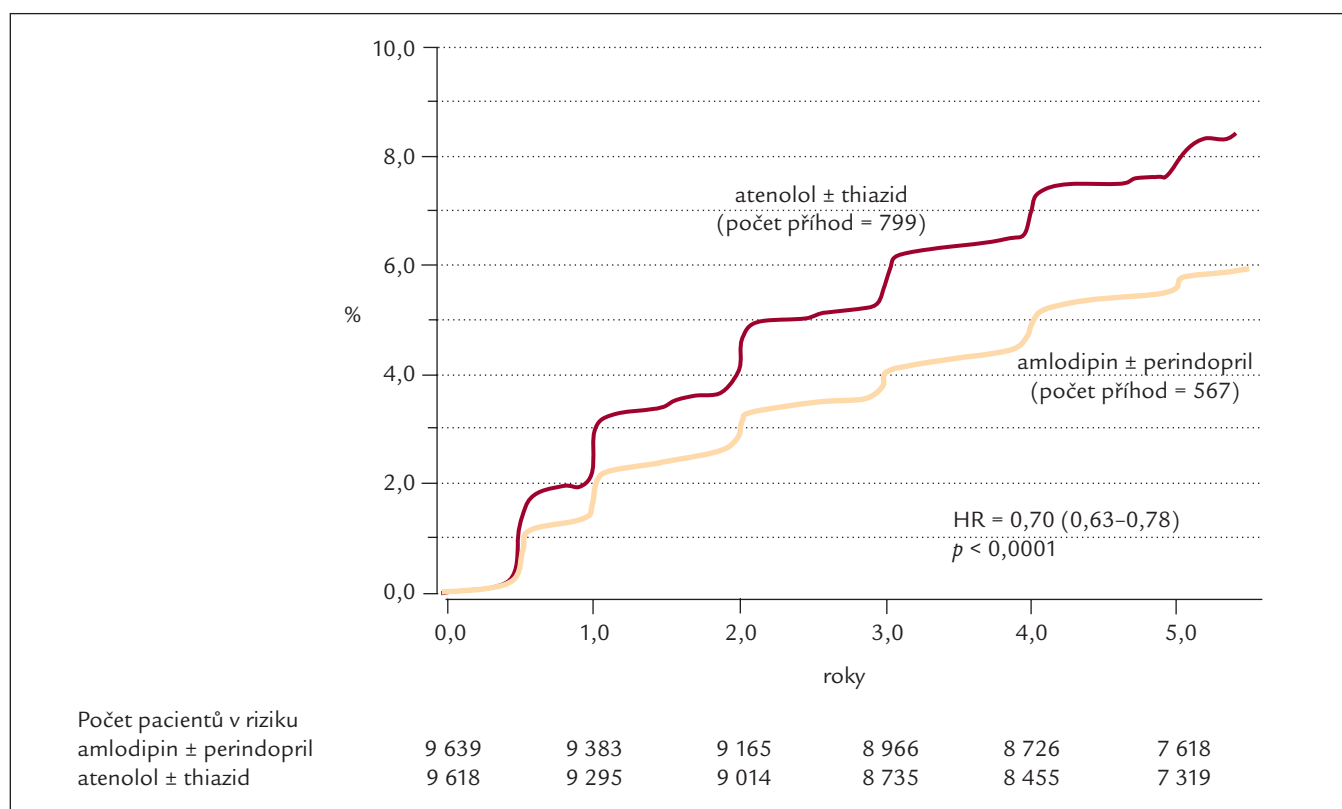
Prvá dvojice sloupců na obr. 2 ukazuje snížení primárního cíle studie EUROPA. Ve druhé dvojici byly opět zpracovány výsledky studie EUROPA, ale za použití primárního cíle definovaného ve studii HOPE [18], ve třetí dvojici sloupců byly znovu zpracovány výsledky studie EUROPA, avšak za použití primárního cíle použitého ve studii ONTARGET [19]. Jak je vidět z obr. 2, snížení primárního cíle ve studii EUROPA bylo přítomné i při použití jiných primárních cílů použitých v jiných studiích.

a perindopril dokládá také příznivý účinek perindoprilu u stabilní formy ICHS, prokázaný ve studii EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [16], jakož i amlodipinu ve zpomalení progresu koronární aterosklerózy prokázaný studií CAMELOT [17].

Ve studii EUROPA [16] vedla léčba 8 mg perindoprilu ke snížení relativního rizika primárního kombinovaného cíle kardiovaskulární mortality, nefatálních infarktů myokardu a resuscitované srdeční zástavy o 20% během 4 let oproti placebo ($p = 0,0003$) (obr. 2). Jak je vidět z obr. 2, snížení kardiovaskulárních příhod při léčbě perindopilem nezáviselo na definici primárního end pointu. Snížení bylo stejně patrné při použití kombinovaného cíle studie HOPE (KV úmrtí + IM + CMP) [18] nebo studie ONTARGET (KV úmrtí + IM + CMP + hospitalizace pro SS) [19]. Výsledky studie EUROPA [16] odpovídají datům studie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) s ramipilem [18]. Ne všechny inhibitory ACE působí stejně. Studie PEACE [20] řešila účinnost trandolaprilu u nemocných s ICHS. Byla

svým plánem obdobná studii EUROPA a HOPE. Její výsledky však byly negativní. Není jisté, zda neúspěch studie PEACE [20] lze vysvětlit pouze nižším rizikem sledovaného souboru nemocných.

Existují také studie s nifedipinem GITS a diltiazemem – studie INSIGHT [21]



Obr. 3. Snížení rizika nově vzniklého diabetes mellitus léčbou amlodipin/perindopril oproti léčbě atenolol/bendroflumethiazid ve studii ASCOT-BPLA [9].

prilu – relativní riziko 0,70 (95% CI 0,63–0,78) ($p < 0,0001$) (obr. 3), což odpovídá nálezům i jiných studií s inhibitory ACE nebo AT_1 blokátory.

Elliot a Meyer [24] provedli meta-analýzu 22 klinických studií hypertenze, zahrnující téměř 150 000 pacientů a zjistili, že diabetes vzniká při léčbě hypertenze nejméně často při použití AT_1 blokátorů a inhibitorů ACE, blokátory kalciových kanálů mají neutrální vliv obdobný placebu (což odpovídá i výsledkům studie VALUE) [10,25]. Naproti tomu beta-blokátory a diuretika negativně ovlivňují inzulinovou rezistenci a při jejich použití, zejména v kombinaci, vzniká častěji diabetes mellitus, což platí zejména pro pacienty s metabolickým syndromem a pro pacienty se zvýšenou glykemií nalačno nebo zhoršenou glukózovou tolerancí [25,26]. Kardiovaskulární riziko již existujícího diabetu je vysoké a je dobře známé [27].

Riziko vzniku kardiovaskulárních příhod u nově vzniklého diabetu potřebuje delšího sledování nežli 5 let, jako tomu

bylo ve studii ASCOT-BPLA. Dlouhodobé klinické sledování velké kohorty hypertoniků ukázalo, že dlouhodobě je riziko nově vzniklého diabetu téměř stejně vysoké jako riziko již přítomného diabetu [28]. Bylo by tedy chybou podceňovat riziko nově vzniklého diabetu, jak se s tím lze setkat někdy v písemnictví.

Synergický účinek perindoprilu a blokátoru kalciových kanálů v prevenci kardiovaskulárních příhod a úmrtí u pacientů s ICHS – analýza ze studie EUROPA

Studie EUROPA prokázala významný kardioprotektivní účinek perindoprilu u pacientů se stabilizovanou formou ICHS [16].

Retrospektivní analýza dat této studie EUROPA sledovala vliv přidání perindoprilu k blokátoru kalciových kanálů oproti léčbě placebem a blokátorem kalciových kanálů u pacientů se stabilizovanou formou ICHS [29]. Byly porovnány 3 skupiny pacientů:

a) pacienti léčení perindoprilem + blokátorem kalciových kanálů

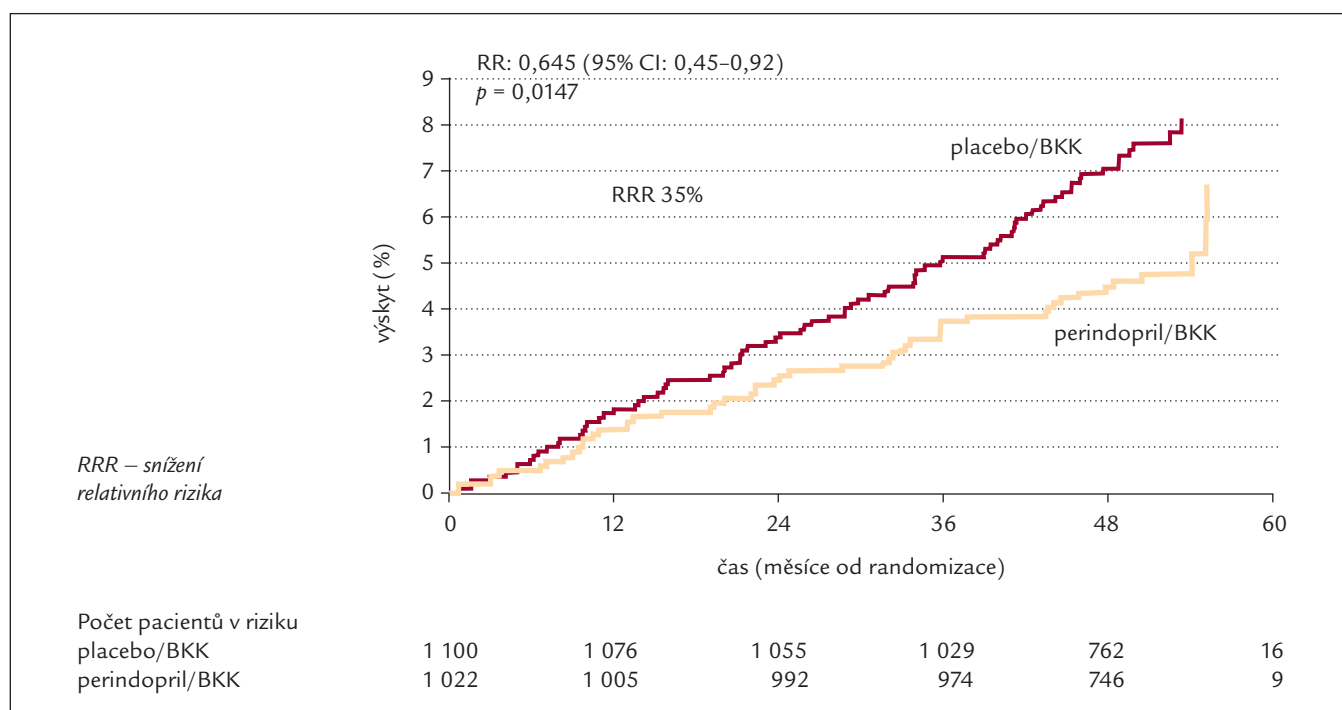
b) pacienti léčení samotným perindoprilem

c) pacienti léčení jen blokátorem kalciových kanálů

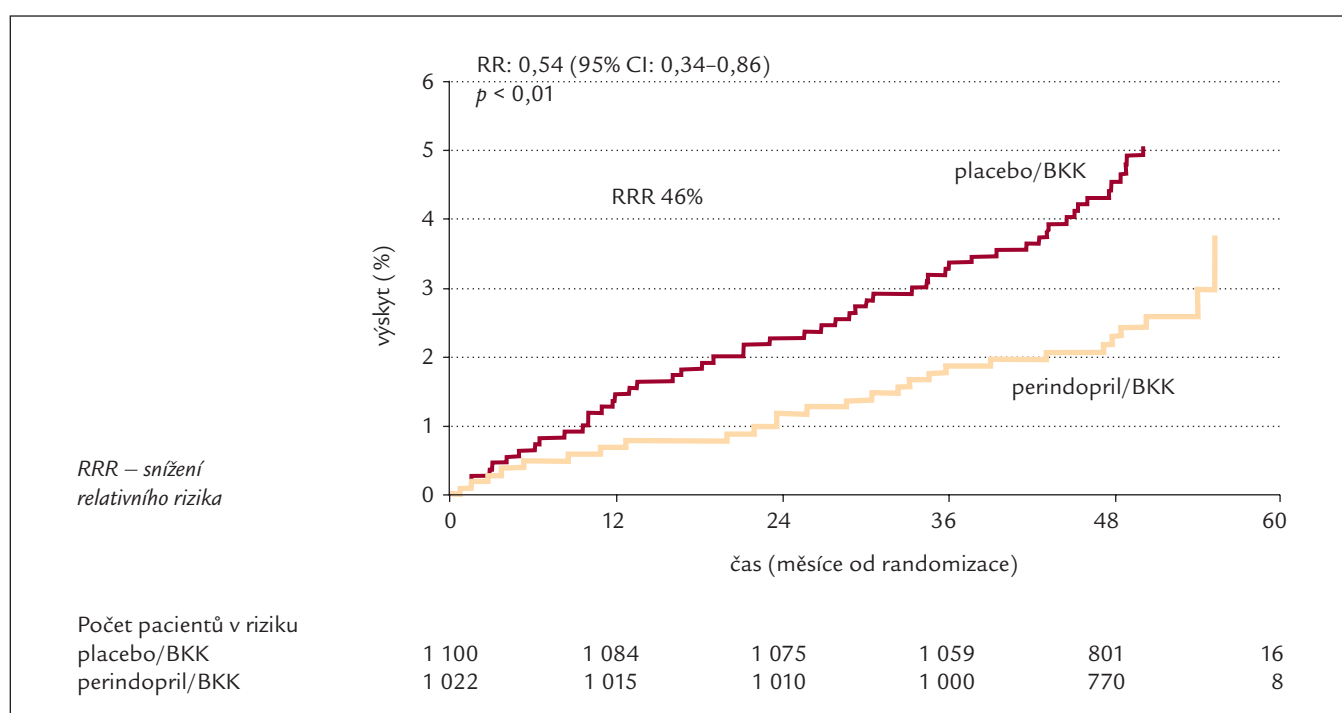
Primárním cílem této retrospektivní studie byl kombinovaný cíl kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a resuscitace srdeční zástavy. Analýza ukázala, že přidání perindoprilu k léčbě blokátorem kalciových kanálů vedlo k významnému snížení primárního kombinovaného cíle o 35% (RR = 0,645, 95% CI 0,45–0,92, $p = 0,0147$) [29] (obr. 4).

Celková mortalita byla ve skupině léčené, ve které byl perindopril přidán k blokátoru kalciových kanálů, snížena dokonce o 46% oproti skupině léčené placebem a blokátorem kalciových kanálů (RR = 0,54, 95% CI 0,34–0,86, $p < 0,01$) (obr. 5).

Primární kombinovaný cíl se vyskytl nejméně často u pacientů léčených perindoprilem + blokátorem kalciových kanálů (4,89%, více u nemocných léčených perindoprilem bez blokátoru kal-



Obr. 4. Snížení primárního end-pointu (KV úmrtí, nefatální IM, resuscitovaná srdeční zástava) ve studii EUROPA. Post hoc analýza porovnávající výskyt primárního end-pointu ve skupině léčené perindopilem + blokátory kalciových kanálů oproti skupině léčené placebem + blokátory kalciových kanálů [29].

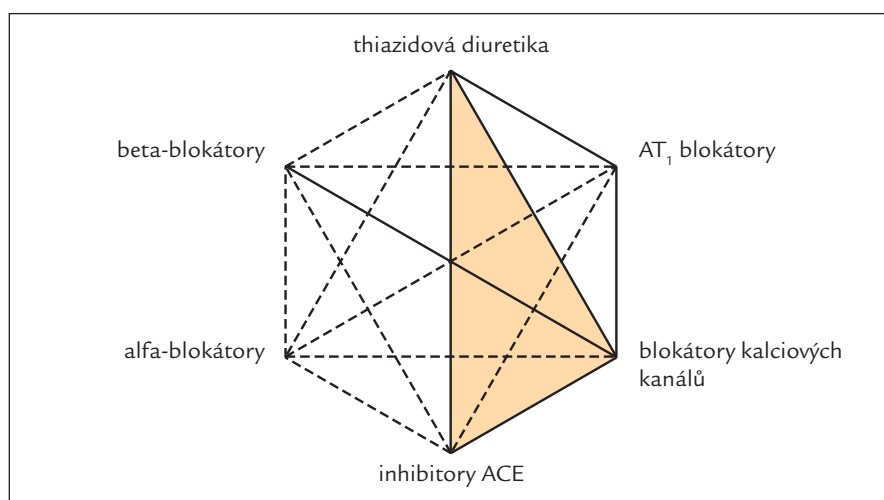


Obr. 5. Celková mortalita ve skupině léčené perindopilem + blokátory kalciových kanálů oproti skupině léčené placebem + blokátory kalciových kanálů [29].

ciových kanálů – 6,58%, ještě více u pacientů léčených placebem a blokátory kalciových kanálů – 7,45%) a pochopitelně nejčastěji u pacientů léčených placebem bez blokátorů kalciových kanálů (7,98%) [29].

Studie ukázala, že přidání inhibitoru ACE perindoprilu k blokátoru kalciových kanálů vede u pacientů se stabilizovanou formou ICHS k významnému snížení celkové mortality a významnému snížení kombinova-

ného primárního cíle větších koronárních příhod (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, resuscitace srdeční zástavy) [29]. Absence účinku na srdeční frekvenci mezi podskupinami pacientů, kteří užívali a neužívali



Obr. 6. Možné kombinace 6 hlavních skupin antihypertenziv. Upřednostňované kombinace jsou označeny plnou čarou v souladu s doporučeními Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti [1].

blokátory kalciových kanálů, předpokládá, že se jednalo zejména o dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů.

Klinická interakce mezi perindoprilem a blokátory kalciových kanálů naznačuje synergické působení a vyžaduje další výzkum [29].

Hypertenze i ICHS mají často porušený fibrinolytický systém, pro což svědčí zvýšená hladina plazmatického aktivátoru plasminogenu typu I (PAI-1) a snížená aktivita tkáňového aktivátoru plasminogenu (t-PA). Tato porucha fibrinolytické rovnováhy může přispívat ke zvýšenému riziku aterosklerózy.

Inhibitory ACE zlepšují fibrinolytickou rovnováhu tím, že zvyšují aktivitu t-PA a snižují plazmatické hladiny PAI-I. Blokátory kalciových kanálů zvyšují aktivitu t-PA. Pokud se podá inhibitor ACE současně s blokátorem kalciových kanálů, působí obě látky synergicky a zlepšují fibrinolytickou rovnováhu lépe nežli podání pouze jediné z těchto 2 látek [30]. Tato synergie působí nezávisle na snížení krevního tlaku, neboť nebyl zjištěn žádný vztah mezi změnami PAI-1 nebo t-PA a snížením krevního tlaku [31].

Synergie účinnosti fixní kombinace perindoprilu a amlodipinu vede k lepší kontrole TK u hypertoniků

Kombinace perindoprilu s amlodipinem je také velice účinná v léčbě hypertenze, což ukazuje otevřená, multicen-

trická klinická studie 500 hypertoniků trvajících 8 týdnů. Na počátku studie měl soubor hypertoniků středně těžkou až těžkou hypertenzi (průměrný výchozí TK činil 166/100 mm Hg) a 12 % mělo těžkou hypertenzi. TK postupně klesal a po 8 týdnech průměrná hodnota TK činila 132/83 mm Hg ($p < 0,0001$). Již po 4 týdnech léčby fixní kombinací perindoprilu a amlodipinu bylo dosaženo cílových hodnot TK $< 140 / < 90$ mm Hg u plných 67 % hypertoniků [32].

Synergické působení inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů snižuje rovněž výskyt nežádoucích účinků. Otoky dolních končetin kolem kotníků se vyskytují významně méně často při léčbě touto kombinací nežli při léčbě monoterapií blokátorem kalciových kanálů. Otoky jsou způsobeny tím, že blokátory kalciových kanálů dilatují více prekapilární nežli postkapilární cévy. Inhibitory ACE vedou též k dilataci žilního kapacitního řečiště, což vede k normalizaci intrakapilárního tlaku, a tím se snižuje exsudace tekutiny do intersticia [15].

Fixní kombinace

V poslední době se prudce zvýšila obliba fixních kombinací antihypertenziv. Fixní kombinace mají výhodu v tom, že snižují počet tablet užívaných nemocnými, a tím zvyšují adherenci pacientů k léčbě hypertenze.

Vyskytují se následující fixní kombinace:

1. inhibitor ACE + blokátor kalciových kanálů
2. AT_1 blokátor + blokátor kalciových kanálů
3. inhibitor ACE + diuretikum
4. AT_1 blokátor + diuretikum
5. blokátor kalciových kanálů + beta-blokátor
6. beta-blokátor + thiazidové diuretikum

Možné kombinace 6 hlavních skupin antihypertenziv ukazují obr. 6.

Upřednostňované kombinace jsou vyznačeny plnou čarou v souladu s doporučeními Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) a Evropské kardiologické společnosti (ESC) [1].

Dříve často používaná dvojkombinace thiazidového diuretika a beta-blokátoru není vhodná u pacientů s metabolickým syndromem a u pacientů se sklonem k diabetu, protože výrazně zhoršuje glycidový metabolismus. Nevhodné jsou také kombinace používající dávky hydrochlorothiazidu 25 mg a vyšší.

Dlouho se soudilo, že kombinace blokády renin-angiotenzin-aldosteronového systému inhibitory ACE nebo AT_1 blokátory a thiazidovými diuretiky ruší negativní vliv diuretik na glycidový metabolismus, protože brání ztrátám draslíku. Metaanalýza Zillicha et al z roku 2006 [33] totiž ukázala významný negativní vztah mezi nižší sérovou koncentrací kalie a vyššími hodnotami glykémie. Vztah bylo možné vyjádřit zvýšením glykémie o 0,56 mmol/l při pok

leranci (orální glukózový toleranční test), dále na inzulinovou senzitivitu a na vznik nového diabetu. Plán studie STAR obsahoval zvýšení dávek antihypertenziv na dvojnásobek úvodní dávky. Výsledky ukazuje tab. 1.

Studie STAR [34] ukázala, že u pacientů s hypertenzí a metabolickým syndromem fixní kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů snižuje riziko nově vzniklého diabetu oproti fixní kombinaci AT₁ blokátoru a thiazidového diuretika.

Porucha glycidového metabolismu vyvolaná fixní kombinací AT₁ blokátoru a thiazidového diuretika je však reverzibilní a mizí po přerušení této léčby a nasazení fixní kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů [35].

Studie ACCOMPLISH [36] byla studií nového typu. Porovnávala totiž 2 kombinace: ACE inhibitor (benazepril) s blokátorem kalciových kanálů (amlodipin) oproti ACE inhibitoru (benazepril) s thiazidovým diuretikem (hydrochlorothiazid) u 10 704 hypertoniků.

Kombinace použitá ve studii ACCOMPLISH vedla k optimální kontrole hypertenze. Studie ACCOMPLISH ukázala, že kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů vedla k většímu poklesu (o 20%) kombinovaného kardiovaskulárního cíle studie morbidity a mortality nežli kombinace inhibitoru ACE a diuretika (tab. 2) [37].

Mezi nejoblíbenější fixní kombinace patří fixní kombinace ACE inhibitoru (nebo AT₁ blokátoru) s diuretikem a inhibitoru ACE (nebo AT₁ blokátoru) s blokátorem kalciových kanálů. Již uvedené výsledky studie ACCOMPLISH a studie STAR ukazují, že jak z hlediska ovlivnění kardiovaskulární mor-

Tab. 1. Výsledky studie STAR [34].

	Trandolapril + verapamil	Losartan + HCTZ
2hod OGTT	-0,21	+1,44, p < 0,001
hladina inzulinu	-30,1	+84,9, p < 0,025
nově vzniklý diabetes	11,0%	26,6%, p < 0,002
HbA _{1c} > 7%	2,6%	9,6%, p < 0,05

HCTZ – hydrochlorothiazid, OGTT – orální glukózový toleranční test; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin

bidity a mortality, tak z hlediska glycidového metabolismu se jako optimální jeví kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů.

Kombinace perindoprilu s amlodipinem je také výhodná tím, že působí dlouhodobě, po celých 24 hod. Trough-peak poměr (poměr poklesu tlaku na konci dávkovacího období k poklesu na vrcholu účinku léku) perindoprilu se pohybuje mezi 87 a 100% a amlodipinu mezi 80 a 83%.

V současnosti se proto ze všech dvojkombinací jeví jako optimální kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů. Lze s potěšením konstatovat, že kombinace inhibitoru ACE perindoprilu a amlodipinu bude brzy na našem trhu. Bude v těchto kombinacích: perindopril 5 mg/amlodipin 5 mg, perindopril 10 mg/amlodipin 5 mg, perindopril 5 mg/amlodipin 10 mg a perindopril 10 mg/amlodipin 10 mg.

Souhrn klinických příznivých účinků fixní kombinace perindopril/amlodipin Hypertenze

- účinné snížení krevního tlaku
- kombinace dvou dobře známých a účinných antihypertenziv
- primární prevence KV příhod a úmrtí prokázaná studií ASCOT

- synergický mechanismus účinku
- 24hodinová kontrola krevního tlaku
- lepší snášenlivost (významně nižší výskyt otoků kolem kotníků)

ICHS

- zlepšení prognózy u stabilní formy ICHS (perindopril)
- léčba symptomů u stabilní anginy pectoris

Diabetes mellitus 2. typu

- snížení rizika nově vznikajícího diabetu
- agresivní snížení TK u hypertenzních diabetiků

Snížení kardiovaskulárního rizika

- snížení kardiovaskulární morbidity a mortality
- snížení rizika ICHS a srdečního selhání (perindopril)
- snížení rizika cévní mozkové příhody (amlodipin)

Literatura

1. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–1187.
 2. Widimský J, Sachová M, Souček M et al. Vysoká prevalence a špatná kontrola hypertenze v ordinacích praktických lékařů. Vnitř Lék 2005; 51: 1087–1095.
- </

3. Sharma A, Wittobee AH, Kirch W et al. High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross-sectional study. *J Hypertens* 2004; 22: 479–486.
4. Widimský J, Souček M, Sachová M et al. Hypertenze a diabetes mellitus v ordinacích praktických lékařů. Výskyt hypertenze a její kontrola. *Cor Vasa* 2005; 47: 127–132.
5. Klungel OH, Stricker BHC, Paes AHP et al. Excess stroke among hypertensive men and women attributable to undertreatment of hypertension. *Stroke* 1999; 30: 1312–1318.
6. Souček M. Hypertenzní pacient v ordinaci internistů a kardiologů. Ústní sdělení.
7. Sever PS. Blood pressure control for the hypertensive patient. What can we do better? *Am J Hypertens* 1997; 10: 128A–130A.
8. Widimský J jr, Cífková R, Špinar J et al za Českou společnost pro hypertenzi. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2008; 54: 101–118.
9. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 895–906.
10. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al for the VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
11. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–1975.
12. Williams B, Lacy PS, Thorn SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
13. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–913.
14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
15. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3543–3557.
16. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
17. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al for the CAMELOT Study. A randomized controlled trial. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.
18. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
19. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
20. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–2068.
21. Brown MJ, Palmer CHR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 256: 366–372.
22. Hansson L, Hedner Th, Lund-Johansen P et al for the Nordil Study Group: Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–365.
23. Wiener G, Linz W, Hatric S et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition alter nitric oxide and superoxide release in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 1183–1190.
24. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
25. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G et al for the VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1405–1412.
26. Widimský J et al. Hypertenze. Praha: Triton 2008: 705.
27. Haffner SM, Lahto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type-2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
28. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16: 895–899.
29. Bertrand ME on behalf of the EUROPA Executive Committee. Synergistic effect of perindopril and calcium channel blockers in prevention of cardiac events and death in coronary artery disease patients – analysis from the EUROPA study. Předneseno na kongresu Evropské kardiologické společnosti Mnichov v září 2008.
30. Poli KA, Tofler GH, Larson MG et al. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham Offspring population. *Circulation* 2000; 101: 264–269.
31. Fogari R, Zoppi A. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function. *Am J Hypertens* 2006; 19: 129–138.
32. Jadhav U. Evaluation of efficacy and tolerability of perindopril and amlodipine combination in the management of patients with moderate-to-severe hypertension in India. Poster presented at the 23rd Annual Scientific Meeting of the American Society of Hypertension, New Orleans, LA, May 14–17. *J Clin Hypertens* 2008 (abstract).
33. Zillich AJ, Garg J, Basu S et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes. A quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219–224.
- 34.