

První fixní trojkombinace perindopril arginin-indapamid-amlodipin: nový přístup v kombinační léčbě hypertenze

Jiří Widimský jr

Centrum pro hypertenzi III. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Je prokázáno, že použití fixních kombinací antihypertenziv zlepšuje adherenci pacientů k farmakologické léčbě, kontrolu hypertenze, a může tak zlepšit i prognózu nemocných. Trojkombinace blokátoru systému renin-angiotenzin + blokátoru kalciových kanálů + diuretika představuje dle současných doporučení trojkombinaci volby. V článku je představena první dostupná fixní trojkombinace perindopril arginin + indapamid + amlodipin (Triplixam®) znamenající inovativní variantu fixní kombinace pro léčbu hypertenze vhodnou v podstatě u všech pacientů s hypertenzí již léčených volnou trojkombinací antihypertenziv nebo pacientů, u nichž není při léčbě dvojkombinací antihypertenziv dosaženo kontroly krevního tlaku (tito pacienti tvoří až 50 % celkové hypertenzní populace). Je vhodná i u závažnějších forem hypertenze, představujících až 30 % celkové hypertenzní populace. Jsou diskutována rozsáhlá pozitivní klinická data vztahující se k použití jednotlivých složek v morbiditně-mortalitních studiích, jakož i indikace a dávkování léku. Na základě výsledků studie ADVANCE CCB je patrné, že kombinace perindopril arginin + indapamid + blokátor kalciových kanálů snižuje celkovou mortalitu u hypertenze o 28 %. Studie PIANIST přesvědčivě prokázala významný antihypertenzní účinek preparátu Triplixam® na velkém souboru hypertenzní populace všech stupňů závažnosti. Výhodou fixní trojkombinace perindopril arginin + indapamid + amlodipin je kromě významného antihypertenzního účinku při flexibilitě dávkování a velmi dobré snášenlivosti i rozsáhlé množství evidence o příznivém ovlivnění prognózy nemocných. Použití preparátu Triplixam® může přispět ke zlepšení kontroly hypertenze v České republice.

Klíčová slova: amlodipin – indapamid – hypertenze – léčba – fixní kombinace – perindopril arginin

First fixed dose combination perindopril arginine-indapamide-amlodipine: new approach in combination therapy in hypertension

Summary

Use of fixed combination of antihypertensive drugs clearly improves compliance to the pharmacological therapy, control of hypertension and prognosis. Based on the current guidelines triple antihypertensive therapy with RAS-blocker, calcium channel blocker (CCB) and diuretic represents the standard and best option. The article introduces first and innovative fixed triple combination of perindopril arginine + indapamide + amlodipine (Triplixam®). This type of therapy is suitable for patients already treated with free combinations of three antihypertensive drugs or in those hypertensives with uncontrolled hypertension on two antihypertensive molecules (approx. 60% of all hypertensive population). Fixed combination of perindopril arginine + indapamid + amlodipin is indicated also in severe hypertension (approx. 30% of pts). Large clinical data from various morbidity-mortality studies related to each of these substances are discussed as well as basic pharmacological characteristics. Based on the results from ADVANCE-CCB study combination of perindopril arginine + indapamide + CCB decreases total mortality in hypertension by 28%. Another discussed study-PIANIST confirmed significant antihypertensive effect of Triplixam® on large sample of patients with various stages of hypertension. Triplixam® in addition to that has very good tolerance with low side effects profile, flexibility of the dosages and large body of evidence of positive impact on prognosis of hypertensive patients. Use of Triplixam® may improve control of hypertension in the Czech Republic.

Key words: amlodipine – fixed combination – hypertension – indapamide – perindopril arginine – therapy

Úvod

Arteriální hypertenze (dále jen hypertenze) je nejčastějším kardiovaskulárním (KV) onemocněním a představuje jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerózy a následných KV příhod. Prevalence hypertenze je stále vysoká ve všech vyspělých zemích [1,2]. Bohužel jen menšina nemocných dosahuje léčbou cílových hodnot krevního tlaku. Jednou z příčin špatně kontrolované hypertenze je nedostatečné používání kombinační léčby [2]. Je přitom prokázáno, že kombinační léčba dvěma antihypertenzivy má až 5krát výraznější antihypertenzní účinek oproti monoterapii v maximální dávce [3].

Používání fixních kombinací je vhodnou léčebnou strategií dle současných doporučení již při zahajování léčby hypertenze, především v případě středně závažné až závažné hypertenze [1,2]. Častější použití fixních kombinací je výhodné, neboť zvyšuje ve srovnání s volnými kombinacemi kompliance (adherenci, perzistenci) pacienta k terapii [4] (graf 1). Fixní kombinace tak představují v současné době moderní trend v terapii vysokého krevního tlaku. Nedostatečná compliance k dlouhodobé, mnohdy celoživotní antihypertenzní léčbě je totiž velmi častou příčinou nedostatečně kontrolované hypertenze a přetrvávajícího KV rizika. K nízké komplianci nemocných s hypertenzí přispívá nadto i asymptomatický průběh hypertenze, a tedy nedostatečná motivace k léčbě u většiny nemocných. Podle nedávných studií ze dvou hypertenzních center v České republice, které využívaly stanovování hladin antihypertenziv, jen menšina našich pacientů užívá správně doporučenou kombinační strategii dvou a více léků [5,6]. Nonkompliance k antihypertenzní medikaci byla potvrzena u 47 % léčených pacientů. K nízké komplianci nadto přispívá i skutečnost, že mnoho hypertoniků v současné době musí zároveň užívat i množství dalších léků vzhledem k časté asociaci hypertenze s jinými rizikovými faktory, jako jsou dyslipidemie, diabetes mellitus apod. Zlepšení compliance může vést i k vyššímu počtu pacientů dosahujících cílových hodnot krevního tlaku. Například použití kombinační terapie od počátku léčby v porovnání s mono-

terapií snižuje riziko přerušení léčby o 73 % [8]. Příznivé ovlivnění compliance pomocí fixní kombinace dvou antihypertenziv či nyní nově fixní kombinace tří antihypertenziv přináší navíc ve srovnání s volnými kombinacemi i ekonomické úspory pro zdravotní systém [7].

Do nedávné doby jsme neměli přesvědčivou evidenci o tom, že kombinační terapie podávaná od začátku farmakologické léčby vede ve srovnání s monoterapií ke zlepšení prognózy. Nedávná rozsáhlá italská populační studie provedená u téměř 210 000 nově léčených hypertoniků ve věku 40–79 let prokázala výrazně nižší KV riziko (riziko koronárních a cévních mozkových příhod) u osob léčených kombinační léčbou od počátku léčby oproti hypertonikům s iniciální monoterapií [8]. K podobným závěrům dospěla i recentní rozsáhlá retrospektivní analýza u 1 762 hypertoniků, která porovnávala KV riziko u osob užívajících iniciální dvojkombinaci (fixní nebo volné kombinace) ve srovnání s iniciální monoterapií s pozdějším rozšířením na kombinační léčbu (add-on) [9].

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií, obvykle v nízké dávce, nebo kombinací dvou léků v nízké dávce či preferenčně fixní dvojkombinací. Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximálně u 30 % nemocných, ovšem data z klinických studií napovídají, že by toto číslo mohlo být ve skutečnosti i výrazně nižší. Fixní dvojkombinace jsou již zavedenou metodou léčby hypertenze a k dispozici máme celou řadu vhodných preparátů. Nejdoporučovanější fixní dvojkombinace obsahují RAS-blokátor + blokátor kalciového kanálu nebo RAS-blokátor + diuretikum [1,2]. Obecně je základním předpokladem vhodné fixní kombinace podobná délka antihypertenzního efektu a zejména rozdílný mechanismus účinku s aditivním/komplementárním vlivem na krevní tlak. Vhodná fixní kombinace v nízkých i vyšších dávkách může, díky synergii účinku, zvýšit efekt léčby na snížení krevního tlaku a také snížit incidenci vedlejších účinků vyvolaných antihypertenzní monoterapií.

Fixní trojkombinace perindopril arginin-indapamid-amlodipin

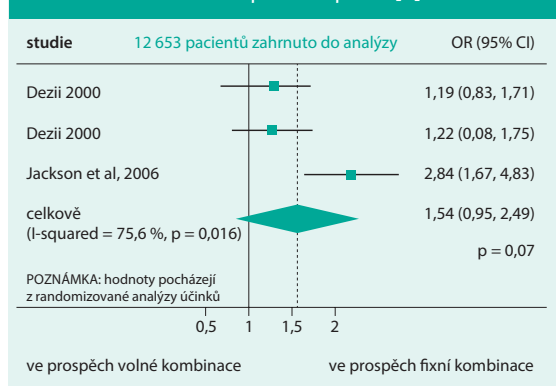
Recentní data ze souboru 18 652 pacientů prokázala, že až 60 % pacientů léčených kombinací dvou léků nedosahuje kontroly hypertenze [22]. Dalším logickým krokem v léčbě hypertenze jsou proto fixní trojkombinace různých antihypertenziv. Prvním dostupným přípravkem je fixní trojkombinace perindopril arginin-indapamid-amlodipin (**Triplixam®**). V následujících řádcích představíme tuto kombinaci trochu blíže.

Základní charakteristika

Perindopril arginin je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstrikční substanci angiotenzin II; konvertující enzym současně stimuluje sekreci aldosteronu kůrou nadledvin a stimuluje degradaci vazodilatačně působícího bradykininu na inaktivní heptapeptidy.

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diureti-

Graf 1. Zvýšení perzistence k léčbě o 54 % při použití fixních dvojkombinací ve srovnání s volnými kombinacemi. Upraveno podle [4]



kům, který působí inhibicí zpětné absorpce sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje diurézu a má antihypertenzní účinek.

Amlodipin je blokátorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých L kanálů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn.

Farmakologické vlastnosti fixní trojkombinace Triplixam® vyplývají z vlastností a charakteristiky jeho jednotlivých složek. Kombinace všech tří látek má synergický antihypertenzní účinek. Výhodná je skutečnost, že každá ze složek fixní trojkombinace Triplixam® má dlouhodobý 24hodinový antihypertenzní účinek a je vhodná pro podávání 1krát denně [1,2]. Zároveň tato trojkombinace nabízí velmi dobrý profil snášenlivosti vzhledem k tomu, že perindopril omezuje výskyt otoků kotníků spojených s amlodipinem, ten naopak snižuje možný výskyt dráždivého kašle indukovaného ACEI a indapamid podporuje a doplňuje metabolicky příznivý profil dvou výše zmíněných složek [23–25].

Klinické zkušenosti

Perindopril + amlodipin

Perindopril i amlodipin jsou velmi účinnými antihypertenzivy, která mají díky svým farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostem dostatečný 24hodinový antihypertenzní účinek. Perindopril jako inhibitor ACE a v menší míře také amlodipin jako zástupce BKK mají i metabolicky výhodné působení, neboť snižují riziko vzniku diabetes mellitus. Obě látky byly vyzkoušeny u celé řady zajímavých a klinicky významných studií, jejichž podrobný výčet přesahuje rámec tohoto sdělení. Příznivé účinky perindoprilu ve zlepšení kardiovaskulární prognózy byly dokumentovány u více než 50 000 nemocných s různými diagnózami (hypertenze, ICHS, stav po CMP, diabetes mellitus) v celé řadě studií, jako byly EUROPA [10], PROGRESS [11], ASCOT [12,13], ADVANCE [14], PREAMI [15] či PEP CHF [16].

Z velkého množství morbiditně-mortalitních studií, které stojí za touto kombinací antihypertenziv, zde stručně zmiňujeme studii ASCOT-BPLA, ve které byl podáván perindopril v kombinaci s BKK (amlodipinem) [12,13]. Studie ASCOT-BPLA byla mezinárodní multicentrická randomizovaná studie zahrnující 19 257 nemocných s arteriální hypertenzí ve věku 40–79 let s přítomností nejméně 3 rizikových faktorů pro ICHS.

Cílem studie bylo porovnat účinnost kombinované léčby hypertenze (atenolol + bendroflumethiazid vs amlodipin + perindopril) na výskyt nefatálních infarktů myokardu a fatálních případů ICHS. Po 5,5 letech sledování vedla léčba založená na amlodipinu a perindoprilu ve srovnání s atenololem a bendroflumethiazidem k nižšímu výskytu primárních sledovaných parametrů (429 vs 474; HR: 0,90; $p = 0,1052$), k nižšímu výskytu fatálních a nefatálních cévních mozkových příhod (327 vs 422; HR: 0,77; $p = 0,0003$), KV příhod celkem a KV výkonů

(1 362 vs 1 602; HR: 0,84; $p = 0,0001$) a k nižší celkové mortalitě (738 vs 820; HR: 0,89; $p = 0,025$) i kardiovaskulární mortalitě (HR: 0,76; $p = 0,001$).

Výskyt nových případů diabetes mellitus byl rovněž nižší při léčbě založené na amlodipinu a perindoprilu (567 vs 799; HR: 0,70; $p = 0,0001$). Léčba amlodipinem a perindoprilem vedla i k významnému snížení výskytu nestabilní anginy pectoris o 32 % ($p = 0,01$) a ischemické choroby dolních končetin o 35 % ($p = 0,0001$).

Výsledky studie ASCOT-BPLA tak podobně jako subanalýza studie EUROPA svědčí pro synergické působení perindoprilu a BKK (amlodipinu). Potenciální mechanismus tohoto synergického působení částečně objasňuje podstudie ASCOT-BPLA, studie CAFE (Conduit Artery Function Evaluation), do které bylo zařazeno 2 073 pacientů [17]. Studie CAFE je zajímavá tím, že sledovala jak periferní TK (měřeny na a. brachialis), tak i centrální (aortální) TK, který byl nepřímo měřen standardní metodou přístrojem Sphygmocor. Kombinovaná léčba vedla k porovnatelnému snížení periferního TK, avšak centrální systolický a pulzní TK v aortě byl signifikantně nižší u nemocných léčených perindoprilem a amlodipinem – o 4,3 mm Hg, resp. 3,0 mm Hg.

Je evidentní, že různé kombinace antihypertenziv mohou mít rozdílný účinek na ovlivnění periferního a centrálního TK.

Perindopril + indapamid

Rovněž kombinace perindoprilu + indapamidu má aditivní účinek na krevní tlak a 24hodinové antihypertenzní působení při podávání 1krát denně. Výhodou této kombinace jsou i neutrální a metabolicky pozitivní účinky jednotlivých složek. Obě látky byly úspěšně vyzkoušeny u řady zajímavých klinických studií jako PROGRESS [11], ADVANCE [14] či HYVET [18].

Pozitivní výsledky studie PROGRESS byly již před časem publikovány a jsou dobře známy. Studii ADVANCE se budeme věnovat v další stati. V následujících řádcích si stručně připomeneme randomizovanou studii HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), která měla zhodnotit možný význam léčby hypertenze u velmi starých osob ve věku ≥ 80 let. Průměrný TK vsedě před zahájením léčby činil 173/91 mm Hg. Randomizováno bylo 3 845 pacientů průměrného věku 84 let do skupiny léčené indapamidem (1,5 mg), ke kterému byl u 70 % pacientů přidán perindopril, a na placebovou skupinu.

Primárním cílem studie HYVET byl výskyt cévních mozkových příhod (fatálních a nefatálních) s výjimkou TIA. Studie HYVET byla předčasně ukončena z etických důvodů po mediánu sledování 1,8 let pro významný rozdíl v celkové mortalitě (snížení o 21 %, $p = 0,02$), ve výskytu fatálních cévních mozkových příhod (snížení o 39 %, $p = 0,046$) a incidence srdečního selhání o 64 % ($p < 0,001$) vše ve prospěch aktivně léčené větve. Léčba byla velmi dobře snášena a výskyt nežádoucích účinků byl nižší nežli v placebové skupině. Studie nezjistila žádné známky J-křivky. Navíc nedávno publikovaná volná extenze studie HYVET prokázala přetrvávající

príznivý účinek léčby u pacientů aktivně léčených od počátku studie.

Perindopril arginin + indapamid + amlodipin

Je zřejmé, že velké množství klinických dat a vzájemně komplementární mechanismus účinku těchto 3 uvedených molekul (a jejich úspěšných dvojkombinací) logicky vyústil ve volbu právě těchto látek pro první fixní trojkombinaci. Tato trojkombinace antihypertenziv nalézá také silnou podporu v současných doporučeních pro léčbu hypertenze [1].

Nedávná analýza Chalmerse et al ze studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation) nám poskytuje příležitost zhodnotit možné přednosti této trojkombinace [19]. V hlavní studii ADVANCE byly jak známo hodnoceny léky inhibitor ACE perindopril a diuretikum indapamid podávané ve fixní kombinaci pacientům s diabetes mellitus 2. typu a vstupním TK 145/81 mm Hg. Výsledky hlavní studie ADVANCE byly publikovány již dříve [14]. Fixní kombinace perindopril-indapamid ve srovnání s placebem významně snížila celkovou (-14 %, $p \leq 0,025$) i KV mortalitu (-18 %, $p \leq 0,027$) [14].

Chalmersova analýza studie ADVANCE, nazývaná ADVANCE CCB [19], přináší výsledky porovnání účinků randomizovaného podávání kombinace perindoprilu a indapamidu podskupinám pacientů definovaných užíváním blokátorů kalciových kanálů (BKK) při vstupním vyšetření. Konkrétně bylo hodnoceno ovlivnění závažných kardiovaskulárních příhod (primární sledovaný parametr), úmrtí z KV příčin a celkové mortality. Vstupní charakteristika pacientů je uvedena v tab. 1.

Celkem 11 140 pacientů s diabetes mellitus 2. typu bylo náhodně zařazeno do skupin užívajících buď fixní kombinaci perindopril-indapamid (4/1,25 mg), nebo placebo. Účinky randomizované léčby na mortalitu a významné KV parametry byly hodnoceny v podskupinách definovaných vstupním užíváním blokátorů kalciových kanálů (BKK). Pacienti užívající BKK při vstupním vyšetření ($n = 3\,427$) představovali skupinu s vyšším rizikem ve srovnání s pacienty neužívajícími BKK ($n = 7\,713$), kteří ve větší míře užívali antihypertenziva a jiná léčiva s protektivním účinkem. Aktivní léčba, perindopril-indapamid u pacientů s užíváním BKK, snížila relativní riziko úmrtí o 28 % (95% interval spolehlivosti 10 %–43 %) při vstupním vyšetření oproti 5 % (-12 % až 20 %) u pacientů bez BKK (p -homogeneity = 0,02) a 14 % (2 %–25 %) pro celou populaci. Podobně i snížení relativního rizika závažných KV příhod dosáhlo hodnoty 12 % (-8 % až 28 %) vs 6 % (-10 % až 19 %) u osob užívajících, resp. neužívajících BKK při zařazení do studie, i když rozdíl nebyl statisticky významný (p -homogeneity = 0,38).

Hlavní výsledky studie ADVANCE jsou sumarizovány v grafu 2 a grafu 3.

U osob užívajících BKK nebylo zjištěno zvýšení výskytu nežádoucích účinků. Na základě výsledků studie ADVANCE CCB lze konstatovat, že kombinace perindoprilu a indapamidu podávaná souběžně s BKK zvyšuje

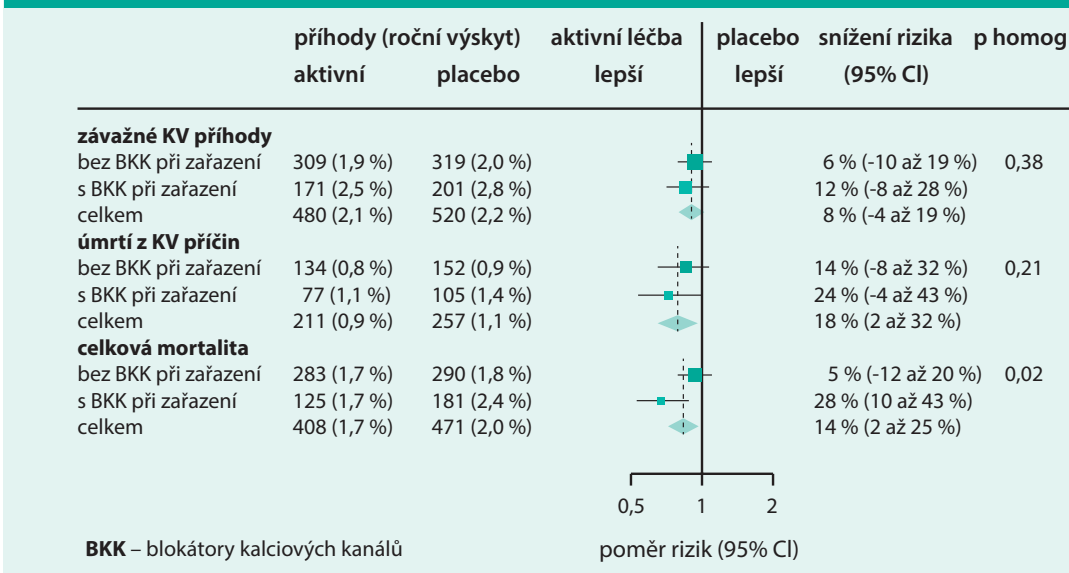
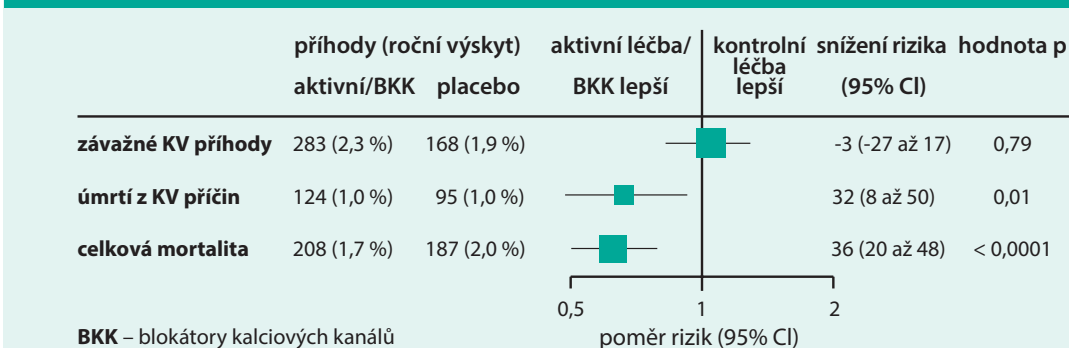
Tab. 1. Vstupní charakteristiky podle užívání/neužívání BKK při zařazení do studie ADVANCE

charakteristika	bez BKK při zařazení ($n = 7\,713$)	s BKK při zařazení ($n = 3\,427$)
demografické údaje		
věk, roky (SD)	66 (6)	66 (6)
ženy (%)	42	44
asiáté* (%)	28	33
anamnéza		
délka trvání diabetes mellitus (roky)	6 (3–11)	7 (3–12)
anamnéza makrovaskulárního onemocnění (%)	29	40
anamnéza mikrovaskulárního onemocnění (%)	9	12
kuřáci (%)	16	12
krevní tlak		
systolický krevní tlak (mm Hg) – SD	144 (22)	148 (21)
diastolický krevní tlak (mm Hg) – SD	80 (11)	81 (11)
laboratorní vyšetření		
HbA _{1c} (%) – SD	7,5 (1,5)	7,5 (1,6)
LDL-cholesterol (mmol/l) – SD	3,1 (1,0)	3,1 (1,0)
HDL-cholesterol (mmol/l) – SD	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)
medikace		
antihypertenzní léčba†	58 %	93 %
inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu	40 %	49 %
blokátor receptoru AT ₁ pro angiotenzin II	5 %	6 %
betablokátor	22 %	30 %
diuretikum	21 %	29 %
jiné	12 %	14 %
hypoglykemická léčba		
gluklazid (modifikované uvolňování)	7 %	8 %
jiné deriváty sulfonylurey	64 %	63 %
metformin	61 %	61 %
jiná perorálně podávaná léčiva	13 %	13 %
inzulin	1 %	2 %
antiagregační léčba		
perorální antikoagulancia	3 %	4 %
hypolipidemická léčba		
	34 %	37 %

BKK – blokátor kalciového kanálu; HbA_{1c} – hemoglobin A_{1c}; HDL – lipoprotein o vysoké hustotě (high-density lipoprotein) IQR – interkvartilní rozmezí (interquartile range) LDL – lipoprotein o nízké hustotě (low-density lipoprotein) SD – směrodatná odchylka (standard deviation).

* účastníci z Čínské lidové republiky

† aktuálně léčená hypertenze

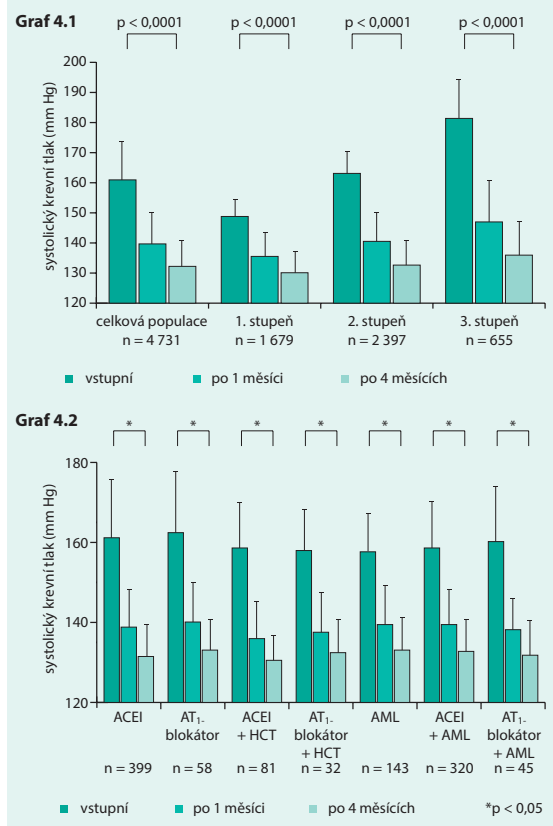
Graf 2. Účinky randomizovaného použití fixní kombinální léčby kombinací perindopril-indapamid s/bez vstupního užívání BKK na závažné KV příhody a úmrtí ve studii ADVANCE.**Graf 3. Účinky kombinální léčby perindoprilem-indapamidem a BKK na závažné KV příhody a úmrtí v porovnání s pacienty, kteří nikdy BKK v průběhu studie neužívali.**

ochranu před úmrtím u pacientů s diabetes mellitus 2. typu [19].

Ve studii ADVANCE CCB nebyla provedena podrobnější analýza podávaných BKK, a proto jsou velmi zajímavé výsledky nedávné studie PIANIST (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). V této studii byla hodnocena antihypertenzní účinnost konkrétní trojkombinace perindopril arginin/indapamid plus amlodipin u rizikových hypertoniků [20]. Studie PIANIST byla observační, 4měsíční, otevřenou studií, do které bylo zařazeno celkem 4 731 pacientů s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem a hypertenzí, která nebyla dostatečně kontrolována navzdory antihypertenzní léčbě. Pacienti byli převedeni na léčbu kombinací s fixní dávkou perindopril arginin (10 mg)-indapamid (2,5 mg) při současném podávání amlodipinu (v dávce 2,5 mg nebo 5,0 mg nebo 10 mg). Protože se jednalo o neintervenční,

observační studii, lékaři do ní zařazovali pouze nemocné, u nichž bylo převedení na hodnocenou medikaci v souladu s již zavedenou léčbou. Ženy musely užívat účinnou antikoncepci nebo musely být nejméně rok po menopauze. Průměrný vstupní krevní tlak (TK) naměřený v ordinaci lékaře byl $160,5 \pm 13,3/93,8 \pm 8,7$ mm Hg. Po 4 měsících léčby klesl TK o $28,3 \pm 13,5/13,8 \pm 9,4$ mm Hg na $132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$ mm Hg ($p < 0,0001$). Cílových hodnot krevního tlaku bylo dosaženo u 72 % pacientů a u 81 % a 91 % pacientů dříve léčených inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu/hydrochlorothiazidem, resp. blokátorem receptoru pro angiotenzin II/hydrochlorothiazidem. Pokles TK dosáhl hodnot $-18,7 \pm 8,3/-9,7 \pm 7,2$ mm Hg u hypertenze 1. stupně ($n = 1 679$), $-30,4 \pm 10,1/-14,7 \pm 8,6$ mm Hg u hypertenze 2. stupně ($n = 2 397$) a $-45,4 \pm 15,1/-20,7 \pm 12,1$ mm Hg u hypertenze 3. stupně ($n = 655$; vše $p < 0,0001$).

Graf 4. Změny klinického krevního tlaku v průběhu studie PIANIST (graf 4.1 celkově, graf 4.2 v závislosti na předchozí antihypertenzní medikaci)



ACEI – inhibitor ACE HCT – hydrochlorotiazid AML – amlodipin

Změny klinického TK v průběhu studie jsou sumari-
zovány v grafu 4.

U podskupiny pacientů s ambulantním monitorová-
ním krevního tlaku (n = 104), se průměrný krevní tlak
za 24 hodin snížil ze 147,4 ± 13,8/82,1 ± 11,9 mm Hg na
122,6 ± 9,1/72,8 ± 7,4 mm Hg (p < 0,0001). Výskyt nežá-
doucích účinků byl velmi nízký, např. otoky kotníků se
vyskytovaly jen u 0,2 % pacientů.

Studie PIANIST tak prokázala účinnost trojkombinace
perindopril arginin-indapamid-amlodipin u velké po-

pulace hypertoniků s vysokým a velmi vysokým rizi-
kem, u nichž nebylo při předchozí léčbě dosaženo cílo-
vých hodnot krevního tlaku. Tato studie také potvrdila
metabolickou neutralitu Triplixamu®, který navíc pozi-
tivně ovlivnil některé důležité metabolické parametry,
jako jsou hladiny celkového cholesterolu, HDL-choles-
terolu či hladina glykemie (tab 2).

Složení a dávkování

Přípravek Triplixam® je k dispozici ve 4 různých silách
umožňujících dostatečnou flexibilitu dávkování:

Triplixam® 5 mg/1,25 mg/5 mg

- 1 potahovaná tableta obsahuje perindopril arginin
5 mg, indapamid 1,25 mg a amlodipin 5 mg.

Triplixam® 5 mg/1,25 mg/10 mg

- 1 potahovaná tableta obsahuje perindopril arginin
5 mg, indapamid 1,25 mg a amlodipin 10 mg.

Triplixam® 10 mg/2,5 mg/5 mg

- 1 potahovaná tableta obsahuje perindopril arginin
10 mg, indapamid 2,5 mg a amlodipin 5 mg.

Triplixam® 10 mg/2,5 mg/10 mg

- 1 potahovaná tableta obsahuje perindopril arginin
10 mg, indapamid 2,5 mg a amlodipin 10 mg

Triplixam® tak splňuje jeden z hlavních požadavků na
moderní fixní kombinaci, kterou je dostatečná flexibi-
lita pro úpravu dávky dle hodnot krevního tlaku paci-
enta či jeho KV rizika.

Závěr

Použití trojkombinace antihypertenziv významně zlep-
šuje kontrolu hypertenze, zejména u jejích středně zá-
važných a závažných forem a může přispět ke snížení
kardiovaskulární mortality a orgánové protekci [2,21].
Použití fixních kombinací zlepšuje kompliance paci-
entů k farmakologické léčbě a zlepšuje prognózu. Troj-
kombinace RAS blokátor + blokátor kalciových kanálů
+ diuretikum představuje dle současných doporuče-
ných postupů [1,2] trojkombinaci volby. Fixní trojkom-
binace perindopril arginin + indapamid + amlodipin
(Triplixam®) představuje první a inovativní variantu fixní
kombinace u hypertenze, vhodnou v podstatě u všech
pacientů s hypertenzí, kteří již užívají 3 a více antihy-
pertenziv ve volné kombinaci a také u pacientů, u kte-
rých není dosaženo kontroly krevního tlaku při léčbě
dvojkombinací antihypertenziv. Dále je také vhodná

Tab. 2. Hodnoty laboratorních parametrů po 4 měsících léčby trojkombinací perindopril arginin-indapamid-amlodipin

parametr	n	hodnoty vstupní průměr ± SD	hodnoty po 4 měsících průměr ± SD	rozdíl	změna (%)	p
celkový cholesterol (mmol/l)	1 608	5,6 ± 1,1	5,0 ± 0,9	-0,5 ± 0,9	-9,5	< 0,0001
HDL-cholesterol (mmol/l)	993	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	0,0 ± 0,3	3,7	< 0,0001
LDL-cholesterol (mmol/l)	706	3,2 ± 1,0	2,8 ± 0,9	-0,3 ± 0,9	-10,4	< 0,0001
triglyceridy (mmol/l)	1 566	2,1 ± 1,0	1,8 ± 0,9	-0,2 ± 0,9	-11,5	< 0,0001
glykemie	1 615	6,3 ± 1,7	6,0 ± 1,4	-0,3 ± 1,1	-4,9	< 0,0001

k léčbě závažnějších forem hypertenze, představujících až 30 % celkové hypertenzní populace. Výhodou této fixní trojkombinace je kromě významného antihypertenzního účinku a velmi dobré snášenlivosti i rozsáhlé množství evidence o příznivém ovlivnění prognózy. Použití preparátu Triplixam® může přispět ke zlepšení kontroly hypertenze v České republice.

Literatura

1. Filipovský J, Widimský J jr, Widimský J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2012; 58(10): 785–801.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31(7): 1281–1357.
3. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122(3): 290–300.
4. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55(2): 399–407.
5. Ceral J, Habrdová V, Voříšek V et al. 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.
6. Strauch B, Petrák O, Widimský J jr et al. Precise assessment of non-compliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. J Hypertens 2013; 31(12): 2455–2461.
7. Hess G, Hill J, Lau H et al. Medication Utilization Patterns and Hypertension-Related Expenditures among Patients Who Were Switched from Fixed-Dose To Free-Combination Antihypertensive Therapy. P T 2008; 33(11): 652–665.
8. Corrao G, Nicotra F, Parodi A et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive druha in daily life practice. Hypertension 2011; 58(4): 566–72.
9. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. Hypertension 2013; 61(2): 309–318.
10. 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). EUROpean trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Lancet 2003; 362(9386): 782–788.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358(9287): 1033–1041. Erratum in Lancet 2001; 358(9292): 1556 & Lancet 2002; 359(9323): 2120.
12. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al (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): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366(9489): 895–906.
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(9489): 907–913.
14. Patel A et al (ADVANCE Collaborative Group). 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): 829–840.
15. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. Arch Intern Med 2006; 166(6): 659–666.
16. Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al (PEP-CHF Investigators). The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006; 27(19): 2338–2345.
17. 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(19): 1213–1225.
18. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358(18): 1887–1898.
19. Chalmers CH, Arima H, Woodward M et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. Hypertension 2014; 63(2): 259–264.
20. Toth K et al (PIANIST Investigators). Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). Am J Cardiovasc Drugs 2014; 14(2): 137–145. Erratum in Am J Cardiovasc Drugs 2014; 14(3):239.
21. Kjeldsen SE, Messerli FH, Chiang CE et al. Are fixed-dose combination antihypertensives suitable as first-line therapy? Curr Med Res Opin 2012; 28(10): 1685–1697.
22. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. J Hum Hypertens 2010; 24(5): 336–344.
23. Makani H, Bangalore S, Romero J et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. Am J Med 2011; 124(2): 128–135.
24. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A et al. Effects of amlodipine, nifedipine GITS, and indomethacin on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: A randomized, placebo-controlled, double-masked, crossover study. Curr Ther R 1999; 60(3): 121–128.
25. Pall D et al. The antihypertensive efficacy of the perindopril-amlodipine-indapamide combination. J Hypertens 2012; 30(Suppl A): e503.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.

✉ jwidi@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 15. 8. 2014

Přijato po recenzi 5. 9. 2014