

Klinická synergia kombinácie perindopril arginínu a amlodipínu v liečbe hypertenzie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca

Remková A

Centrum hemostázy a trombózy, HemoMedika Bratislava s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

Remkova A. **Clinical synergy of perindopril arginine and amlodipine combination in hypertension therapy and prevention of cardiovascular events in patients with coronary artery disease.** Cardiology Lett. 2011;20(3):228–237

Abstract. It is known that at least a two-drug antihypertensive combination is necessary in the majority of patients to reach BP goals associated with reduced risk of cardiovascular events. The combination of an ACE inhibitor, perindopril arginine, plus a dihydropyridine calcium channel blocker (CCB), amlodipine, with different and complementary mechanisms of action may achieve additive or synergistic pharmacodynamic interaction resulting in more efficient BP lowering through 24 hours, improved fibrinolytic function and reduction of secondary effects related to the pharmacological properties of each agent. Large outcome trials such as ASCOT-BPLA and its substudies have shown that perindopril/amlodipine strategies combine effective BP lowering with synergistic cardioprotective properties. Various substudies of ASCOT have provided further information on the superior efficacy of the perindopril/amlodipine strategy in patients with a moderate risk of cardiovascular events. This combination is also associated with reduced side effects, which may impact positively on treatment adherence. It appears that the mortality improvements demonstrated for ACE inhibitor/CCB combinations may be drug and/or dose-dependent, rather than class-dependent. While ACE inhibitor/CCB combinations have been examined, the only combination to report a significant reduction in all-cause and cardiovascular mortality in outcome trials is the perindopril plus amlodipine strategy. Perindopril/amlodipine, which is currently the only fixed-dose antihypertensive combination approved in two indications (hypertension and coronary artery disease) is an effective and well-tolerated combination for the management of patients with hypertension, particularly for those at high risk. Tab. 1, Fig. 4, Ref. 32, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: ACE inhibitors – perindopril – calcium channel blocker – amlodipine – combination therapy

Remková A. **Klinická synergia kombinácie perindopril arginínu a amlodipínu v liečbe hypertenzie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca.** Cardiology Lett. 2011;20(3):228–237

Abstrakt. Je známe, že u väčšiny pacientov je na dosiahnutie cieľových hodnôt TK a zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod potrebná kombinácia minimálne dvoch antihypertenzív. Kombináciou ACE inhibítora perindopril arginínu plus dihydropyridínového blokátora kalciového kanála (BKK) amlodipínu s odlišnými a komplementárnymi mechanizmami účinku možno dosiahnuť aditívnu alebo synergickú farmakodynamickú interakciu, ktorá vedie k účinnejšiemu zníženiu TK počas 24 hodín, zlepšeniu fibrinolytickej funkcie a k zníženiu sekundárnych účinkov vo vzťahu k farmakologickým vlastnostiam každého z nich. Výsledky veľkých klinických štúdií ako ASCOT-BPLA a jej podštúdie ukázali, že liečba perindoprilom/amlodipínom kombinuje účinné zníženie TK so synergickými kardioprotektívnymi vlastnosťami. Rôzne podštúdie štúdie ASCOT poskytli ďalšie informácie o vynikajúcej účinnosti liečby perindoprilom/amlodipínom u pacientov so stredným rizikom kardiovaskulárnych príhod. Táto kombinácia sa tiež spája s nižším výskytom vedľajších

účinkov, čo môže pozitívne vplyvať na adherenciu k liečbe. Zdá sa, že zníženie mortality preukázanej pri kombinácii inhibítora ACE/BKK môže viac závisieť od druhu a/alebo dávky lieku než od liekovej skupiny. Pokiaľ sa sledovali kombinácie inhibítora ACE/BKK, jedinou kombináciou, pri ktorej sa udáva významné zníženie celkovej a kardiovaskulárnej mortality v klinických štúdiách sledujúcich následky, je liečba perindopril plus amlodipín. Perindopril/amlodipín, ktorý je v súčasnosti jedinou kombináciou antihypertenzív vo fixných dávkach schválenou pre dve indikácie (hypertenzia a koronárna choroba srdca) je účinnou a dobre tolerovanou kombináciou na liečbu pacientov s hypertenziou, osobitne tých, ktorí majú vysoké riziko. Tab. 1, Obr. 4, Lit. 32, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: ACE inhibítory – perindopril – blokátory kalciového kanála – amlodipín – kombinovaná liečba

Riziko koronárnej choroby srdca, cievnej mozgovej príhody a obličkového zlyhávania významne súvisí s výškou krvného tlaku (TK) a spája sa s nedostatočne liečenou hypertenziou (1 – 3). Zásadným cieľom antihypertenznej liečby je zníženie a udržanie TK na odporúčaných cieľových hodnotách (1 – 3). Napriek antihypertenznej liečbe však nie všetci hypertonici dosiahnu optimálne hodnoty TK. Populačné analýzy za posledných 10 rokov udávajú, že len približne 35 % liečených hypertonikov vo vyspelých krajinách dosahuje primeranú úpravu hodnôt TK. Potešujúce je, že tieto počty sa za posledné obdobie postupne zvyšujú na viac ako 50 %, a to s používaním kombinovanej liečby, ktorá najčastejšie zahŕňa použitie inhibítorov systému renín-angiotenzín (RAS).

Mechанизmus účinku inhibítorov RAS

RAS zohráva významnú úlohu v regulácii kardiovaskulárnych (KV), renálnych a nadobličkových funkcií. Nadmerná aktivita RAS sa spája s hypertenziou a inými KV a renálnymi ochoreniami. Inhibítory RAS, vrátane inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a blokátorov receptora pre angiotenzín II (ARB) preukázali účinnosť v liečbe hypertenzie a v prevencii alebo redukcii KV príhod.

ACE inhibítory boli prvou skupinou inhibítorov RAS, ktoré sa využívajú ako antihypertenzíva. Inhibujú aktivitu ACE a tým znižujú tvorbu angiotenzínu II. Oproti ARB však ACE inhibítory zabráňujú degradácii bradykinínu, čím umožňujú jeho priaznivé pôsobenie na cievnu stenu a endotel. Známe je, že spomaľujú progresiu diabetickej a nediabetickej nefropatie. ACE inhibítory sa v kombinácii s blokátormi kalciového kanála (BKK) považujú za metabolicky neutrálne. Sú užitočné u pacientov širokého spektra, a to aj v indikáciách zlyhávania srdca, dysfunkcie ľavej komory srdca, po infarkte myokardu, pri vysokom riziku koronárneho ochorenia, diabete, chronického ochorenia obličiek a v prevencii recidívy mozgovej príhody.

ARB selektívne blokujú väzbu angiotenzínu II na receptory pre angiotenzín II typ 1 (AT_1) v srdci, cievach a kôre nadobličiek. Ich antihypertenzný účinok je výsledkom potlačenej vazokonstrikcie indukovanej angiotenzínom II, zníženej sekrécie vazopresínu a zníženej tvorby aldosterónu. Existujú

dôkazy o ich antihypertenznej účinnosti aj schopnosti zabrániť hypertrofii myokardu a ciev. Podobne ako ACE inhibítory znižujú aj proteinúriu u pacientov s poškodením obličiek. Súčasné indikácie na ich použitie zahŕňajú srdcové zlyhávanie, diabetes a chronické ochorenie obličiek.

Význam kombinovanej antihypertenznej liečby

Všetky uznávané autority sa zhodujú v tom, že na dosiahnutie cieľových hodnôt TK na zníženie rizika KV príhod sú potrebné dve alebo viaceré antihypertenzíva (2, 3). Včasné nasadenie antihypertenznej liečby s kombináciou dvoch liekov sa odporúča u pacientov s 2. stupňom hypertenzie a u vysoko rizikových pacientov na prevenciu poškodenia cieľových orgánov a vzniku KV príhod. Prídavné zníženie TK pri kombinácii liekov z dvoch rôznych skupín je päťnásobne účinnejšie než pri zdvoynásobení dávky jedného lieku. Pokiaľ je to možné, na rýchlejšie a výraznejšie zníženie TK sa dáva prednosť použitiu fixných kombinácií, ktoré v porovnaní s voľnými kombináciami antihypertenzív zlepšujú adherenciu k liečbe.

Na klinické použitie sú dostupné mnohé fixné kombinácie, vrátane ACE inhibítora/tiazidového diuretika, ARB/tiazidového diuretika, betablokátora/tiazidového diuretika, ACE inhibítora/BKK, ARB/BKK a betablokátora/BKK. Dôkazy z klinických štúdií o znížení následkov sa však získali najmä v nedávnych veľkých klinických štúdiách pre kombinácie ACE inhibítora/BKK, preto sa tieto kombinácie preferujú v poslednej aktualizácii európskych odporúčaní pre liečbu hypertenzie (3). Podobne aj Americká hypertenzná spoločnosť (ASH) v kombinovanej liečbe hypertenzie prednostne odporúča na kombinovanú liečbu inhibítory RAS (napríklad ACE inhibítory a ARB) s BKK alebo diuretikom (4).

Inhibítory RAS v kombinovanej liečbe

Kombinácia inhibítora RAS a diuretika je účinným spôsobom zníženia TK a ochraňuje aj pred komplikáciami spojenými s hypertenziou, ako sú KV a mozgové príhody. Toto sa sčasti preukázalo napríklad v intervenčnej štúdií

PROGRESS, v ktorej pacienti s predchádzajúcou mozgovou príhodou alebo tranzitným ischemickým atakom dostali flexibilným spôsobom ACE inhibítor perindopril s diuretikom indapamidom (5). Na konci štúdie dostávalo 58 % pacientov kombinovanú liečbu perindopril plus indapamid. Kombinovaná liečba znížila riziko mozgovej príhody a závažných cievnych príhod v porovnaní s placebom.

V štúdií ADVANCE bol významne väčší antihypertenzný účinok perindoprilu/indapamidu popri bežnej liečbe u pacientov s diabetom a hypertenziou spojený so znížením morbidít a mortality, v porovnaní so samotnou štandardnou liečbou (6). Perindopril/indapamid znížil relatívne riziko KV ochorenia o 18 %, celkovú mortalitu o 14 %, všetky koronárne príhody o 14 %, závažné cievne príhody o 9 % a novovzniknutú mikroalbuminúriu o 21 %. Štúdia HYVET poukázala po prvýkrát aj u starších hypertonikov na benefit účinného zníženia TK, so znížením KV následkov, pri použití kombinácie s perindoprilom u väčšiny pacientov (7). Ukázala na to, že dokonca aj u pacientov nad 80 rokov antihypertenzná liečba vedie nielen k prevencii KV príhod, ale prispieva aj k predĺženiu života.

Použitie BKK s inhibítorom RAS (ACE inhibítorom alebo ARB) je ďalším racionálnym prístupom v manažmente hypertenzie, ktorý zvyšuje antihypertenznú účinnosť v porovnaní s ekvivalentnou monoterapiou (8 – 10).

Mechanizmus účinku BKK a komplementárne pôsobenie s inhibítormi RAS

Synergia je jednou z najdôležitejších vlastností kombinácií dvoch odlišných liekových skupín, osobitne v oblasti hypertenzie. Kombinovanie antihypertenzív zo skupín s odlišnými a komplementárnymi farmakologickými mechanizmami účinku môže zvýšiť účinnosť znižovať TK a vyvážiť kontraregulačné mechanizmy, ktoré majú tendenciu obmedziť účinnosť antihypertenznej liečby. Napríklad, aktiváciu RAS v dôsledku deplécie sodíka a draslíka v krvi po diuretikách možno vyvážiť ACE inhibítormi a ARB, ktoré inhibujú RAS a znižujú retenciu sodíka spôsobenú angiotenzínom II.

Veľmi výhodnou a obľúbenou je v súčasnosti kombinácia inhibítora RAS s BKK. BKK možno klasifikovať ako dihydropyridíny (ako je amlodipín) a non-dihydropyridíny (diltiazem, verapamil). Ich vazodilatačné účinky sú sprostredkované blokádou L-typu kalciových kanálov; stupeň väzby ovplyvňuje tkanivové účinky a trvanie účinku. Dihydropyridíny pôsobia selektívne na hladkú svalovinu ciev, pričom zároveň podporujú kontraktilitu srdca a zvyšujú atrioventrikulárne vedenie, kým verapamil a diltiazem znižujú srdcový výdaj znížením kontrakility myokardu a spomalením atrioventrikulárneho vedenia. Účinnosť BKK znižovať TK a v prevencii KV následkov vrátane mozgových a koronárnych príhod je dobre

podložená. Indikácie na ich použitie zahŕňajú vysoko rizikové koronárne ochorenie srdca a diabetes.

Kombináciou inhibítora RAS (ACE alebo ARB) s BKK sa môže dosiahnuť aditívny alebo synergický antihypertenzný účinok, bez vedľajších metabolických účinkov. Mechanizmus zodpovedný za farmakodynamickú synergiu medzi ACE inhibítormi a BKK je známy. BKK stimulujú sympatikový nervový systém a nepriamo aj RAS, kým ACE inhibítory majú opačné účinky. Synergické účinky majú aj priaznivý dopad na vedľajšie účinky.

Kombináciou s ACE inhibítormi možno zmierniť vedľajšie účinky spojené s liečbou dihydropyridínovými BKK, ako sú opuchy členkov, ktoré sú častou príčinou nedostatočnej kompliance alebo prerušenia liečby. Je to spôsobené postkapilárnou dilatáciou, ktorá vedie k zvýšeniu venózneho odtoku a následnému zníženiu edému.

Priaznivé účinky kombinácie ACE inhibítora/BKK

ACE inhibítory sa s obľubou používajú ako súčasť kombinovanej liečby aj pre ich priaznivé účinky, ktoré presahujú rámec zníženia TK. Metaanalýza uskutočnená prostredníctvom Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) sledovala účinok ACE inhibítorov a ARB na závažné KV príhody, s použitím údajov z 26 rozsiahlych klinických štúdií u 146 838 pacientov s hypertenziou alebo zvýšeným KV rizikom. Pri ACE inhibítoroch a ARB sa zistilo porovnateľné zníženie rizika mozgovej príhody, koronárnej choroby srdca a zlyhávania srdca v závislosti od TK (11). Pri ACE inhibítoroch, avšak nie pri ARB sa nezávisle od TK zistilo prídavné zníženie relatívneho rizika koronárnych príhod, ktoré bolo približne o 9 % väčšie než to, ktoré by sa mohlo vzťahovať na samotné zníženie TK (11). Analýzou sa nepodarilo zistiť protektívny účinok liečby ARB proti koronárnej chorobe srdca, mozgovej príhode alebo srdcovému zlyhávaniu bez závislosti od TK. Napokon nedávna analýza 26 randomizovaných klinických štúdií s ARB približne u 100 000 pacientov potvrdila chýbanie protekcie proti infarktu myokardu pri liečbe ARB (12). Naopak, doterajšie výsledky s ACE inhibítormi poukazujú na to, že ich prídavné účinky môžu viesť k priaznivému ovplyvneniu KV následkov (13 – 15). V randomizovanej štúdií EUROPA sa u 12 218 pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca ukázalo, že liečba perindoprilom počas 4,2 roka pridávaná k štandardnej liečbe v rámci sekundárnej prevencie v porovnaní s placebom významne znížila primárny ukazovateľ zložený z KV mortality, nefatálneho infarktu myokardu a resuscitácie pre zastavenie srdca o 20 % (14). Významne sa znížil aj výskyt nefatálneho infarktu myokardu (o 22 %) a hospitalizácie pre zlyhávanie srdca (o 39 %). Tieto priaznivé výsledky sa pozorovali v širokej populácii pacientov, z ktorých len 27 % malo hypertenziu, čo poukazuje na to, že účinky perindoprilu sú nezávislé od vstupných hodnôt TK (14).

Hoci ACE inhibítory majú podobné hemodynamické účinky, v rámci skupiny medzi nimi existujú zreteľné farmakologické rozdiely, ktoré ovplyvňujú tkanivovú selektivitu, väzbu na bradykinínové miesta, apoptózu a antitrombotické vlastnosti. Zistilo sa, že perindopril je schopný špecificky zabrániť vzniku a rozvoju endotelovej dysfunkcie a významne zlepšuje KV vyhladky u pacientov so stabilným ochorením koronárnych artérií (14, 15). Táto schopnosť protekcie endotelu pri perindopriľe je sčasti výsledkom bradykinínom indukovaného zvýšenia exprese a aktivity endotelovej syntázy oxidu dusnatého (eNOS) (15). Jedinou vlastnosťou perindopriľu je pravdepodobne aj schopnosť spomaľovať vznik apoptózy. Udržiava rovnováhu medzi angiotenzínom/bradykinínom (proapoptózou/antiapoptózou), ktorá sa spája s vysokou selektivitou perindopriľu k väzbovým miestam pre bradykinín versus väzbové miesta pre angiotenzín I.

Pri podávaní ACE inhibítorov v kombinácii s BKK, ako je perindopril plus amlodipín, vedú synergické farmakodynamické interakcie k účinnejšiemu zníženiu TK počas 24 hodín, k výraznejšiemu zlepšeniu fibrinolytickej aktivity a k zníženiu vedľajších účinkov, ktoré možno očakávať vo vzťahu k farmakologickým vlastnostiam každého z nich. Komplementárne mechanizmy účinku a potenciálne synergické interakcie perindopriľu a amlodipínu sú znázornené v **tabuľke 1** (8 – 10, 16).

Súčasná stimulácia RAS a sympatikového nervového systému spojená s vazodilatáciou indukovanou BKK, ktorá môže viesť k reflexnej vazokonstrikcii a tachykardii je vyvážená inhibíciou ACE. Vysvetľuje sa tak sčasti výraznejší antihypertenzný účinok v porovnaní s monoterapiou v každej skupine. Navyše, v porovnaní s kombináciami ARB/BKK existujú pri kombináciách inhibítora ACE/BKK presvedčivé dôkazy o znížení rizika KV morbidít a mortality, popri ich antihypertenznom účinku. Kombinácia ARB/BKK má výraznejší antihypertenzný účinok než monoterapia jednotlivými komponentmi, s dobrou znášanlivosťou, pričom zvyšuje regresiu určitého subklinického poškodenia orgánov. Zatiaľ však neexistujú také intervenčné štúdie, ktoré by objasnili, či táto kombinácia znižuje riziko kardiálnej alebo cerebrovaskulárnej morbidít alebo mortality.

Antihypertenzná účinnosť kombinácie fixných dávok inhibítora RAS/BKK

Pri výbere antihypertenzíva je dôležité mať na zreteli, aby sa účinné zníženie TK udržalo počas celých 24 hodín. Platí to aj pri výbere kombinácie antihypertenzív vo fixných dávkach. Pomer „trough/peak“ je ukazovateľom schopnosti antihypertenzíva kontrolovať TK počas celého dávkovacieho obdobia; pomer trough/peak > 50 % sa považuje za dostatočný pri dávkovaní raz denne. Perindopril podávaný raz denne vykazuje pomer trough/peak 70 – 100 %, čo sú najvyššie hodnoty pre ACE inhibítory

a ARB pre systolický a diastolický TK (9). Poukazuje na to, že perindopril udržiava zníženie TK minimálne 24 hodín.

Kombinácie ACE inhibítora a BKK omnoho účinnejšie znižujú TK než monoterapia každým z nich. Metaanalýza 12 štúdií ACE inhibítorov v kombinácii s BKK, väčšinou u pacientov, ktorí neodpovedali primerane na monoterapiu potvrdila vyššiu účinnosť a poukázala na to, že antihypertenzné účinky sú viac než aditívne pri niektorých kombináciách a dávkach.

V štúdií INVEST sa u 22 576 pacientov s esenciálnou hypertenziou a koronárnou chorobou srdca posudzovali liečebné postupy založené na trandolapriľe/verapamile SR a atenolole/hydrochlórtiazide (17). Po dvoch rokoch sa dosiahla v oboch skupinách rovnaká kontrola TK (u 71,7 % versus 70,7 % pacientov).

Štúdia ACCOMPLISH u 11 506 hypertonikov ukázala, že liečba kombináciou inhibítora ACE/BKK vo fixných dávkach (benazepril/amlodipín) bola z hľadiska zníženia KV príhod lepšia ako liečba kombináciou ACE inhibítora/diuretika, napriek rovnakému zníženiu TK (18).

Pridanie ACE inhibítora perindopriľu k amlodipínu sa sledovalo v klinických podmienkach vo veľkej multicentrickej randomizovanej klinickej štúdií ASCOT-BPLA u 19 257 pacientov s hypertenziou a minimálne tromi ďalšími KV rizikovými faktormi (19). Porovnanie v ASCOT-BPLA sa uskutočnilo oproti liečbe založenej na betablokátoch (atenolole) plus diuretikum (bendroflumetiazide). Liečba založená na amlodipíne plus perindopriľe účinnejšie znižovala TK než atenolol plus bendroflumetiazid s priemerným rozdielom 2,7/1,9 mmHg.

Multicentrická observačná štúdia STRONG hodnotila účinnosť a tolerabilitu fixnej dávky perindopril/amlodipín (ekvivalentnej perindopril arginínu/amlodipínu 5/5 mg) u 1 250 pacientov so stredne ťažkou hypertenziou v bežných klinických podmienkach (20). Perindopril/amlodipín viedol celkovo u 66,1 % pacientov k dosiahnutiu cieľových hodnôt TK, pričom sa kontrola TK dosiahla u 68,3 % predtým neliečených novozistených hypertonikov, u 68,4 % hypertonikov, ktorí nedosahovali cieľové hodnoty pri monoterapii a u 59,9 % hypertonikov, ktorí nedostatočne odpovedali na predchádzajúcu inú kombinovanú liečbu. Kombinácia bola dobre tolerovaná, s nízkym výskytom kašľa (1,5 %) a periférnych edémov (0,7 %) vo vzťahu k liečbe. Štúdia poukázala na výhody kombinácie antihypertenzív vo fixných dávkach s komplementárnym mechanizmom účinku z hľadiska účinnosti znižovať TK, tolerability a dobrej adherencie.

Liečba kombináciou inhibítora ACE/BKK alebo ARB/BKK vo fixných dávkach je významne účinnejšia pri znižovaní TK než monoterapia jednotlivými zložkami. Táto účinnosť závisí od použitej dávky. Kombinácia inhibítora RAS s BKK znižuje vznik edémov spojených s BKK.

Na **obrázku 1** je znázornené zníženie TK z východiskových hodnôt v reprezentatívnych klinických štúdiách s kombinovanou liečbou ARB/BKK a inhibítorov ACE/BKK u pacientov s hypertenziou (20 – 24). Uvedená liečba je

Tabuľka 1 Komplementárne mechanizmy účinku a potenciálne synergické interakcie perindoprilu a amlodipínu (upravené podľa 8 – 10, 16)
Table 1 The complementary mechanisms of actions and potential synergistic interactions of perindopril and amlodipine (modified according to 8 – 10, 16)

Perindopril	Amlodipín (Amlodipine)	Klinické výhody synergie (Clinical advantage of synergy)
↑ Vazodilatácia (Vasodilatation)	↑ Vazodilatácia (Vasodilatation)	Výraznejšie zníženie TK (Enhanced BP lowering)
↓ Vazokonstrikcia (Vasoconstriction)	↑ Reflexná vazokonstrikcia (Reflex vasoconstriction)	Výraznejšie zníženie TK (Enhanced BP lowering)
↑ Antioxidačný účinok (eNOS, NO) [Antioxidant effect (eNOS, NO)]	↑ Antioxidačný účinok (NO) [Antioxidant effect (NO)]	Výraznejšie zníženie TK (Enhanced BP lowering)
	↑ Aktivácia sympatikového nervového systému (Activation of sympathetic nervous system)	
	↑ Koronárny prietok (Coronary flow)	
↑ Postkapilárna vazodilatácia (Postcapillary vasodilatation)	↑ Prekapilárna vazodilatácia (Precapillary vasodilatation)	↓ Edémov dolných končatín (Lower limb edema)
↑ Antiremodelačný účinok (Antiremodelling effect)		
↑ Funkcia endotelu (Endothelial function)		
↑ Aktivácia trombocytov (Platelet activation)		
↑ t-PA aktivita (t-PA activity)	↑ t-PA aktivita (t-PA activity)	↑ Fibrinolytická aktivita (Fibrinolytic activity)
↓ PAI-1		
↓ Proliferácia hladkých svalových buniek (Smooth muscle cells proliferation)	↓ Proliferácia hladkých svalových buniek (Smooth muscle cells proliferation)	
↓ Adhézia monocytov (Adhesion of monocytes)		

NO – oxid dusnatý (Nitric oxide), eNOS – expresia endotelovej syntázy oxidu dusnatého (Expression of endothelial nitric oxide synthase), t-PA – tkanivový aktivátor plazminogénu (Tissue plasminogen activator), PAI-1 – inhibítor aktivátora plazminogénu typ 1 (Plasminogen activator inhibitor type 1)

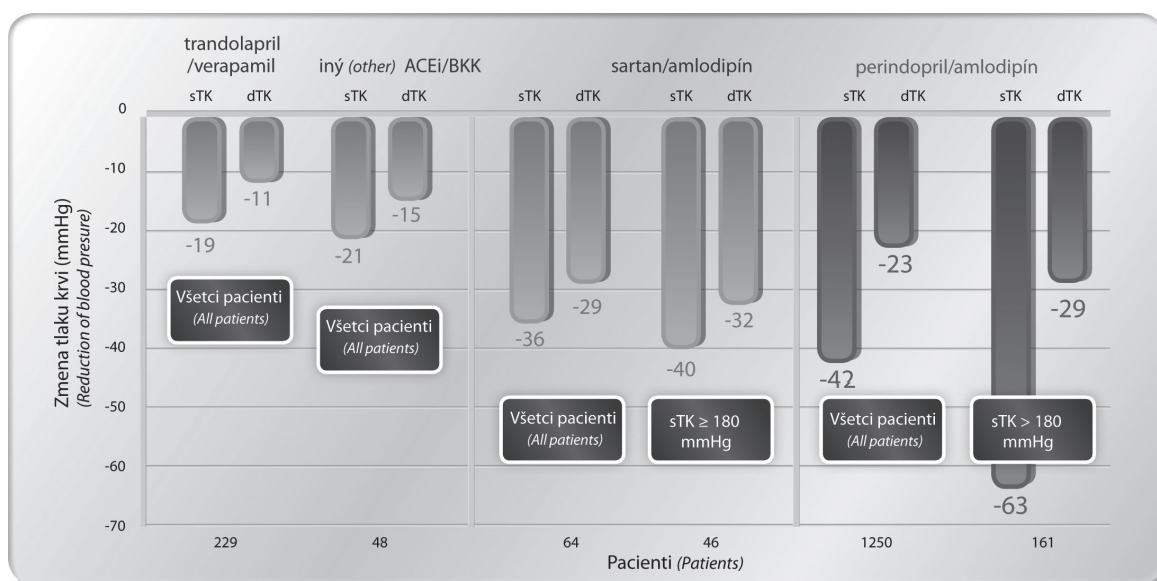
ekvivalentná perindopril argininínu/amlodipínu 5/5 mg zo štúdie STRONG (20). Údaje pritom nepredstavujú priame porovnania rôznych kombinácií.

Kombinácia fixných dávok inhibítora RAS/BKK u hypertonikov pri prevencii kardiovaskulárnych následkov

Niekoľko rozsiahlych klinických štúdií, ktoré sledujú následky vo forme mortality a morbiditu, poukázalo na priaznivé účinky kombinovanej liečby inhibítorom ACE/BKK pri prevencii KV príhod. V štúdií INVEST sa po priemernom sledovaní 2,7 roka pozoroval podobný výskyt primárne sledovaných následkov (celkovej mortality, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mozgovej príhody) pri oboch porovnávaných liečebných postupoch (trandolapril/verapamil 9,9 % vs atenolol/hydrochlórtiazid 10,2 %). Zaujímavým zistením bolo, že trandolapril má protektívny účinok proti novovzniknutému diabetu v závislosti od dávky, kým hydrochlórtiazid zvyšuje riziko diabetu (17).

Nedávna post hoc analýza štúdie EUROPA poskytla dôkaz o klinickej synergii medzi ACE inhibítorom perindoprilom a BKK pri sekundárnej prevencii u pacientov s koronárnou chorobou srdca (25). Ukázala, že pacienti liečení perindoprilom a BKK profitujú z výrazne vyššieho zníženia rizika celkovej mortality a KV morbiditu oproti tým, ktorí dostávajú placebo a BKK (25). V tejto analýze

sa na vyšetrenie účinku dlhodobej kontinuálnej liečby perindoprilom a BKK na výskyt KV následkov u pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca použila databáza zo štúdie EUROPA (25). Zo štúdie EUROPA sa v každej z randomizovaných skupín vyčlenili dve subpopulácie: jednu tvorili účastníci, ktorí dostávali od začiatku štúdie až do konca BKK a druhú účastníci, ktorí počas štúdie nikdy nedostali BKK. V každej zo subpopulácií sa analyzoval účinok pridania perindoprilu versus placebo na sledovaný zložený primárny ukazovateľ (KV mortalita + nefatálny infarkt myokardu + resuscitácia pre zastavenie srdca) a na sekundárne ukazovatele (celkovú a KV mortalitu, výskyt infarktu myokardu a hospitalizácie pre zlyhávanie srdca). Výsledky ukázali, že v subpopuláciách, ktoré dostávali perindopril, bol nižší výskyt primárneho ukazovateľa než v subpopuláciách, ktoré dostávali placebo. Najnižší výskyt príhod v primárnom ukazovateli bol pri liečbe perindopril/BKK, pričom sa oproti stratégii placebo/BKK relatívne riziko znížilo významne o 35 %, s výskytom príhod v 4,9 % oproti 7,5 % (obrázok 2). Zistilo sa aj významné 18 % zníženie relatívneho rizika pre primárne ukazovatele pri liečbe perindoprilom/bez BKK (výskyt príhod v 6,6 %) versus placebo/bez BKK (výskyt príhod v 8,0 %). Pridanie perindoprilu (versus placebo) pacientom s koronárnou chorobou srdca, ktorí už dostávali BKK, viedlo k významnému 46 % zníženiu celkovej mortality (obrázky 2 a 3). Kaplanova-Meierova krivka pre celkovú mortalitu pri liečbe perindopril/BKK versus



Obrázok 1 Zníženie tlaku krvi z východiskových hodnôt v reprezentatívnych klinických štúdiách s kombinovanou liečbou ARB/BKK a inhibítora ACE/BKK u pacientov s hypertenziou: trandolapril/verapamil (21), iný inhibítora ACE/BKK (22), sartan/amlodipín (23, 24), perindopril/amlodipín (20). Údaje nepredstavujú priame porovnania rôznych kombinácií. Liečba perindopril/amlodipín je ekvivalentná perindoprilu arginínu/amlodipínu 5/5 mg zo štúdie STRONG (20).

Figure 1 Reductions from baseline blood pressure in representative clinical trials of ARB/CBB and ACE inhibitor/CBB combination therapy in patients with hypertension: trandolapril/verapamil (21), other ACE inhibitor/CBB (22), sartan/amlodipine (23, 24), perindopril/amlodipine (20). Therapy by perindopril/amlodipine is equivalent to perindopril arginine/amlodipine 5/5 mg from the STRONG study (20).

sTK – systolický tlak krvi (systolic blood pressure), dTK – diastolický tlak krvi (diastolic blood pressure), ARB – blokátor receptora pre angiotenzín II (angiotensin II receptor blocker II), BKK – blokátor kalciového kanála (CCB – calcium channel blocker), ACE – enzým konvertujúci angiotenzín (angiotensin converting enzyme)

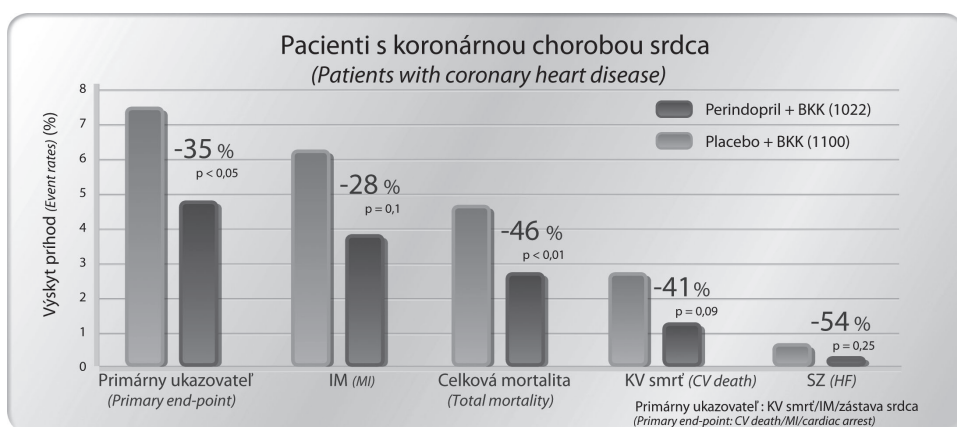
placebo/BKK je znázornená na **obrázku 3**. Výskyt príhod v dvoch subpopuláciách, perindopril/BKK a placebo/ BKK, bol v prospech perindoprilu/BKK pre všetky analyzované primárne a sekundárne ukazovatele. Zistilo sa aj výrazné zníženie KV mortality o 41 %, zníženie hospitalizácií pre zlyhávanie srdca o 54 % a fatálneho a nefatálneho infarktu myokardu o 28 % (**obrázok 2**), hoci nevýznamné pre nízky výskyt príhod (25). Kombinovanou liečbou (versus žiadna liečba) sa dosiahlo významné zníženie rizika výskytu primárne sledovaných ukazovateľov o 50 %, celkovej mortality o 69 % a KV mortality o 71 %. Výskyt fatálneho a nefatálneho infarktu myokardu sa znížil významne o 32 % a hospitalizácie pre zlyhávanie srdca o 86 %.

Účinnosť kombinovanej liečby perindopril/BKK bola vo všetkých ukazovateľoch vyššia než výsledok účinku samotného perindoprilu a samotného BKK. Výsledky poukazujú v každom ohľade na priaznivý synergický účinok. Porovnanie výsledkov u pacientov, ktorí dostávali kombináciu perindopril/BKK, samotný perindopril a samotný BKK poukázali na prítomnosť klinickej interakcie medzi perindoprilom a BKK v kombinácii, s výraznejším účinkom na následky než sa dalo predpokladať na základe jednoduchého navýšenia ich jednotlivých účinkov. Klinickú synergiu možno očakávať aj

kombináciou kardioprotektívnych vlastností perindoprilu s antiischemickou a antianginóznou aktivitou amlodipínu. Tento synergický účinok medzi dvoma skupinami sa podarilo preukázať práve analýzou z rozsiahlej klinickej štúdie u pacientov s koronárnou chorobou srdca. Pri tomto potencovaní účinkov ide pravdepodobne aj o iné mechanizmy, ktoré sú nad rámec tých, ktoré súvisia so samotným TK. Napríklad, mohlo by ísť o synergiu perindoprilu a BKK pri antiaterosklerotickom pôsobení. Kým v populácii štúdie EUROPA sa preukázal pozitívny dopad perindoprilu na funkciu endotelu, spolu so znížením veľkosti nekalifikovaných plakov, s liečbou amlodipínom sa spája trend k zníženiu progresie aterosklerózy.

Vhodný výber kombinácie inhibítora ACE/BKK

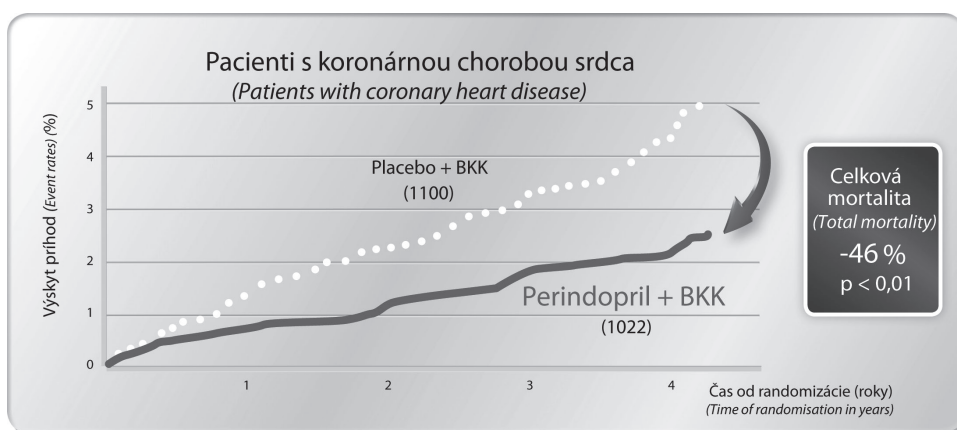
Rozdiely medzi perindoprilom a inými ACE inhibítormi sa pripisujú ich odlišným fyzikálnochemickým vlastnostiam (lipofilita, rozpustnosť, acidita a absorpcia) alebo farmaceutickej obmene (soli perindoprilu s erbumínom alebo arginínom) (26, 27), odlišným účinkom na endotelovú dysfunkciu, ako aj rozdielom v antiapoptotickej aktivite a selektivite k väz-



Obrázok 2 Výskyt príhod v dvoch subpopuláciách pacientov s koronárnou chorobou srdca liečených perindoprilom/BKK a pri podávaní placebo/BKK pri hodnotení primárneho a sekundárnych sledovaných ukazovateľov (25)

Figure 2 Event rates in two subpopulations of patients with coronary artery disease treated with perindopril/CCB and those receiving placebo/CCB in analysis of primary and secondary end-points (25)

BKK – blokátor kalciového kanála (CCB – calcium channel blocker), IM – infarkt myokardu (MI – myocardial infarction), SZ – srdcové zlyhávanie (HF – heart failure), KV – kardiovaskulárna (CV – cardiovascular)



Obrázok 3 Kaplanova-Meierova krivka pre celkovú mortalitu pri liečbe perindopril/BKK versus placebo/BKK: post hoc analýza zo štúdie EUROPA (25)

Figure 3 Kaplan-Meier curves for total mortality in patients receiving perindopril/CCB versus placebo CCB: post hoc analysis of the EUROPA study (25)

BKK – blokátor kalciového kanála (CCB – calcium channel blocker)

bovým miestam (15). Skupina BKK však tiež nie je vôbec homogénna. Chýbanie účinku pri niektorých BKK kontrastuje s dokázaným antiaterosklerotickým účinkom iných BKK, vrátane amlodipínu. Napokon, v štúdiu INVEST, ktorá sledovala trandolapril/verapamil versus betablokátor/diuretikum (atenolol/hydrochlórtiazid) u hypertonikov s koronárnou chorobou srdca, sa nepodarilo zistiť rozdiel v celkovej a KV mortalite alebo iných KV následkoch (17). V štúdiu ACCOMPLISH viedla liečba benazepril/amlodipín k významnému zníženiu relatívneho rizika pre zložený primárny ukazovateľ následkov

o 19,6 %, avšak nedokázala zníženie celkovej mortality v porovnaní s konvenčnou liečbou (18). Hlavné rozdiely medzi výsledkami štúdie INVEST, EUROPA a ACCOMPLISH môžu vyplývať z toho, že sa v rámci dvoch rovnakých skupín mohli použiť odlišné lieky. Tieto štúdie naznačili zaujímavú možnosť, že ich výsledky nemusia byť dôsledkom tzv. class efektu ACE inhibítorov alebo BKK.

Ďalšie fakty, ktoré nepodporujú tzv. class efekt, pochádzajú z výsledkov klinickej štúdie ASCOT-BPLA, podľa ktorej sa účinky zdajú byť špecifické pre perindopril a amlodipín. Pri

Kombinácie	Štúdie	Celková mortalita	KV mortalita
ACE inhibítor/BKK	ASCOT Amlodipín ± perindopril vs β-blokátor ± HCTZ	-11 % p = 0,02	-24 % p = 0,001
	INVEST Trandolapril/verapamil vs β-blokátor/HCTZ	NS	NS
	ACCOMPLISH Benazepril/amlodipín vs benazepril/HCTZ	NS	NS

Obrázok 4 Výsledky kombinovanej liečby inhibítorom ACE/BKK v klinických štúdiách ASCOT (19), INVEST (17) a ACCOMPLISH (18) u pacientov s hypertenziou – vplyv na celkovú a kardiovaskulárnu (KV) mortalitu

Figure 4 Results of combination therapy by ACE inhibitor/CCB regimen in clinical trials ASCOT (19), INVEST (17) and ACCOMPLISH (18) in patients with hypertension – impact on all-cause and cardiovascular (CV) mortality

ACE – enzým konvertujúci angiotenzín (*angiotensin converting enzyme*), BKK – blokátor kalciového kanála (*CCB – calcium channel blocker*), NS – nevýznamný rozdiel (*non significant difference*) Kombinácie (*Combinations*), Štúdie (*Studies*), Celková mortalita (*Total mortality*), KV – kardiovaskulárna (*Cardiovascular*)

sledovaní kombinovanej liečby inhibítorom ACE/BKK bola liečba perindoprilom plus amlodipínom jedinou kombináciou, v ktorej sa zaznamenalo v klinických štúdiách ASCOT (19), INVEST (17) a ACCOMPLISH (18) priaznivé zníženie celkovej a KV mortality (**obrázok 4**). Štúdia ASCOT zahŕňala hypertonikov s ≥ 3 inými KV rizikovými faktormi. Porovnávala „modernejšiu“ liečbu amlodipín ± perindopril versus „staršiu“ liečbu, t. j. betablokátor ± tiazidové diuretikum (atenolol/bendroflumetiazid). Liečba amlodipín/perindopril popri vynikajúcej účinnosti znižovať TK výrazne znížila celkovú mortalitu o 11 % a KV mortalitu o 24 %. Podobné zníženie sa pozorovalo aj pri výskyte fatálnej a nefatálnej mozgovej príhody (o 23 %), KV príhod a počtu invazívnych koronárnych výkonov (o 16 %). Následná analýza poukázala na to, že rozdiely v koronárnych a mozgových príhodách nemožno úplne vysvetliť významnými rozdielmi v TK medzi oboma liečebnými stratégiami. Aj táto štúdia ukázala, že ACE inhibítory a BKK pôsobia u hypertonikov synergicky, a to pri znížení vysokého TK, pri zlepšení rovnováhy vo fibrinolytickom systéme a pri znížení vedľajších účinkov (**tabuľka 1**). Kardioprotektívne účinky perindoprilu/amlodipínu môžu byť teda sčasti spojené s farmakologickými charakteristikami kombinácie inhibítora ACE/BKK.

Rôzne podštúdie ASCOT poskytli ďalšie informácie o vynikajúcej účinnosti stratégie amlodipín plus perindopril u pacientov so stredným rizikom KV príhod. Podštúdia CAFE sledovala účinok dvoch liečebných stratégií na centrálny aortálny TK (28). Zaujímavé je, že hoci brachiálny systolický TK bol medzi skupinami porovnateľný, stratégia amlodipín/perindopril sa spájala s výraznejším znížením centrálného aortálneho TK (t. j. tlaku, ktorý sa uplatňuje na úrovni srdca, mozgu a obličiek), v porovnaní so stratégiou atenolol/hydrochlórtiazid (28). Centrálny aortálny TK presnejšie odráža podiel tuhosti artérií na morfológii pulznej vlny a centrálnej

hemodynamike. Odlišný účinok perindoprilu/amlodipínu na centrálny aortálny tlak môže byť faktorom pri protektívnom pôsobení liečebnej stratégie.

Nedávna podštúdia ASCOT sledovala centrálny karotický systolický TK a odraz vlny s použitím priameho merania systolického TK v artérii carotis (cSTK) s analýzou intenzity vlny (29). Táto podštúdia ukázala, že priamo meraný cSTK je nižší pri stratégii amlodipín/perindopril a je spojený s menej výrazným odrazom vlny než liečba založená na atenole (29). Mechanizmus spojený s lepším znížením cSTK môže súvisieť s výraznejším zlepšením arteriálnej štruktúry a znížením periférnej arteriálnej rezistencie pomocou amlodipínu/perindoprilu než pomocou atenololu/hydrochlórtiazidu. Klinické potvrdenie 24-hodinovej kontroly TK pomocou stratégie amlodipín/perindopril poskytla podštúdia ASCOT-BPLA s ambulantným monitorovaním TK (30). Sledoval sa v nej dopad dvoch liečebných stratégií na 24-hodinový TK v ambulantných podmienkach (30). Predpokladá sa, že nižší výskyt príhod, ktoré sa pozorujú pri liečbe amlodipín/perindopril, možno sčasti vysvetliť odlišným účinkom tejto kombinácie na denný a nočný TK v porovnaní s liečbou atenolol/tiazid (30). Schopnosť kombinácie amlodipín/perindopril podstatne znížiť nočný systolický TK bez prídavného zníženia diastolického TK poukazuje zrejme na účinok na nočný pulzný tlak, o ktorom je známe, že ovplyvňuje KV prognózu.

Mnohé štúdie poukázali na význam sledovania 24-hodinového TK v predikcii KV mortality. V podštúdii ASCOT so sledovaním ambulantného TK bol 24-hodinový systolický TK lepším prognostickým ukazovateľom mozgovej príhody než bežný systolický TK. Podporil sa tak význam ambulantného monitorovania TK pre presnejšie stanovenie účinku antihypertenznej liečby v klinickej praxi (30). Liečebný spôsob, ktorý vedie ku kontrole nočného TK môže prispievať k podstatnému zlepšeniu výsledkov (t. j. zníženiu následkov). Napokon,

nedávne analýzy štúdie ASCOT-BPLA poukázali na to, že antihypertenzná liečba v kombinácii amlodipín ± perindopril účinnejšie znižuje variabilitu TK v porovnaní s kombináciou atenolol ± bendroflumetiazid (31, 32). Pri týchto analýzach sa zistila aj tesná korelácia medzi zvýšenou variabilitou systolického TK a zvýšeným rizikom mozgovej príhody a iných KV príhod. Zabezpečenie stabilnej úpravy TK môže tiež prispieť k reverzii štruktúrnych zmien artérií, ako je arteriálna tuhosť a remodelácia, o ktorých sa predpokladá, že sú zodpovedné za nadmerné prejavy variability TK.

Zatiaľ sú k dispozícii len veľmi obmedzené údaje o morbidite a mortalite pri kombinovanej liečbe ARB s BKK.

Záver

Odporúčania pre manažment hypertenzie v praxi stále viac podporujú použitie kombinovanej antihypertenznej liečby, osobitne u vysoko rizikových pacientov (2 – 4).

Kombinácie inhibítorov RAS s BKK sú racionálnym liečebným postupom na dosiahnutie cieľových hodnôt TK. Predstavujú lieky z dvoch odlišných skupín s komplementárnymi mechanizmami účinku a preukázali schopnosť účinne znižovať TK v rôznych populáciách hypertonikov. Priame dôkazy účinnosti kombinácií inhibítora RAS/BKK v ochrane proti KV a obličkovým komplikáciám sú v súčasnosti obmedzené len na kombinácie inhibítora ACE/BKK. Rozsiahle klinické štúdie posudzujúce morbiditu a mortalitu ukázali, že liečebné stratégie založené na inhibítore ACE/BKK kombinujú účinné zníženie TK so synergickými kardioprotektívnymi vlastnosťami. Kombinácia perindopril/amlodipín vo fixných dávkach poskytuje popri účinnom znížení TK zároveň aj účinnú prevenciu KV príhod. Vzájomná interakcia oboch zložiek má väčší klinický dopad než by sa dal predpokladať na základe kombinovania jednotlivých účinkov, čo poukazuje na synergický mechanizmus účinku. Táto kombinácia sa spája aj s nižším výskytom vedľajších účinkov, čo môže priaznivo ovplyvňovať adhérenciu k liečbe. Zároveň možno predpokladať, že zníženie mortality pri kombinovanej liečbe inhibítorom ACE/BKK môže závisieť od konkrétneho druhu lieku a jeho dávky a nie na tzv. class efekte. Kombinácia antihypertenzív perindoprilu/amlodipínu vo fixných dávkach je v súčasnosti jedinou, ktorá je schválená pre dve indikácie (hypertenzia a koronárna choroba srdca). Vyznačuje sa vysokou účinnosťou, dobrou znášanlivosťou, s výhodami v manažmente hypertenzie, osobitne u vysoko rizikových pacientov.

Literatúra

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 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). *Eur Heart J* 2007;28:1462–1536.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121–2158.
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:42–50.
- Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based bloodpressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, 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;370:829–840.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887–1898.
- 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.
- Mourad JJ, Le Jeune S, Pirolo A, et al. Combinations of inhibitors of the renin-angiotensin system with calcium channel blockers for the treatment of hypertension: focus on perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2263–2276.
- Remková A. Fixná kombinácia perindoprilu arginínu a amlodipínu v liečbe hypertenzie a stabilizovanej koronárnej choroby srdca. *Cardiology sk* 2010;19:192–200.
- Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007;25:951–958.
- Messerli FH, Bangalore S, Ruschitzka F. Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:2427–2430.
- 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.
- 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.
- Cecconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73:237–246.
- Remková A, Ďurina J, Kratochvílová H. Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agents perindopril versus telmisartan on prothrombotic state in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2008;22:338–345.

17. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. 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.
18. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
19. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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-BP-LA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
20. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009;9:135–142.
21. Holzgreve H, Nakov R, Beck K, et al. Antihypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus chlorthalidone on glycemic control. *Am J Hypertens* 2003;16:381–386.
22. Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, et al. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. Enalapril–Felodipine ER Factorial Study Group. *Am J Cardiol* 1997;79:431–435.
23. Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S, et al. Tolerability and blood pressure lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther* 2007;29:279–289.
24. Destro M, Luckow A, Samson M, et al. Efficacy and safety of amlodipine/ valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:294–302.
25. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. on behalf of the EUROPA Investigators. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J* 2010;159:795–802.
26. Remko M. Acidity, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some ACE inhibitors. *Chem Papers* 2007;61:133–141.
27. Remko M. Molecular structure and stability of perindopril erbumine and perindopril L-arginine complexes. *Eur J Med Chem* 2009;44:101–108.
28. Williams B, Lacy PS, Thom 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.
29. Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine-versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial substudy. *Hypertension* 2009;54:724–730.
30. Dolan E, Stanton AV, Thom S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009;27:876–885.
31. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al.; ASCOT-BLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469–480.
32. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895–905.