

Combination of ACE inhibitor perindopril-arginine and calcium channel blocker amlodipine: more than only a reduction of increased blood pressure

Kombinácia inhibítora ACE perindopril arginínu a blokátora kalciového kanála amlodipínu: viac ako len zníženie vysokého tlaku krvi

Remková A

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

Remkova A. **Combination of ACE inhibitor perindopril-arginine and calcium channel blocker amlodipine: more than only a reduction of increased blood pressure.** Cardiology Lett. 2013;22(5):388–394

Abstract. The present management of hypertension focuses not only on blood pressure (BP) values, but also on additional cardiovascular (CV) risk factors. Considering total CV risk in addition to BP levels is aimed to maximize effectiveness of the therapy since in high-risk individuals antihypertensive treatment strategies may be different from those to be implemented in lower-risk individuals. The 2013 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) guidelines on hypertension management now advocate combining two antihypertensive agents for the initial treatment of patients at high CV risk. Also they acknowledge the benefits of simplicity and better compliance with antihypertensive fixed-dose combinations. Those combinations that have been successfully used in trials should be preferable. One two-drug combination recommended by the ESH/ESC is an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor/calcium channel blocker (CCB), such as perindopril/amlodipine. The efficacy and safety of perindopril-arginine/amlodipine combination is well established. The best evidence comes from outcome studies with perindopril/amlodipine combination, particularly the ASCOT trial. Moreover, the perindopril/amlodipine combination therapy can reduce the risk of developing resistant hypertension. In a real-life practice setting, further effective, safe and sustained 24-h ambulatory BP reductions were obtained with the perindopril/amlodipine fixed-dose combination in hypertensive patients uncontrolled on ACE inhibitor and/or CCB. Fig. 3, Ref. 20, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: combination therapy – arterial hypertension – perindopril-arginine/amlodipine – fixed-dosed combinations

Remková A. **Kombinácia inhibítora ACE perindopril arginínu a blokátora kalciového kanála amlodipínu: viac ako len zníženie vysokého tlaku krvi.** Cardiology Lett. 2013;22(5):388–394

Abstrakt. Súčasný manažment hypertenzie sa sústreďuje nielen na hodnoty krvného tlaku (TK), ale aj na prídavné kardiovaskulárne (KV) rizikové faktory. Posúdenie celkového KV rizika popri výške TK má za cieľ maximalizovať účinnosť liečby, keďže u jedincov s vysokým rizikom sa môžu stratégie antihypertenznej liečby odlišovať od tých, ktoré sa používajú u jedincov s nižším rizikom. Odporúčania Európskej hypertenziologickej spoločnosti/Európskej kardiologickej spoločnosti (ESH/ESC, 2013) pre manažment hypertenzie teraz podporujú kombináciu dvoch antihypertenzív na iniciálnu liečbu pacientov s vysokým KV rizikom. Taktiež oceňujú zjednodušenie liečby a zlepšenie compliance pomocou fixných kombinácií antihypertenzív. Preferovať by sa

mali tie kombinácie, ktoré sa úspešne použili v klinických štúdiách. Jednou z dvojkombinácií odporúčaných ESH/ESC je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE)/blokátor kalciového kanála (BKK), ako je perindopril arginín/amlodipín. Účinnosť a bezpečnosť kombinácie perindopril/amlodipín je jasne preukázaná. Najlepším dôkazom pre kombináciu perindoprilu/amlodipínu sú štúdie sledujúce následky, najmä štúdia ASCOT. Navyše, kombinovaná liečba perindoprilom/amlodipínom môže znižovať riziko vzniku rezistentnej hypertenzie. V každodennej praxi sa pomocou fixnej kombinácie perindoprilu/amlodipínu dosiahlo u hypertonikov nedostatočne kontrolovaných inhibítorom ACE a/alebo BKK ďalšie účinné, bezpečné a pretrvávajúce zníženie 24-hodinového TK. Obr. 3, Lit. 20, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: kombinovaná liečba – artériová hypertenzia – perindopril arginín/amlodipín – kombinácie vo fixných dávkach

Hypertenzia a celkové kardiovaskulárne riziko

Priaznivé ovplyvnenie hypertenzie ako modifikovateľného kardiovaskulárneho (KV) rizikového faktora znižuje KV morbiditu a mortalitu a je základným cieľom antihypertenznej liečby. Dlhší čas sa odporúčania na liečbu hypertenzie sústreďovali len na hodnoty tlaku krvi (TK) ako jediný alebo hlavný ukazovateľ určujúci potrebu liečby. Časom sa začala zdôrazňovať kvantifikácia celkového KV rizika, ktorá je dôležitá ako východisko pri prevencii koronárnej choroby srdca. Tento prístup sa dnes všeobecne akceptuje a už viac ako desaťročie sa integroval do odporúčaní Európskej hypertenziologickej spoločnosti/Európskej kardiologickej spoločnosti (ESH/ESC) pre manažment artériovej hypertenzie (1). Táto koncepcia je založená na skutočnosti, že len malá časť populácie hypertonikov má zvýšenie samotného TK, ale u väčšiny z nich sa pridružujú aj ďalšie KV rizikové faktory. Hypertenzia a ďalšie KV rizikové faktory sa môžu vzájomne potencovať a spôsobovať, že celkové KV riziko je vyššie než je to pri súčte jeho jednotlivých zložiek. Napokon, u vysoko rizikových jedincov môže byť stratégia antihypertenznej liečby odlišná od tej, ktorá sa používa u jedincov s nižším rizikom. Existujú dôkazy, že u jedincov s vysokým rizikom je kontrola TK ťažšia a častejšie vyžaduje kombináciu antihypertenzív s inými liekmi. Liečebný postup by mal teda brať do úvahy popri hodnotách TK aj celkové KV riziko.

Stanovenie celkového kardiovaskulárneho rizika

Identifikovanie jedincov s nízkym, stredným, vysokým a veľmi vysokým rizikom vyžaduje použitie modelov na odhad celkového KV rizika, aby bolo možné podľa toho zvoliť najvhodnejší liečebný postup.

Model SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), ktorý sa vyvinul na základe veľkých európskych kohortových štúdií, odhaduje riziko úmrtia na KV (nielen koronárne) ochorenie počas 10 rokov podľa veku, pohlavia, fajčenia, celkového cholesterolu a systolického TK (STK) (2). Model SCORE umožňuje pri hodnotení KV rizika brať do úvahy aj jednotlivé krajiny Európy, ktoré sú rozdelené do dvoch skupín – s vysokým a nízkym rizikom. V SCORE je celkové KV riziko vyjadrené ako absolútne riziko úmrtia na koronárnu chorobu srdca v priebehu 10 rokov.

Viac ako desaťročie medzinárodné odporúčania pre manažment hypertenzie (1999 a 2003 WHO/International Society of Hypertension, 2003 a 2007 ESH/ESC) stratifikovali KV riziko do rôznych kategórií, podľa výšky TK, KV rizikových faktorov, asymptomatickej dysfunkcie orgánov, prítomnosti diabetu, symptomatickej koronárnej choroby srdca alebo chronického ochorenia obličiek. Klasifikácia na nízke, stredné, vysoké a veľmi vysoké riziko sa ponechala v súčasných odporúčaníach a vychádza z 10-ročného rizika KV mortality, definovaného podľa odporúčaní ESC (2012) pre prevenciu kardiovaskulárnych ochorení v klinickej praxi (1, 3) (**obrázok 1**).

Vysoké kardiovaskulárne riziko a stratégia antihypertenznej liečby

U hypertonikov s vysokým KV rizikom sa môže stratégia antihypertenznej liečby odlišovať napríklad iniciáciou a intenzitou liečby alebo použitím kombinácií liekov. Hypertonici s vysokým KV rizikom profitujú z kombinovanej antihypertenznej liečby. Metaanalýza 42 štúdií u 11 000 pacientov ukázala, že kombinovanie dvoch liekov z odlišných skupín antihypertenzív potencuje redukciu TK omnoho viac než zvýšenie dávky jedného lieku (4).

Výhodou iniciálnej kombinovanej liečby je promptnejšia odpoveď u väčšieho počtu pacientov (potenciálne priaznivá u vysoko rizikových pacientov), ako aj väčšia pravdepodobnosť dosiahnuť cieľový TK u pacientov s vyššími hodnotami TK. Ďalšou výhodou je aj fyziologická a farmakologická synergia medzi rôznymi skupinami liekov, ktorá môže nielen zdôvodniť výraznejšiu redukciu TK, ale aj menší počet nežiaducich účinkov. Iniciálnu kombinovanú antihypertenznú liečbu možno zväziť u pacientov s vysokým rizikom alebo s výrazne vysokým bazálnym TK (1).

Liečebné stratégie a voľba liekov podľa najnovších odporúčaní ESH/ESC 2013 (1)

Diuretiká (tiazidy, chlortalidón a indapamid), betablokátory, blokátory kalciového kanála (BKK), inhibítory enzýmu

Iné rizikové faktory, Orgánové postihnutie alebo ochorenie	Tlak krvi (mmHg)			
	Vysoký normálny STK 130-139 alebo DTK 85-89	1. stupeň hypertenzie STK 140-159 alebo DTK 90-99	2. stupeň hypertenzie STK 160-179 alebo DTK 100-109	3. stupeň hypertenzie STK ≥ 180 alebo DTK ≥ 110
Žiadne iné rizikové faktory		nízke riziko	stredné riziko	vysoké riziko
1-2 rizikové faktory	nízke riziko	stredné riziko	stredné až vysoké riziko	vysoké riziko
≥3 rizikové faktory	nízke až stredné riziko	stredné až vysoké riziko	vysoké riziko	vysoké riziko
Orgánové postihnutie, chronické obličkové ochorenie štádium 3 alebo diabetes	stredné až vysoké riziko	vysoké riziko	vysoké riziko	vysoké až veľmi vysoké riziko
Symptomatické kardiovasku- lárne alebo renálne ochorenie štádium ≥4 alebo diabetes s poškodením orgánov alebo rizikovými faktormi	veľmi vysoké riziko	veľmi vysoké riziko	veľmi vysoké riziko	veľmi vysoké riziko

Obrázok 1 Stratifikácia celkového kardiovaskulárneho rizika v kategóriách s nízkym, stredným, vysokým a veľmi vysokým rizikom podľa systolického (STK) a diastolického tlaku krvi (DTK) a prevalencie rizikových faktorov, asymptomatického orgánového postihnutia, diabetu, štádia chronického obličkového ochorenia alebo symptomatického kardiovaskulárneho ochorenia (1)

Figure 1 Stratification of total cardiovascular risk in categories of low, moderate, high and very high risk according to systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and prevalence of risk factors, asymptomatic organ damage, diabetes, chronic kidney disease stage or symptomatic cardiovascular disease (1)

Tlak krvi (blood pressure); STK (systolic blood pressure); DTK (diastolic blood pressure); normálny (normal); stupeň hypertenzie (grade of hypertension); nízke riziko (low risk); nízke až stredné riziko (low to moderate risk); stredné riziko (moderate risk); stredné až vysoké riziko (moderate to high risk); vysoké riziko (high risk); vysoké až veľmi vysoké riziko (high to very high risk); veľmi vysoké riziko (very high risk); iné rizikové faktory, orgánové postihnutie alebo ochorenie (other risk factors, asymptomatic organ damage or disease); žiadne iné rizikové faktory (no other risk factors); rizikové faktory (RF – risk factors); orgánové postihnutie, chronické obličkové ochorenie štádium 3 alebo diabetes [organ damage (OD), chronic kidney disease (CKD) stage 3 or diabetes]; symptomatické kardiovaskulárne alebo renálne ochorenie štádium ≥ 4 alebo diabetes s poškodením orgánov alebo rizikovými faktormi (symptomatic cardiovascular disease, CKD stage ≥ 4 or diabetes with OD/RFs)

konvertujúceho angiotenzín (ACE) a blokátory receptora pre angiotenzín sú všetky vhodné a odporúčané na iniciálnu aj udržiavaciu antihypertenznú liečbu alebo v monoterapii, alebo v niektorých vzájomných kombináciách.

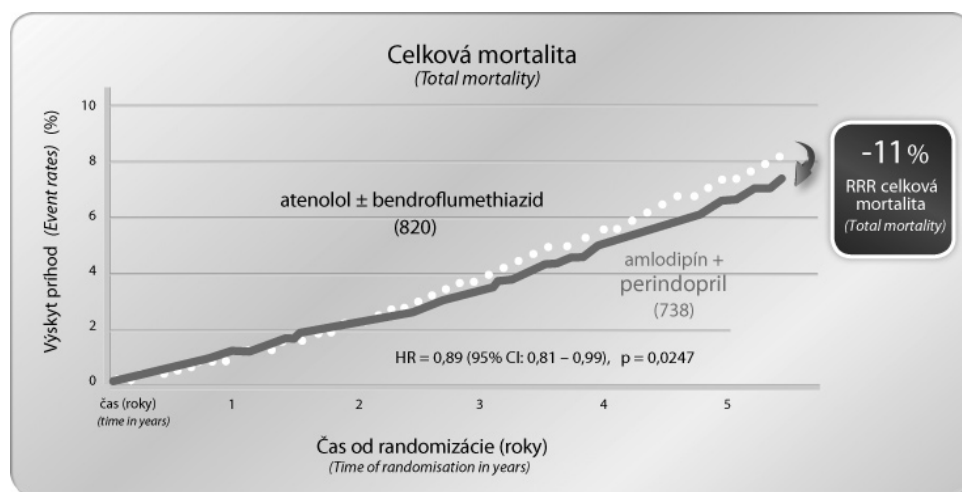
V špecifických situáciách by sa mal preferovať výber tých liekov, ktoré sa pritom použili v klinických štúdiách alebo preukázali vyššiu účinnosť pri špecifických typoch orgánovej dysfunkcie.

U pacientov s výrazne vysokým bazálnym TK alebo pri vysokom KV riziku prichádza do úvahy iniciácia antihypertenznej liečby dvojkombináciou liekov (1). V súčasných odporúčaniach ESH/ESC (2013) pre manažment hypertenzie (1) sa kladie dôraz práve na kombináciu dvoch antihypertenzív v iniciálnej liečbe hypertonikov s vysokým KV rizikom, u ktorých je dôležité čím skôr dosiahnuť cieľové hodnoty TK. Mali by sa pritom preferovať tie kombinácie, ktoré sa úspešne použili v klinických štúdiách. Jednou z dvojkombinácií odporúčaných ESH/ESC je inhibítor ACE/BKK, ako je napríklad

perindopril/amlodipín (1). Odporúča sa favorizovať kombinácie fixných dávok dvoch antihypertenzív v jednej tablete, pretože zníženie počtu tabletiiek za deň zlepšuje adhérenciu k liečbe a tým aj kontrolu hypertenzie (1).

Fixná kombinácia perindoprilu arginínu/amlodipínu v liečbe hypertenzie

Po zverejnení výsledkov klinických štúdií, ako je ACCOMPLISH (5) a ASCOT-BPLA (6) sa v súčasnosti zdôrazňuje včasnšie použitie kombinácií antihypertenzív vo fixných dávkach, pretože väčšina hypertonikov vyžaduje na dosiahnutie cieľových hodnôt TK viac ako jedno antihypertenzívum. Antihypertenzná účinnosť fixnej kombinácie inhibítora ACE perindoprilu a BKK amlodipínu je dobre preukázaná (6, 7). Oproti kombinácii betablokátor a diuretikum je táto kombinácia výhodná pri redukcii KV príhod. Perindopril je inhibítor



Obrázok 2 Redukcia celkovej mortality v štúdií ASCOT-BPLA (6)

Figure 2 Reduction of total mortality in ASCOT-BPLA trial (6)

RRR – zníženie relatívneho rizika (relative risk reduction)

torom ACE, ktorý sa vybral do štúdie ASCOT-BPLA pre jeho 24-hodinové trvanie účinku, s pomerom „trough-to-peak“ (T/P) 75 – 100 % a dávkovanie raz denne, ktorý je komplementárny s amlodipínom (T/P pomer 87 % a dávkovanie raz denne) (8). Liečbou amlodipínom/perindoprilom sa v štúdií ASCOT-BPLA dosiahlo významné zníženie celkovej mortality (o 11 %) a KV mortality (o 24 %) (6) (**obrázok 2**).

Klinická synergia medzi perindoprilom a BKK v sekundárnej prevencii pri koronárnej chorobe srdca

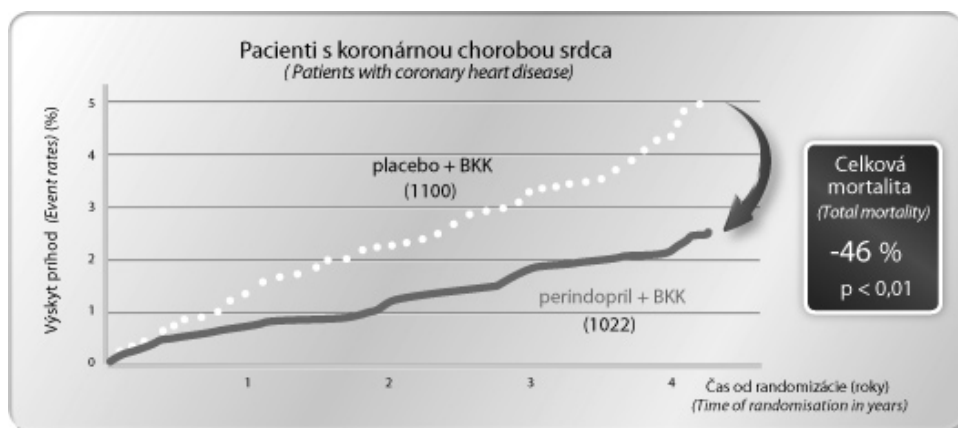
Post hoc analýza štúdie EUROPA poskytla dôkaz o klinickej synergii medzi ACE inhibítorom perindoprilom a BKK v sekundárnej prevencii u pacientov s koronárnou chorobou srdca (9). Databáza z tejto štúdie sa použila na posúdenie účinku dlhodobej kontinuálnej liečby perindoprilom a BKK na výskyt KV následkov u pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca (10). Analýza ukázala, že pacienti liečení perindoprilom a BKK profitujú z výrazne vyššieho zníženia rizika celkovej mortality a KV morbidít oproti tým, ktorí dostávajú placebo a BKK (9). V subpopuláciách pacientov, ktoré dostávali perindopril, bol nižší výskyt príhod tvoriacich zložený primárny ukazovateľ (KV mortalita + nefatálny infarkt myokardu + resuscitácia pre zastavenie srdca) 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 %. Relatívne riziko výskytu príhod primárneho ukazovateľa sa pri liečbe perindoprilom/bez BKK znížilo významne o 18 % (výskyt príhod v 6,6 %) versus placebo/bez BKK (vý-

skyt príhod v 8,0 %). Pridanie perindoprilu (versus placebo) pacientom s koronárnou chorobou srdca, ktorí už dostávali BKK, viedlo k významnému 46 % zníženiu celkovej mortality (**obrázok 3**). Kombinovanou liečbou perindopril/BKK (versus placebo/bez BKK) sa dosiahlo významné zníženie rizika výskytu primárne sledovaného ukazovateľa 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 % (9).

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. Porovnaním výsledkov u pacientov, ktorí dostávali kombináciu perindopril/BKK, samotný perindopril a samotný BKK možno usudzovať na prítomnosť klinickej interakcie kombinácie perindoprilu a BKK, s výraznejším účinkom na vznik následkov než sa dalo predpokladať na základe jednoduchého navýšenia ich jednotlivých účinkov. Pri potenciovaní ich kardioprotektívnych účinkov ide pravdepodobne aj o iné mechanizmy, ktoré sú nad rámec tých, ktoré súvisia so samotným TK (9, 11, 12). Kým v populácii štúdie EUROPA sa preukázal pozitívny vplyv perindoprilu na funkciu endotelu a zníženie veľkosti nekalcifikovaných plakov, s liečbou amlodipínom sa spája trend k zníženiu progresie aterosklerózy.

Výber antihypertenznej liečby vo vzťahu k rezistentnej hypertenzii

Rezistentná hypertenzia je známa klinická jednotka, ktorá nebola dodnes dostatočne preskúmaná (13). Variabilne je



Obrázok 3 Kaplanova-Meierova krivka pre celkovú mortalitu pri liečbe perindopril/BKK versus placebo/BKK: post hoc analýza zo štúdie EUROPA (9)

Figure 3 Kaplan-Meier curves for total mortality in patients receiving perindopril/CCB versus placebo CCB: post hoc analysis of the EUROPA study (9)
BKK – blokátor kalciového kanála (CCB – calcium channel blocker)

definovaná ako nedosiahnutie cieľových hodnôt TK napriek súčasnému použitiu troch antihypertenzív z odlišných skupín, vrátane jedného diuretika (1, 13). V závislosti od sledovanej populácie a úrovne sledovania sa prevalencia rezistentnej hypertenzie udáva medzi 5 – 30 % z celkovej populácie hypertonikov (1).

Pacienti s rezistentnou hypertenziou majú vyššie riziko KV morbidít a mortality v porovnaní s tými, u ktorých sa hypertenzia ľahšie dostane pod kontrolu (1, 13). Toto zvýšené KV riziko u pacientov s rezistentnou hypertenziou pravdepodobne súvisí s vysokými hodnotami TK a prítomnosťou súčasných komorbidít, ako je diabetes, spánkové apnoe, ochorenie obličiek a obezita. Je však možné, že rezistentná hypertenzia môže nezávisle zvyšovať KV riziko, čo si vyžaduje ďalšie štúdium (13).

Veľká databáza hypertonikov z randomizovanej štúdie ASCOT-BPLA (6) umožnila zdokumentovať výskyt rezistentnej hypertenzie a poskytla vynikajúcu príležitosť na štúdium jej bazálnych určujúcich faktorov, ako aj na vyvinutie rizikového skóre na identifikáciu hypertonikov s vysokým rizikom vzniku rezistentnej hypertenzie (13). Asi u jednej tretiny (1 258) predtým neliečených hypertonikov ($n = 3\,666$) a asi u polovice (9 333) celkovej populácie ($n = 19\,257$) sa počas sledovania (medián 5,3 a 4,8 roka) vyvinula rezistentná hypertenzia. V populácii hypertonikov štúdie ASCOT-BPLA boli dvoma najdôležitejšími určujúcimi faktormi vzniku rezistentnej hypertenzie bazálny STK a následný výber antihypertenzív (13). Randomizácia na liečbu amlodipín ± perindopril (versus atenolol ± tiazidové diuretikum) významne znižovala riziko vzniku rezistentnej hypertenzie. Rezistentná hypertenzia sa vyvinula u 41 % pacientov randomizovaných na liečbu atenololom ± tiazidovým diuretikom a len u 27 % tých pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu amlo-

dipínom ± perindoprilom (13). Diabetes, hypertrofia ľavej komory srdca, mužské pohlavie, zvýšená glykémia na lačno a vyšší „body mass index“ (BMI) boli ďalšími významnými prognostickými faktormi vzniku rezistentnej hypertenzie tak v neliečenej, ako aj v celkovej populácii hypertonikov.

Súvislosť medzi vyšším bazálnym STK (> 160 mmHg) a rizikom vývoja rezistentnej hypertenzie nie je prekvapujúca. Môže byť sprostredkovaná arteriálnou tuhosťou, ktorá alebo ako príčina, alebo ako dôsledok je spojená so zvýšeným STK pozorovaným následkom starnutia. Zistená prevalencia rezistentnej hypertenzie v čase ukončenia štúdie bola u predtým neliečenej skupiny približne 35 % a v celkovej populácii 50 %. Zvyšujúci sa vek bol významne spojený so zvýšením rizika rezistentnej hypertenzie.

Randomizácia na liečbu založenú na amlodipíne predstavovala najprotektívnejší premenný faktor proti riziku rozvoja rezistentnej hypertenzie (13). Potenciálny mechanizmus pre túto protekciu zahŕňa výraznejšie zníženie brachiálneho TK (6), centrálného aortálneho TK (14), variability TK (15), a pravdepodobne aj arteriálnej tuhosti v porovnaní s liečebnou stratégiou založenou na atenolole. Tento nález poukazuje na to, že optimálny výber kombinácie antihypertenzív môže znížiť riziko rozvoja rezistentnej hypertenzie u všetkých pacientov bez zreteľa na pridružené komorbidít alebo na bazálne riziko.

Kombinácia perindopril arginín/amlodipín – účinná celodenná (24-hodinová) kontrola tlaku krvi

V diagnostike a manažmente hypertenzie nadobúda čoraz väčší význam 24-hodinové ambulantné monitorovanie TK (ABPM). Považuje sa za dôležitejšie a informatívnejšie než

klasické meranie brachiálneho TK, lebo umožňuje lepšie zhodnotiť účinnosť antihypertenznej liečby počas celých 24 hodín, vrátane nočného TK. Pomocou ABPM možno presnejšie posúdiť aj zníženie KV rizika ako bežným zmeraním TK v ambulancii.

Prvé klinické údaje o účinnosti perindoprilu arginínu/amlopidínu vo fixnej kombinácii znižovať 24-hodinový TK priniesla štúdia PEARL (16). PEARL (PERindopril/Amlodipine Reduction of blood pressure Level) bola prospektívna, multicentrická, trojmesačná observačná štúdia, ktorá sa uskutočnila vo veľkom súbore 10 335 hypertonikov v rutínnej klinickej praxi. Posudzovala antihypertenznú účinnosť a bezpečnosť kombinácie perindoprilu arginínu/amlopidínu vo fixných dávkach (5/5, 5/10, 10/5 alebo 10/10 mg, s možnosťou titrácie nahor po mesiaci liečby) v ambulantnej liečbe pacientov s esenciálnou hypertenziou, ktorí pri predchádzajúcej liečbe inhibítormi ACE (ramipril, enalapril) a/alebo BKK nedosahovali cieľové hodnoty TK (t. j. TK v ambulancii $\leq 140/90$ mmHg alebo $\leq 130/80$ mmHg u pacientov s vysokým/veľmi vysokým KV rizikom).

Pacienti mali v ambulancii priemerné bazálne hodnoty brachiálneho TK $159,8 \pm 16,0/94,3 \pm 10,3$ mmHg (priemer $\pm$ SD). Fixná kombinácia perindoprilu arginínu/amlopidínu viedla v hlavnej štúdii PEARL po troch mesiacoch liečby k významnému zníženiu TK meraného v ambulancii a normalizovala vysoký TK u väčšiny pacientov (76 %).

Podobné výsledky sa zistili aj v podštúdii PEARL ABPM (u 262 pacientov), s významným znížením priemerného 24-hodinového TK, denného TK a nočného TK. Priemerný TK meraný v ambulancii sa po troch mesiacoch liečby fixnou kombináciou perindoprilu arginínu/amlopidínu znížil na $131,1/80,0$ mmHg, t. j. o $28,7/14,3$ mmHg ($p < 0,001$), pričom 82 % pacientov dosiahlo cieľové hodnoty TK. Po troch mesiacoch liečby fixnou kombináciou perindoprilu arginínu/amlopidínu sa znížil priemerný 24-hodinový TK zo $146,1/84,3$ na $127,6/75,9$ mmHg, t. j. o $18,5/8,4$ mmHg ($p < 0,001$). Kombinácia perindoprilu arginínu/amlopidínu vo fixnej dávke poskytla účinnú kontrolu TK počas 24 hodín u všetkých typov hypertonikov, bez zreteľa na ich komorbidity a predchádzajúcu liečbu. Významné zníženie priemerného 24-hodinového TK a brachiálneho TK sa okrem celkovej populácie pozorovalo aj v podskupine s ťažkou hypertenziou. U pacientov s ťažkou hypertenziou sa 24-hodinový TK znížil o $29,9/22,0$ mmHg; v ambulancii meraný TK sa znížil o $48,1/25,5$ mmHg. Kombinácia perindoprilu arginínu/amlopidínu vo fixnej dávke účinne redukovala brachiálny a 24-hodinový TK aj u pacientov s komorbiditami (koronárna choroba srdca, prekonaná mozgová príhoda, diabetes mellitus 2. typu) a veľmi dobre sa tolerovala, s pozitívnymi metabolickými účinkami.

V štúdii PEARL sa ukázalo, že prevedením pacientov s nekontrolovanou hypertenziou z liečby ACE inhibítormi a/alebo BKK na fixnú kombináciu perindoprilu arginínu/amlopidínu možno dosiahnuť ďalšie účinné, bezpečné a pretrvávajúce

zníženie 24-hodinového TK a TK meraného príležitostne v ambulancii. U týchto pacientov možno považovať použitie perindoprilu arginínu/amlopidínu vo fixnej kombinácii v manažmente hypertenzie za účinnú a bezpečnú možnosť na dosiahnutie normalizácie TK.

Fixná kombinácia perindoprilu arginínu/amlopidínu predstavuje liečbu voľby na účinnú kontrolu 24-hodinového TK u hypertonikov, ktorí nedosiahli cieľové hodnoty TK pri liečbe inhibítormi ACE a/alebo BKK. Touto liečebnou stratégiou možno bez zreteľa na komorbidity dosiahnuť kontrolu TK u 82 % pacientov, ktorí predtým nedosahovali cieľové hodnoty TK pri liečbe inhibítormi ACE a/alebo BKK.

Záver

Kombinácia perindoprilu/amlopidínu predstavuje účinnú a bezpečnú antihypertenznú liečbu, ktorej výhody u hypertonikov s vysokým KV rizikom sú jasne zdokumentované. Na základe výsledkov štúdie ASCOT-BPLA a subanalýzy štúdie EUROPA hodnotiacej BKK je jasne zdokumentovaná jedinečnosť tejto kombinácie na redukcii mortality a zlepšenie prognózy hypertonikov. Táto kombinácia v súčasnosti už obsahuje inovovanú formu perindoprilu arginínu namiesto staršieho, menej výhodného perindoprilu erbumínu (17 – 20). Dostupnosť kombinácie perindoprilu arginínu/amlopidínu vo fixných dávkach (5/5, 5/10, 10/5 alebo 10/10 mg) uľahčuje manažment liečby (s možnosťou jej titrácie), zlepšuje adhérenciu k liečbe a tým aj kontrolu hypertenzie.

Literatúra

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 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). *Eur Heart J* 2013; doi:10.1093/eurheartj/ehf151.
2. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte O, Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease

- prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
4. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
5. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Neminen M, O'Brien E, Ostergren J. 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;366:895–906.
7. Dolan E, Stanton AV, Thom S et al. on behalf of the ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients—an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009;27:876–885.
8. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B. 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.
9. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, Deckers JW, Fox KM, 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.
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). *Lancet* 2003;362:782–788.
11. Remková A, Remko M. El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) y el Estado Protrombótico en la Hipertensión Arterial. *Salud(i)Ciencia* 2011;18(3):220–224.
12. Pella D, Remko M. Fixná kombinácia perindopril arginín/indapamid – existuje lepšia ochrana hypertonikov pred cievny-mu mozgovými príhodami? *Interná med* 2012;12(6):262–266.
13. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, on behalf of the ASCOT investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens* 2011;29(10):2004–2013.
14. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators. 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.
15. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895–905.
16. Nagy VL. Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure Reduction with a Perindopril/Amlodipine Fixed-Dose Combination. *Clin Drug Investig* 2013;33(5): DOI 10.1007/s40261-013-0086-9.
17. Remko M. Acidity, Lipophilicity, Solubility, Absorption, and Polar Surface Area of Some ACE Inhibitors. *Chem Papers* 2007;61:133–141.
18. Remko M, Bojarska J, Ježko P, Sieroń L, Olczak A, Maniukiewicz W. Crystal and molecular structure of perindopril erbumine salt. *J Mol Struct* 2011;997:103–109.
19. Remko M. Molecular structure and stability of perindopril erbumine and perindopril L-arginine complexes. *Eur J Med Chem* 2009;44:101–108.
20. Remko M, Bojarska J, Ježko P, Maniukiewicz W, Olczak A. Molecular structure of antihypertensive drug perindopril, its active metabolite perindoprilat and impurity F. *J Mol Struct* 2013;1036: 292–297.