

Případ pacienta s hypertenzí a vysokým kardiovaskulárním rizikem

MUDr. Jaroslav Brotánek

Ambulance kardiologická, angiologická, interní, Thomayerova nemocnice, Praha

Hypertenze je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerózy ve vyspělém světě a představuje celosvětově jednu z častých příčin předčasného úmrtí. Závažným problémem je i léčba hypertenze u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Hlavním cílem v léčbě vysokého tlaku se dnes jeví ovlivnění osy renin-angiotenzin-aldosteron. Avšak i léčba blokátory RAAS nemusí být vždy zcela jednoznačná a může mít svá úskalí. Uvedená kazuistika představuje hypertonika s již rozvinutým subklinickým orgánovým poškozením. Dokumentuje úvahu o jeho léčbě s ohledem na co možná nejvyšší kardiovaskulární protekci.

Klíčová slova: hypertenze, kardiovaskulární riziko, blokáda RAAS, inhibitory ACE, sartany, perindopril.

A patient with hypertension and high cardiovascular risk

Hypertensive disease is among the most significant risk factors of atherosclerosis in the developed world and represents one of the causes of premature death worldwide. The management of hypertension in patients with a high cardiovascular risk is a major issue. Currently, the main goal of hypertension management is to interfere with the renin-angiotensin-aldosterone system. However, even treatment with RAAS blockers may not always be unequivocal and may have certain pitfalls. The present case report describes a hypertensive patient with an already developed subclinical organ injury. It illustrates treatment considerations with respect to the highest possible cardiovascular protection.

Key words: hypertension, cardiovascular risk, RAAS blockade, ACE inhibitors, sartans, perindopril.

Do kardiologické ambulance v naší nemocnici byl praktickým lékařem doporučen pacient středního věku s údajně obtížně kompenzovatelnou hypertenzí a dušností. Po založení karty v kartotéce a natočení EKG se ve dveřích ordinace objevil velmi rozložitý muž. Na první pohled zcela určitě přesahoval 180 cm výšky a můj odhad jeho tělesné hmotnosti v tuto chvíli byl jistě kolem 120 kg. Exaktní měření moje předpoklady potvrdily – 189 cm a 131 kg. I když dle BMI (36,6 kg/m²) spadl již do kategorie obezity 2. stupně, při jeho výšce se obezita vizuálně přeci jenom trochu ztrácela. Podal mi poukaz na vyšetření od praktika a začal mi líčit své potíže. Je mu 48 let. Asi před 6 roky mu byla náhodně zjištěna hypertenze, na kterou nyní užíval Lozap H, jednu tabletu denně. Jiné léky nebere. Pracuje jako soukromý podnikatel, má obchody s potravinami

a trafikou. V osobní anamnéze popřel jakékoli jiné onemocnění, vyjma mnohočetných zlomenin. Sám to charakterizoval tím, že v jeho těle snad neexistuje žádná kost, kterou by neměl zlomenou. Zřejmě na mé tváři viděl udivený výraz, a tak hned na vysvětlenou dodal proč. Jeho celoživotním koníčkem jsou motorky. Jezdí na terénních i silničních a sbírá motocyklové veterány, které zprovozňuje. A při jízdě na motocyklu se občas spadne, že? A když už jezdíte na motorce, tak u toho i kouříte, to vlastně patří k takové image. A po ježdění se cestou z garáže staví na stopečku vodky. Už nyní je jednoznačně patrné, že s jeho rizikovými faktory a životostí to moc slavné nebude. „Jak se stravujete?“ „Znáte to, přes den objíždím obchody, tak to je salám a rohlíky, nebo nějaký salát zastudena, večer dojezu pozdě a docela hodně se dojím. S tím kouřením jsem

už taky chtěl skoncovat, pokoušel jsem se o to, ale přibral jsem pak deset kilo. A když několik kilogramů zhubnu, tak je zase rychle nabru zpět“. Zeptal jsem se, co ho nyní nejvíce trápí. Odvětil, že po několika měsících má vyšší tlak a také se přinámaže zadýchává. Musí se zastavit, když vyjde jedno a půl patra, také při rychlejší chůzi do kopce již nestačí ostatním. Sám ale hned podotkl, že toho vlastně moc nenachodí, že hlavně jezdí autem nebo na motocyklu. „A když sednu na motorku, tak všem ostatním hravě stačím!“ Na hypertenzi dříve bral jenom Lozap 50 mg, v posledních týdnech mu ho praktický lékař navýšil na již zmiňovaný Lozap H. Ale výrazný efekt, že by se tlak snížil, nepozoroval. Stále si doma měřil hodnoty kolem 155/95 – 98 mmHg. V rodinné anamnéze se u jeho tatínka vyskytlá hypertenze a obezita, maminka má diabetes mellitus.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jaroslav Brotánek

Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4 – Krč

Cit. zkr: Med. praxi 2016; 13(2): 83–88

Článek přijat redakcí: 8. 3. 2016

Článek přijat k publikaci: 22. 3. 2016

Při fyzikálním vyšetření jsem naměřil krevní tlak 150/100 mmHg, tepová frekvence byla 82/min. Na hlavě a krku byl nález normální, stejně tak byl v normě i auskultační nález na srdci a plicích. Břicho bylo palpačně nebolestivé, bez rezistence, játra nepřesahovala žeberní oblouk a slezina byla nehmatná. Dolní končetiny byly bez otoků, ale periferně byly hůře hmatné pulzace. Na EKG byl sinusový rytmus, převodní intervaly byly v normě, ale byly patrné známky, které již splňovaly kritéria hypertrofie levé komory srdeční dle indexu Sokolow. Do medikace jsem pacientovi přidal 5 mg amlodipinu 1x denně a odeslal jej na další vyšetření.

Za několik dnů jsem již měl v kartě biochemické a další pomocné testy. Pacient měl zcela v normě krevní obraz. Z biochemických hodnot byly normální hodnoty urey, kreatininu a mineralogramu, rovněž močový nález byl bez patologie. Jaterní testy byly jen lehce nadhraniční – AST 0,70 μ kat/l a AST 0,74 μ kat/l. Bilirubin, GMT a ALP byly v normě. Glykemie byla 6,2 mmol/l a lipidogram mě vůbec nepřekvapil – celkový cholesterol 6,2 mmol/l, LDL cholesterol 4,1 mmol/l, HDL cholesterol 1,0 mmol/l a triglyceridy 2,3 mmol/l. Provedená echokardiografie potvrdila koncentrickou hypertrofii levé komory. Kinetika jejích stěn byla ale v normě, stejně tak ejekční frakce. Avšak byly již přítomny jednoznačné známky, které poukazovaly na diastolickou dysfunkci levé komory. Rentgen hrudníku byl bez abnormalit. Vzhledem k vyšším jaterním testům jsem u pacienta nechal ještě provést sonografii břicha, která popsala pouze steatózu jater, která by korelovala s nálezem lehce zvýšených aminotransferáz. Pro hůře palpovatelné tepny na nohách jsem pacienta objednal na dopplerovské vyšetření tepen dolních končetin. I zde jsem nebyl nikterak překvapen. Ve zprávě bylo popsáno snížení tlaku kotník-paže < 0,9 a ICHDK I. stupně. Pacientovi jsem při následující kontrole, kdy měl TK 145/90 mmHg, doporučil režimová a dietní opatření, do medikace jsem vzhledem k ICHDK přidal Godasal 100 mg 1x denně a nasadil atorvastatin 20 mg denně. Rovněž jsem provedl změnu v antihypertenzní medikaci. Vysadil jsem Lozap H (pacient nikde v anamnéze neuváděl nesnášenlivost inhibitorů ACE a hydrochlorothiazid se mi při poruše glykoregulace a patologickém lipidogramu nezdál nejideálnější) a nahradil jej perindopilem (Prestarium Neo) 1x1 denně. Amlodipin jsem zatím ponechal.

Pacient se ale dostavil před řádným termínem další kontroly. Byl sklíčený a popsal mi svůj

nepříjemný nedělní zážitek. I přes svůj věk se nechal přesvědčit svými synovci a vyrazil s nimi na projížďku na silničním motocyklu (jak sám zmínil, a já o tom raději nic nechtěl vědět, jel někdy i kolem 200 km/h.). A pak se to stalo. Při riskantním předjížděcím manévru ve velké rychlosti se mu objevila tlaková bolest za sternem, provázená silnou dušností. Potíže byly tak silné, že ho přinutily okamžitě na blízké benzínové pumpě zastavit, musel se tam posadit a vydýchat. Nepříjemný stav během asi 15 minut vymizel. Dále popisoval, že byl silně opoceny. Po čase s vypětím všech sil dojel domů, kde si lehnul a usnul. Problém se již znovu neopakoval. I přes EKG křivku, na které nebyly žádné ložiskové změny, jsem pacienta hospitalizoval. Opakovaná hodnota troponinu T byla sice lehce zvýšená, ale nevykazovala při opakovaném odběru dynamiku. I přesto jsem pacienta indikoval ke koronarografickému vyšetření, které prokázalo sice difúzní, ale nevýznamné postižení koronárních tepen. Potíže při motocyklovém „výletu“ mohly být zřejmě způsobeny prudkým vzestupem krevního tlaku, který spolu s diastolickou dysfunkcí vedl k dušnosti a tlaku na hrudi. Při dimisi dostal pacient upravenou medikaci. Atorvastatin byl sloučen s amlodipinem do jedné tablety podávané 1x denně, perindopril byl navýšen na 10 mg denně.

Při další ambulantní kontrole byl pacient bez obtíží, zhubl asi 6 kg, TK se mu pohyboval kolem 130/80 mmHg. Vylepšily se i metabolické parametry, glykemie byla 6 mmol/l, glykovaný hemoglobin 45 mmol/mol. LDL cholesterol klesnul k mému údivu na 1,8 mmol/l a triglyceridy na 1,9 mmol/l. Pacient určitě musel dodržovat dietní režim! I hodnoty krevního tlaku při 24hodinovém monitorování byly normální. Při echokardiografických kontrolách byla patrna mírná regrese hypertrofie levé komory. Pacient byl bez obtíží, dále dobře spolupracoval, léčbu toleroval dobře, bez nežádoucích příznaků.

Diskuze

Kazuistika popisuje pacienta s typickým kardiometabolickým syndromem. Podle definice tohoto syndromu náš pacient splňoval čtyři kritéria z pěti. Dále již u něj byly projevy subklinického orgánového postižení, jakým je snížení poměru tlaku kotník-paže a nález hypertrofie levé komory srdeční jak na EKG, tak i echokardiograficky. I koronarografie prokázala subklinickou

aterosklerózu nálezem bytí zatím hemodynamicky nevýznamných, ale přesto již přítomných plátů v koronárním řečišti. Nemocní s kardiometabolickým syndromem jsou výrazně ohroženi vznikem aterosklerotických onemocnění. Jak dokládají četné provedené studie, u těchto osob je 5x vyšší riziko vzniku diabetes mellitus a 2x vyšší riziko vzniku kardiovaskulární příhody (1). Vstupními hodnotami glykemie se náš pacient řadil do skupiny prediabetu, respektive do jednotky nazývané hraniční glykemie nalačno (5,6–6,9 mmol/l). Prediabetes se v dospělé populaci vyskytuje asi v 10% (2), když k definici přiřadíme i kardiometabolický syndrom, dostáváme se již k hodnotě 25% (1). Při hodnocení kardiovaskulárního rizika hypertonika podle guidelines ESH a ESC 2013 (3) by náš pacient při svých hodnotách krevního tlaku, rizikových faktorech a přítomnosti subklinického orgánového postižení již patřil do skupiny velmi vysokého rizika. Nález hypertrofie levé komory srdeční je prediktorem zvýšené kardiovaskulární morbidity a mortality (4). Příčinou zvýšené úmrtnosti při jejím výskytu může být vznik srdečního selhání, častější výskyt arytmií (hlavně fibrilace síní) a možnost vzniku CMP (5). Srdeční selhání může být často diastolické (i náš pacient měl diastolickou dysfunkci). Mnohdy ale diastolická dysfunkce není projevem hypertrofie levé komory, ale je dána vztahem funkce komory k vlastnostem velkých tepen. U hypertenze bývá velmi často významná rigidita tepen, která vede ke zvýšení afterloadu. Levá komora reaguje kompenzatorně zvýšením kontraktility, což však způsobí prodloužení doby relaxace a vede k nárůstu plicního tlaku, což ve výsledku může vyústit k srdečnímu selhání (6).

Jak dokládají všechna tato výše uvedená neblahá fakta, je nezbytné urgentně a radikálně u pacienta ve všech směrech intervenovat. Jaké se nám vlastně nabízejí možnosti? Za prvé, musíme poučit pacienta o změně životního stylu, která zahrnuje zanechání kouření, dietní stravu a pohybovou aktivitu. Je ale jisté, že při jeho hodnotách krevního tlaku musíme přidat anti-hypertenzní léčbu. Můžete se zeptat, proč byla provedena změna sartanu za inhibitor ACE, proč nebyla například zvýšena dávka Lozapu? Vždyť sartany patří do základních tříd antihypertenziv, takže mohou být použity jako lék první volby a rovněž působí na systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Pokusím se na to odpovědět a rozebrat situaci podrobněji.

Na začátku odpovědi si musím ujasnit, co je pro daného pacienta nejdůležitější. Za prvé je mým cílem ovlivnění a normalizace hypertenze, což je nesmírně významné. Na druhé straně se pouze s tím nesmím spokojit a musím se snažit ovlivnit i pacientovo celkové kardiovaskulární riziko. Při tom musím uvážit použití nejvhodnějších léků. A zde se dostávám znovu k otázce – inhibitor ACE nebo sartan? Podobnou otázkou se v poslední době zabývaly velké metaanalýzy klinických studií. Jednou z nich byla práce nizozemských autorů (7). Zahrnula téměř 158 998 pacientů ve 20 studiích, z let 2000–2011. Průměrná doba sledování byla 4,3 roku. Byly vybírány studie, kde pacienti byli již léčeni moderními přístupy včetně antiagregační léčby a statinů. Analýza prokázala, že inhibice RAAS vedla ke statisticky významnému 5% snížení mortality a 7% snížení kardiovaskulární mortality. Údaje ze sedmi studií s inhibitory ACE ukázaly, že jejich podávání je spojeno se statisticky významným 10% poklesem mortality a dokonce mají trend ke 12% snížení kardiovaskulární mortality (8). U AT1-blokátorů nebylo snížení mortality prokázáno. Rovněž zajímavým faktem je skutečnost, že v analýze studií pouze s inhibitory ACE bylo nejvyšší snížení celkové i kardiovaskulární mortality (o 13 % a 22 %) pozorováno ve studiích ASCOT-BPLA, ADVANCE a HYVET. Ve všech těchto studiích byl použit perindopril. Dá se tedy říci, že pozitivní výsledek celé skupiny byl založen hlavně na výsledcích léčby perindopilem (8, 9).

Další práce hodnotila účinnost inhibitorů RAAS v prevenci celkové mortality, KV mortality, infarktů myokardu, CMP u pacientů s hypertenzí z hlediska number-needed-to-treat (NNT, tedy počtu pacientů, které je potřeba léčit) (10). K analýze bylo použito 18 studií o celkovém počtu 152 886 pacientů; průměrná délka sledování byla 4,3 roku. Sedm studií bylo s inhibitory ACE, 11 s AT1-blokátory. Střední hodnota NNT byla 113, což znamená, že je nutno léčit 113 pacientů inhibitory RAAS po dobu 4,3 roku k zabránění 1 úmrtí. Když byla analýza provedena odděleně, inhibitory ACE mortalitu snížily, sartany ji neovlivnily. (NNT bylo 67 pro ACEI a 335 pro sartany). Podobné výsledky byly i u kardiovaskulární mortality (NNT 116 u ACEI a 409 u sartanů). Je otázkou, zda jsou tyto výsledky u ACEI dobré či špatné. Můžeme je porovnat například s údaji o léčbě dyslipidemie v primární prevenci u vysoce rizikových pacientů – zde je NNT 190

po dobu 4,8 let u celkové mortality (11). Podávání statinů u mužů s hypercholesterolemií zjistilo NNT 112 po dobu 4,9 roku u celkové mortality, 44 u fatálních a nefatálních koronárních příhod a 642 u CMP (12). Při tomto srovnání jsou výsledky léčby inhibitory ACE u celkové a KV mortality výborné a musíme na ně ještě nahlížet i pro další přínosy v léčbě hypertenze, tj. z pohledu na snížení morbiditu. To bylo hodnoceno složeným parametrem, který zahrnoval snížení výskytu infarktu myokardu a CMP. Zde bylo NNT 86. Regresní analýza navíc prokázala, že ACEI zajišťují snížený výskyt koronárních příhod i bez poklesu krevního tlaku (10).

Vliv inhibitorů ACE a sartanů na celkovou a kardiovaskulární mortalitu byl rovněž porovnán u vysoce rizikových pacientů s diabetes mellitus. Tato metaanalýza zahrnula 35 studií. Při léčbě inhibitory ACE u diabetiků poklesla celková mortalita o 13 % a kardiovaskulární mortalita o 17 %. Léčba sartany tyto parametry u diabetiků neovlivnila. Regresní analýza prokázala, že pozitivní vliv inhibitorů ACE nebyl závislý na počáteční hodnotě krevního tlaku, proteinurii ani typu diabetes mellitus (13).

Čím si však můžeme vysvětlit tak pozitivní vliv inhibitorů ACE oproti AT1-blokátorům, který popisovaly výše uvedené metaanalýzy? Abychom mohli rozklíčovat tento hlavolam, musíme se vrátit k fyziologii a patofyziologii osy renin-angiotenzin-aldosteron. Tento systém patří k evolučně nejstarším regulačním mechanismům. Jeho prvotní formy se objevují již u prokaryontních organismů. Hlavní funkcí RAAS je zesílení působení sympatického nervového systému. Oba systémy se podílejí na činnosti, která vede k regulaci krevního tlaku a hemodynamické stabilitě. Avšak dlouhodobá aktivace obou systémů přináší jejich nositelům problém ve vzniku hypertenze (14). Jedním z významných nežádoucích faktorů se stává oktapeptid angiotenzin II. Vede k vazokonstrikci, endoteliální dysfunkci a zvyšuje apoptózu endoteliálních buněk. Způsobuje remodelaci cév a tuhnutí tepen. V srdci navozuje hypertrofii a konstrikci koronárních arterií. Zvyšuje tvorbu reninu v ledvinách, vede k rozvoji nefropatie a albuminurie. Je odpovědný za sekreci aldosteronu a s ním spojenou retenci sodíku a vody (8). Inhibitory ACE blokují konverzi angiotenzinu I na angiotenzin II, která vede kromě poklesu krevního tlaku i k pozitivním pleiotropním účinkům (např.

protizánětlivým, antioxidačním a antitrombotickým) (15).

Efekt inhibitorů ACE nemusí být dlouhodobě plně zachován, protože dochází k tzv. úniku angiotenzinu II alternativními metabolickými cestami, například chymázou. Proto se zdálo, že sartany tento nežádoucí jev odstraní, neboť neumožňují navázání angiotenzinu II na AT1 receptory. Selektivní blokáda AT1 receptoru snižuje vazokonstrikci a aktivitu sympatiku, tlumí uvolňování prozánětlivých faktorů a aldosteronu a snižuje oxidační stres. Ovšem na druhé straně dochází ke kompenzačnímu zvýšení tvorby angiotenzinu II, který se pak váže na další AT receptory (AT2, AT3 a AT4), což může mít různorodé klinické účinky. Vazba na AT2 receptory vede k nestabilitě plátů a tvorbě trombů, způsobuje hypertrofii, zánět, apoptózu, ale rovněž i vazodilataci. Efekt na AT3 receptor zatím není dostatečně znám. Vazba na AT4 receptor může indukovat vznik trombózy cestou uvolňování inhibitoru aktivátoru plazminogenu PAI-1 (8, 16).

Všechny tyto uvedené faktory mohou mluvit ve prospěch inhibitorů ACE. Ale jsou známy i další příčiny, které nepochybně jejich pozitivní vliv způsobují. Jednou z nich je snížené odbourávání bradykininu. Dá se zjednodušeně říci, že bradykinin je opakem angiotenzinu II. Bradykinin má výrazné vazodilatační vlastnosti, zlepšuje endoteliální dysfunkci stimulací produkce oxidu dusnatého (NO) a brání apoptóze.

Při léčbě hypertenze u pacientů musíme zvažovat i další okolnosti. Ne každé antihypertenzivum má stejnou závislost účinku na dávce. Některá (například diuretika, blokátory kalciového kanálu a β -blokátory) ji mají lineární, tj. antihypertenzní efekt je přímo úměrný použité dávce. U některých léků tomu ale tak není. Například určité inhibitory ACE a sartany mají efekt nelineární (zvýšení dávky pak přináší menší výhody při snížení TK). Jistou výjimkou se jeví perindopril. Prokázala to kanadská studie CONFIDENCE. U 8 298 pacientů s hypertenzí byla zahájena léčba nejprve 5 mg perindoprilu. Po 2–4 týdnech byla dávka titrována na 10 mg u pacientů, kteří na nižší dávce nedosáhli normalizace TK. Toto zvýšení dávky vedlo k průměrnému snížení TK o 10,1/5,3 mmHg. U pacientů se závažnou hypertenzí byl průměrný pokles dokonce o 15,1/5,7 mmHg (17). Jiná studie porovnávala maximální terapeutické dávky perindoprilu (10 mg), telmisartanu (80 mg), losartanu

(100 mg) a enalaprilu (20 mg). Sledování bylo provedeno u obézních pacientů a bylo hodnoceno při 24hodinovém monitorování TK (ABPM). Po 24 týdnech léčby se perindopril ukázal jako nejúčinnější, protože vedl k poklesu systolického tlaku o 22 mmHg (telmisartan 15 mmHg, Losartan 12 mmHg a enalapril 11 mmHg) (18).

Jak jsem již napsal v úvodu diskuze, nesmíme ovlivňovat pouze hypertenzi, ale celkové kardiovaskulární riziko a poškození cílových orgánů. A proto i zde výběr léku a velikost dávky hraje výraznou roli. Ukazuje se, že specifická ochrana cílových orgánů je spojena s užitím vyšších dávek perindoprilu. Právě vyšší dávky mají pozitivní vliv na tuhost cévní stěny, tedy jsou schopny zabránit progresi, nebo dokonce navozují regresi strukturálních změn v cévní stěně, které zde vznikají v souvislosti s hypertenzí. V dnešní době máme již možnosti, kterými jsme schopni objektivně detekovat tyto cévní změny. Nejjednodušším testem je měření pulzního tlaku na paži. Pulzní tlak je rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem, informuje nás o pružinové funkci centrálních tepen. Je významným prediktorem KV rizika. Jeho normální hodnota je ≥ 60 mmHg. Další možností je měření propagace pulzové vlny (PWV), augmentačního indexu nebo centrálního tlaku aplanační tonometrií. Jak prokázala známá studie CAFE, centrální tlak je důležitý prediktor kardiovaskulárních příhod (19).

Pozitivní vliv maximální dávky perindoprilu potvrdila studie EUROPA (20). V ní byli sledováni pacienti s dokumentovanou ICHS bez známek srdečního selhání. Byli randomizováni na podávání 8 mg perindoprilu či placebo. Sledování trvalo průměrně 4,2 roku. Studie jasně prokázala, že užívání perindoprilu vedlo ke statisticky významnému snížení primárního cíle (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu a resuscitace)

o 20%. O 39% byl snížen výskyt chronického srdečního selhání a o 24% výskyt infarktu myokardu. Pozitivní efekt perindoprilu byl pozorován u obou pohlaví, u mladších i starších osob, u pacientů po infarktu myokardu i bez něj, u hypertoniků i normotoniků, u diabetiků i nediabetiků, u osob po CMP i bez anamnézy CMP. Příznivý efekt perindoprilu nebyl ovlivněn ani doprovodnou medikací (hypolipidemika, β -blokátory, blokátory kalciových kanálů).

Studie EUROPA měla několik podstudii. Jednou z nich byla podstudie PERFECT, kde byl studován vliv podávání 8 mg perindoprilu na dysfunkci endotelu brachiální arterie. Test vazodilatace byl měřen duplexní ultrasonografií po krátkodobé ischemii, navozené kompresí tepny manžetou tonometru. Podávání perindoprilu po 36 měsících prokázalo zlepšení reakce endotelu (21). Další byla studie PERTINENT, která prokázala při podávání 8 mg perindoprilu denně po dobu jednoho roku snížení apoptózy o 31% a zvýšení hladiny bradykininu o 17% (22). Třetí podstudii byla studie PERSPECTIVE, která posuzovala vliv podávání perindoprilu na aterosklerotické pláty v koronárním řečišti pomocí intravaskulárního ultrazvuku (IVUS) a angiografie. Podávání perindoprilu vedlo ke statisticky významné regresi nekalcifikovaných aterosklerotických plátů (23).

Další studie posuzovaly vliv na tuhost arterií například studie DAPHNET. Pacienti, hypertonici a diabetici byli randomizováni do dvou větví, jedna dostávala Prestarium Neo, druhá Prestarium Neo Forte, po 7 měsících léčby byla testována distenzibilita karotid. Pouze dávka 10 mg byla schopna snížit tuhost arterie, nezávisle na snížení krevního tlaku (24).

U mnoha hypertoniků se jako komplikace objevuje hypertrofie levé komory. Perindopril

vede k signifikantnímu snížení indexu masy levé komory srdeční (25). Hypertenze je často provázena srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí. Perindopril dle výsledků studie PEP-HF je jediný ACE inhibitor, který má při tomto onemocnění pozitivní výsledky (26).

Mohla by vzniknout obava, že vyšší dávky perindoprilu navodí více nežádoucích příznaků. Opak je pravdou. Studii EUROPA pro kašel přerušilo pouze 2,7% nemocných a méně než 1% sledovaných osob ji ukončilo pro hypotenzi. V rozsáhlé postmarketingové studii byl hlášen angioneurotický edém ve 14 případech, což představuje méně než 1 promile (27). Perindopril rovněž nezpůsobuje hypotenzi po první dávce (5). Všechny tyto údaje svědčí o výborném bezpečnostním profilu perindoprilu.

Závěr

Závěrem lze shrnout, že blokáda RAAS patří v současné době mezi základní způsob v léčbě hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění. Jak však naznačují výše uvedené výsledky, inhibitory ACE a sartany v tomto směru nejsou zcela rovnocenné. Studie prováděné s inhibitory ACE prokázaly statisticky významné snížení celkové i kardiovaskulární mortality, což při léčbě sartany nebylo pozorováno. V tomto směru je patrné, že při rozhodování o léčbě by měly být inhibitory ACE preferovány. Navíc ve studiích, kde byl použit perindopril, došlo k dalšímu snížení celkové i kardiovaskulární mortality. Dostupné údaje však zároveň ukazují, že ovlivnění kardiovaskulárního rizika u perindoprilu nastává při podávání dávky 10 mg (respektive 8 mg – dle použité lékové formy) denně. Pro každodenní klinickou praxi je tedy nesmírně důležitý fakt, že správná volba antihypertenziva a ve správné dávce může výrazně ovlivnit klinickou prognózu pacienta.

LITERATURA

1. Rosolová H, et al. Preventivní kardiologie v kostce. Praha: Axonite 2013.
2. Colagiuri S. Epidemiology of prediabetes. Med Clin North Am 2011; 95: 299–307.
3. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 Guidelines of the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2013; 25: 1284–1336.
4. Mancia G, Laurent S, Agabi-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.
5. Widimský J Jr., Widimský J, et al. Hypertenze. Praha: Triton, 2014.

6. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. Heart Fail Clin 2008; 4: 23–36.
7. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomised clinical trials of RAAS inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J 2012; 33: 2088–2097.
8. Ferrari R, Boersma E. The Impact of ACE Inhibition on All-Cause and Cardiovascular Mortality in Contemporary Hypertension Trials. Expert Rev Cardiovasc 2013; 11(6): 705–717.
9. Souček M. Rozdílný vliv inhibitorů ACE a AT1-blokátorů na mortalitu pacientů: perindopril v terapii hypertenze. Farmakoterapie 2012; 4: 443–448.
10. Brugs JJ, van Vark L, Akkerhuis M, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and major cardiovas-

- cular endpoints in hypertension: A number-needed-to-treat analysis. International Journal of Cardiology 2015; 181: 425–429.
11. Rembold CM. Number-needed-to-treat analysis of the prevention of myocardial infarction and death by antidyslipidemic therapy. J Fam Pract 1996; 42: 577–586.
12. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1301–1307.
13. Souček M. Vliv inhibitorů ACE a sartanů na celkovou a kardiovaskulární mortalitu u pacientů s diabetem: metaanalýza randomizovaných klinických studií. Farmakoterapie 2014; 10(4): 488–490.
14. Souček M, Kára T, et al. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha: Grada 2002.

15. DiNicolantonio JJ, Lavie CD, O'Keefe JD. Not all Angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on Ramipril and Perindopril. *Postgraduate Medicine* 2013; 125(4): 154–168.
16. Unger T, Stoppelhaar M. Rationale for double renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Am J Cardiol* 2007; 100(3A): 25J–31J.
17. Tsoukas G, Anand S, Yang K, et al. CONFIDENCE Investigators. Dose-dependent antihypertensive efficacy and tolerability of perindopril in a large, observational, 12-week, general practice-based study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11: 45–55.
18. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV, et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 553–561.
19. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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.
20. Fox KM. The EUROpean Trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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.
21. Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, et al. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 269–279.
22. Ceconi 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(1): 237–246.
23. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 159–163.
24. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48(1): 80–86.
25. Hui Y, Dai Z, Chen X, et al. Effect of perindopril and metoprolol on left ventricular hypertrophy and performance in essential hypertension. *Chin Med J Engl* 1995; 108: 678–681.
26. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Euro Heart J* 2006; 27(19): 2338–2345.
27. Speirs C, Wagnart F, Poggi L. Perindopril postmarketing surveillance: a 12 month study in 47 351 hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 63–70.