

Jaké výhody přináší kombinace perindoprilu s amlodipinem v léčbě hypertenze?

MUDr. Jan Pyszek, doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Léčba arteriální hypertenze nemá za cíl pouze kompenzaci krevního tlaku pod cílové hodnoty. Moderní terapie by měla být také dobře snášena, k dosažení dobré adherence pacientů by měla mít jednoduché dávkování, a zejména by měla pozitivně ovlivňovat kardiovaskulární morbiditu a mortalitu pacientů. Léčba založená na perindoprilu má nejširší množství důkazů a ve fixní kombinaci s amlodipinem představuje lék volby v mnoha klinických situacích.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, léčba, kombinace, perindopril, amlodipin, postižení cílových orgánů.

What are the benefits of the combination of perindopril and amlodipine in treating hypertension?

The treatment of arterial hypertension is not only aimed at maintaining blood pressure below target levels. Modern therapy should also be well tolerated, have simple dosage in order to achieve good patient adherence, and, in particular, positively influence cardiovascular morbidity and mortality of patients. The treatment based on perindopril has the largest evidence base and, in the fixed combination with amlodipine, represents the drug of choice in many clinical settings.

Key words: arterial hypertension, treatment, combinations, perindopril, amlodipine, target organ damage.

Úvod

Arteriální hypertenze je již po desetiletí prokázaným významným rizikovým faktorem rozvoje všech klinických manifestací aterosklerózy. Zvýšený krevní tlak je predisponujícím faktorem pro rozvoj ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, ischemické choroby dolních končetin, renálního a srdečního selhání. U hypertoniků se aterosklerotické komplikace vyskytují 2–3krát častěji než u normotoniků srovnatelného věku (1).

Vzhledem k neustále narůstajícímu počtu pacientů s arteriální hypertenzí také narůstá důležitost správně zvolené terapie. Současná doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu hypertenze z roku 2013 nám dávají na výběr z pěti hlavních skupin antihypertenziv, která lze navzájem kombinovat (2). Vzniká tím velké množství různých kombinací léků na vysoký krevní tlak.

Z mnoha studií i klinické praxe víme, že jednotlivé skupiny antihypertenziv nemají stejný účinek na snížení krevního tlaku, ovlivnění komorbidit a vznik dalších komplikujících onemocnění, jako je například diabetes mellitus 2. typu. Proto častokrát stojíme před otázkou, jakým antihypertenzivem začít. Volba je to o to důležitější, pokud se jedná o mladšího pacienta, u nějž volba léku může zásadně ovlivnit jeho prognózu. Výběr úvodní molekuly také určuje další směr kombinační léčby, protože většinou neměníme lék původně nasazený při přidávání dalších léků do kombinační terapie.

Výhody kombinace ACE-inhibitorů s blokátory kalciových kanálů

Skupina inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) je z pohledu snížení krevního tlaku a ovlivnění prognózy hyperten-

niků ideálním řešením. Svým účinkem snižuje nejen hladinu cirkulujícího angiotenzinu II, ale také koncentrace jeho tkáňové frakce, zejména v cévní stěně a v myokardu. Má proto nejen silný antihypertenzní účinek, ale také zmenšuje hypertrofii srdeční i cévní a zabraňuje remodelaci, dilataci a fibrotizaci myokardu. Tím, že zpomaluje odbourávání bradykininu, zlepšuje klinický stav nemocných se srdečním selháním a zlepšuje funkci endotelu stimulací NO syntázy. V neposlední řadě jsou ACE-I metabolicky neutrální, zmenšují inzulinovou rezistenci a zpomalují progresi diabetické nefropatie (1).

U většiny pacientů monoterapie ke kontrole hypertenze nepostačuje a jsme nuceni přistoupit ke kombinační léčbě arteriální hypertenze. Zde využíváme faktu, že přidání dalšího antihypertenziva má až 5krát silnější antihypertenzní účinek než zdvojnásobení dávky původního léku (3). Již od počátku léčby můžeme nasadit

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Pyszek, janpyszek@gmail.com

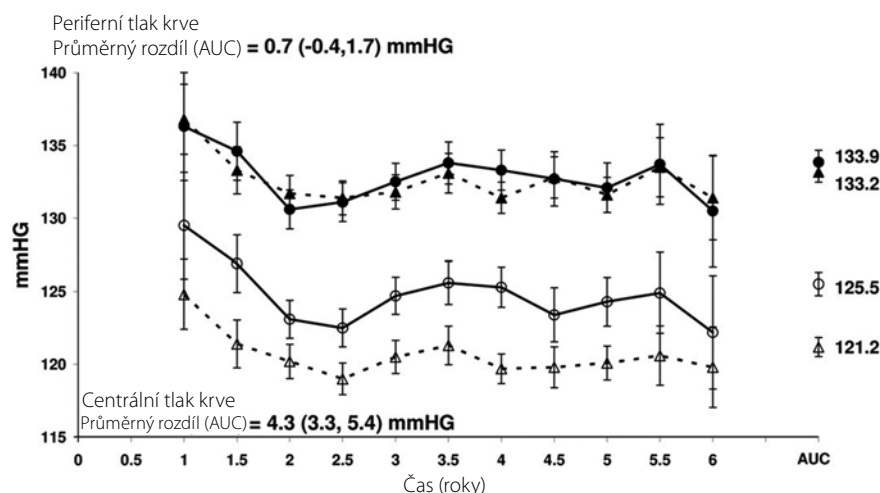
I. interní klinika – kardiologická, FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Med. praxi 2017; 14(4): 173–176

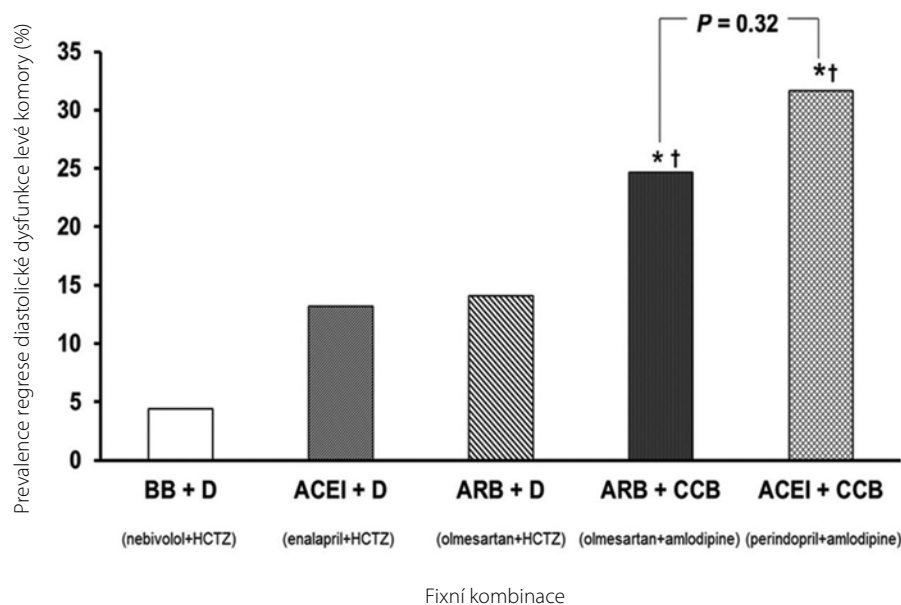
Článek přijat redakcí: 26. 7. 2017

Článek přijat k publikaci: 24. 8. 2017

Obr. 1. Rozdíl v hodnotách centrálního systolického tlaku při shodném periferním systolickém tlaku, přerušovaná čára kombinace perindopril + amlodipin, plná čára atenolol + bendroflumethiazid



Obr. 2. Vliv jednotlivých fixních kombinací na regresi diastolické dysfunkce, rozdíl mezi kombinací ARB + CCB a ACEI + CCB není statisticky významný



kombinační terapii u pacienta s nově zjištěnou arteriální hypertenzí s vyššími vstupními hodnotami krevního tlaku nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Jednou z nevhodnějších skupin léků k přidání do kombinace k již zavedeným ACE-I jsou dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů. U této kombinace bylo prokázáno synergické působení, jehož mechanismus částečně vysvětluje studie CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) (4). V této studii byl u 2073 pacientů sledován nejen periferní arteriální tlak, ale také centrální tlak nepřímo měřený přístrojem Sphygmocor. Bylo zjištěno, že při shodném snížení periferního tlaku krve byl ve skupině léčené kombinací perindoprilu s amlodipinem více snížen centrální systolický a pulsní tlak,

a to o 4,3 mmHg, resp. 3,0 mmHg (viz obrázek 1). Dlouhý plazmatický poločas perindoprilu a amlodipinu přináší další výhodu, kterou je dobrý účinek na krevní tlak po celý dávkovací interval, tedy 24 hodin, jak nám dokázala ABPM větve maďarské studie PEARL. V neposlední řadě je výhodou také možnost fixní kombinace, a tím zvýšení compliance a adherence k léčbě, jak nám ukázala slovenská studie SYMBIO (5).

Kombinační léčba perindoprilem a amlodipinem prokázala v klinických studiích kromě výše zmíněného hlavně unikátní vliv na mortalitu a morbiditu hypertoniků, a to především ve studii ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial – Blood pressure lowering arm). Tato mezinárodní multicentrická randomizovaná studie zahrnuje 19 257 pacientů s arteriální hy-

pertenzí ve věku 40–79 let, kteří měli nejméně tři rizikové faktory ischemické choroby srdeční. Studie měla za cíl porovnat efekt kombinační léčby hypertenze na výskyt nefatálního infarktu myokardu a fatálních případů ICHS. První skupina byla léčena kombinací atenolol + bendroflumethiazid a druhá kombinací amlodipin + perindopril. Studie byla předčasně ukončena po pěti a půl letech svého trvání pro signifikantní benefit kombinace perindopril a amlodipin. Tato kombinace statisticky významně snížila celkovou mortalitu o 11 %, kardiovaskulární mortalita klesla o 24 %, koronární příhody byly redukovány o 13 % a výskyt fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod klesl o 23 % (6). Studie ASCOT rovněž prokázala snížení rizika nově vzniklého diabetes mellitus o 30 % ve prospěch kombinace perindoprilu s amlodipinem. Toto unikátní ovlivnění mortality i morbidity zřejmě nelze vnímat jako class efekt vzhledem k výsledkům studie INVEST, kdy byl analyzován vliv jiné kombinace ACE-I a kalciový blokátor (trandolapril + verapamil) versus betablokátor a diuretikum (atenolol + hydrochlorothiazid) – v tomto případě nebyl prokázán aditivní účinek na mortalitu a morbiditu (7).

Nedostatečně kompenzovaná arteriální hypertenze s sebou nese riziko orgánového poškození. Za nejčasnější stadium poškození srdce je považována diastolická dysfunkce, která se objevuje až u 50 % hypertoniků napříč běžnou populací (8). Podle některých epidemiologických dat se ukazuje, že diastolická dysfunkce levé komory je nezávislý prediktor kardiovaskulární morbidity a mortality. Italská studie profesora Mazza (Effects of the Antihypertensive Fixed-Dose Combination on an Early Marker of Hypertensive Cardiac Damage in subjects at low Cardiovascular Risk) zkoumala vliv fixní kombinace perindopril a amlodipin na diastolickou dysfunkci (9). Do studie bylo zařazeno 168 neléčených hypertoniků průměrného věku 48 let s izolovanou diastolickou dysfunkcí ve stadiu poruchy relaxace, kteří měli nízké kardiovaskulární riziko. Echokardiograficky byla hodnocena přítomnost hypertrofie levé komory, velikost levé síně a diastolická funkce levé komory. Pacienti byli rozděleni do pěti skupin dle užívané medikace: nebivolol + hydrochlorothiazid, enalapril + hydrochlorothiazid, olmesartan + hydrochlorothiazid, olmesartan + amlodipin a perindopril + amlodipin. Na konci studie bylo

dosaženo u všech pacientů signifikantního poklesu tlaku krve, ale bez významného rozdílu mezi jednotlivými skupinami. Nejvýraznější byla regrese diastolické dysfunkce u pacientů s fixní kombinací perindopril + amlodipin, a to až ve 32 %, při kombinaci diuretika s ACE-inhibitorem, sartanem nebo betablokátozem byla regrese diastolické funkce významně nižší (viz obrázek

2). Nejméně byla diastolická funkce ovlivněna kombinací nebivol a hydrochlorothiazid.

Závěr

Optimální kompenzace arteriální hypertenze je jeden ze základních pilířů snížení kardiovaskulární mortality a morbidit. Vedle účinnosti na snížení krevního tlaku by měla být ideální terapie

také dobře snášena, být metabolicky neutrální, bránit rozvoji nebo vést k regresi orgánového poškození a pokud možno také zajistit dobrou adherenci pacientů k léčbě. Z tohoto pohledu je fixní kombinace perindoprilu s amlodipinem velmi vhodným řešením. Navíc se nyní nově ukazuje vliv této kombinace na regresi diastolické dysfunkce levé komory srdeční.

LITERATURA

1. Widimský J jr., Widimský J, et al. Hypertenze. Praha, Triton 2014.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2013; 2159–2219.
3. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11.000 participants from 42 trials. Am J Med, 2009; 122: 290–300.
4. 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(9): 1213–1225.
5. Hatalová K, Hatala R, Pella D, Šidlo R. SYMBIO – study of optimized blood pressure lowering therapy with fixed combination of perindopril arginine/amlodipine. Interná med. 2012; 12(2).
6. 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-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
7. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A cal-

cium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised controlled trial. JAMA 2003; 290: 2805–2816.

8. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of heart failure epidemic. JAMA 2003; 289: 194–202.
9. Mazza A, Schiavon L, Zuin M, Lenti S, Ramazzina E, Rubello D, Casaglia E. Effects of the Antihypertensive Fixed-Dose Combinations on an Early Marker of Hypertensive Cardiac Damage in Subjects at Low Cardiovascular Risk. American Journal of Hypertension, 2016; 29(8): 969–975.