

Nová fixní kombinace perindopril/amlodipin v terapii hypertenze a ischemické choroby srdeční

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
EdukaFarm, Praha

Hypertenze je významným rizikovým kardiovaskulárním faktorem. Kontrola krevního tlaku výrazně snižuje výskyt infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a srdečního selhání, ale i dalších nemocí, například diabetu a jeho komplikací. Přes značnou nabídku antihypertenziv nepřináší terapie uspokojivé výsledky. Statistiky uvádějí, že z těch hypertoniků, kteří jsou léčeni, nedosahují celé dvě třetiny cílových hodnot. Léčba selhává vinou špatné compliance pacientů, chybného výběru léčiva či nevhodné kombinace léčiv bez synergického účinku.

Adekvátním řešením může být volba vhodné fixní kombinace léčiv se synergickým působením. Účinnost inhibitoru ACE perindoprilu a blokátoru kalciového kanálu amlodipinu v terapii hypertenze a ischemické choroby srdeční (ICHS) byla prokázána v klinických studiích, a to jak v monoterapii, tak ve vzájemné kombinaci. Fixní kombinace těchto léčiv je nyní na trhu pod názvem Prestance® (k dispozici jsou čtyři síly umožňující flexibilitu léčby: perindopril 5 mg/amlodipin 5 mg; perindopril 10 mg/amlodipin 5 mg; perindopril 5 mg/amlodipin 10 mg; perindopril 10 mg/amlodipin 10 mg). Tato kombinace má trojí prospěšný účinek: snížení krevního tlaku, zmírnění symptomů, zejména anginy pectoris, a působení v sekundární prevenci srdečních příhod.

Výchozí bod: studie ASCOT

Vytvoření fixní kombinace perindopril/amlodipin se opírá především o výsledky studie ASCOT. V této studii byl u téměř 20 000 hypertoniků s dalšími rizikovými kardiovaskulárními faktory porovnáván vliv amlodipinu s přidáním perindoprilu, pokud monoterapie s atenololem či popřípadě s přidáním bendroflumethiazidem nebyla dostatečně účinná. Byla sledována celková mortalita a kardiovaskulární morbidita. Studie ukázala, že kombinace amlodipin/perindopril je výrazně účinnější ve snížení kardiovaskulární a celkové mortality, výskytu koronárních i cévních mozkových příhod než srovnávaný režim. Ve skupině léčené kombinací amlodipin/perindopril se také snížil počet pacientů s nestabilní anginou v populaci pacientů s ICHS. Na konci studie většina pacientů v amlodipinové větvi užívala kombinaci s perindoprilem. Pokles krevního tlaku byl výraznější ve skupině léčby amlodipinem/perindoprilem. Tato léčba se projevila i jako bezpečnější (významný rozdíl v počtu pacientů, u nichž bylo nutno ukončit léčbu z důvodu závažných nežádoucích účinků). Výsledky studie ASCOT prokázaly lepší účinnost kombinace perindopril/amlodipin

ve srovnání s kombinací β-blokátor/diuretikum nejen v míře snížení krevního tlaku a počtu kardiovaskulárních příhod, ale i ve výskytu případů nově vzniklého diabetu. Kardioprotektivní účinek není závislý pouze na samotném rozdílu v míře snížení krevního tlaku. Podle interpretací studie ASCOT mohou být výsledky připsány právě jedinečnému účinku kombinace inhibitoru ACE a kalciového blokátoru (BKK), nicméně výsledky studie INVEST (verapamil/trandolapril vs. atenolol/hydrochlorothiazid) neprokázaly lepší účinek odlišné kombinace BKK/inhibitor ACE proti kombinaci β-blokátor/diuretikum. Výsledky studie ASCOT tedy nelze generalizovat – jsou specifické pro kombinaci perindopril/amlodipin. Výsledky studie ASCOT se promítly i do doporučených postupů odborných společností pro léčbu hypertenze.

Synergie mechanismů účinku

Kombinace léčiv se vzájemně se doplňujícím mechanismem účinku přináší možnost synergického působení. Účinek inhibitorů ACE a BKK na snížení krevního tlaku se vzájemně podporuje. BKK ovlivňují vstup vápníku do buněk působením na iontové kanály na membránách buněk hladké svaloviny cévní stěny. Inhibitory ACE blokádou přeměny angiotenzinu I omezují vazokonstrikční účinek angiotenzinu II. Tyto účinky vedou ke snížení reabsorpce sodíku a vody zprostředkované osou renin-angiotenzin-aldosteron a k omezení vlivu angiotenzinu II na hladkou svalovinu cévní stěny. Navíc perindopril prostřednictvím bradykininu působí na NO-syntázu endotelu (eNOS) a zvyšuje množství vazodilatačně působícího NO. Výsledkem je relaxace cévní stěny vlivem jak amlodipinu, tak perindoprilu. Obě léčiva mají rovněž synergický kardioprotektivní účinek. Amlodipin při profylaktickém podávání zvyšuje odolnost myocytů proti ischemickému poškození. Inhibitory ACE se také vyznačují kardioprotektivním účinkem (např. prostřednictvím

omezení účinku adrenalinu a ovlivněním apoptózy). Mechanismus účinku kardioprotekce obou léčiv je tedy komplementární.

Perindopril u pacientů s ICHS působí proti vzniku a progresi endotelální dysfunkce, brání atherogenezi. Výsledkem je snížení výskytu akutních koronárních příhod. Mechanismem tohoto účinku je snížení apoptózy buněk endotelu a zvýšení exprese i funkce eNOS. U BKK byl vliv na apoptózu endotelu rovněž popsán. Výsledkem je synergický ochranný vliv na endotel. Amlodipin působí dilataci koronárních tepen a omezuje vazokonstrikci vyvolanou zátěží. Kombinace perindoprilu s amlodipinem vede k větší bezpečnosti léčby, pozitivně ovlivňuje rovněž fibrinolýzu, koagulační kaskádu, zánět i proces atherogeneze, má také nefroprotektivní účinek, čímž zlepšuje prognózu pacientů s ICHS. Z uvedeného vyplývá, že kombinace perindopril/amlodipin je díky synergickému působení výhodná jak pro terapii hypertenze, tak i u nemocných s ischemickou chorobou srdeční.

Závěr

Jak ukázaly klinické údaje, léčba fixní kombinací perindopril/amlodipin je přínosná pro snížení kardiovaskulární mortality i morbidity pacientů s hypertenzí. Synergie působení obou léčiv vede k většímu poklesu krevního tlaku, má příznivý vliv na kardioprotekci a zlepšuje snášenlivost léčby. Tyto skutečnosti se promítají do zjednodušení léčebné strategie u pacientů se stabilní ICHS: perindopril působí preventivně na výskyt kardiovaskulárních příhod a snižuje mortalitu pacientů s ICHS, amlodipin je účinný v antianginózní léčbě. Navíc fixní kombinace obou léčiv zvyšuje adherenci pacientů k léčbě, zlepšuje se tak jejich compliance a tím i účinek léčby. Klinické zkušenosti s kombinací perindopril/amlodipin jsou dostatečným důkazem pro účinnost a bezpečnost této léčby u pacientů s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční.

Literatura

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.

Dahlof 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.

Další literatura u autora.