

Perindopril/indapamid – fixní kombinace

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC¹; prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC²

¹ Interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno; ² Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Vítovec J, Špinar J. *Perindopril/indapamid – fixní kombinace*. Remedica 2007; 17: 247–257.

Jednoznačně doporučenou strategií kombinované léčby hypertenze je podávat léčiva s doplňujícím se mechanismem účinku. Tím lze posílit antihypertenzní účinnost, zvýšit ochranu proti poškození cílových orgánů vyvolanému hypertenzí a minimalizovat nežádoucí účinky jednotlivých složek. Při podávání kombinace léčiv v jedné tabletě předpokládáme rovněž vyšší lékovou compliance pacienta. V současné době je dostupná fixní kombinace dlouhodobě působícího inhibitoru ACE perindoprilu s metabolicky neutrálním diuretikem indapamidem s obsahem 4 mg a 1,25 mg účinných složek v jedné tabletě.

Při léčbě kombinací perindopril/indapamid v dávkách 2/0,625 mg denně bylo dosaženo obdobného snížení systolického i diastolického krevního tlaku jako losartanem 50 mg denně, atenololem 50 mg denně a irbesartanem 150 mg denně podávanými v monoterapii. Podávání kombinace perindopril/indapamid navodilo normalizaci krevního tlaku signifikantně častěji než léčba losartanem či irbesartanem. Kombinovaná léčba perindopril/indapamid (4/1,25 mg denně) prokázala účinnost ve srovnávacích studiích zahrnujících i starší pacienty, pacienty s diabetes mellitus a s renálním poškozením. Ve srovnání s enalapilem vedla tato kombinovaná terapie k většímu snížení albuminurie a hypertrofie levé komory. Významný prospěch z kombinací léčby se ukázal rovněž při sledování recidiv cévních mozkových a kardiovaskulárních příhod. Léčba kombinací perindopril/indapamid je dobře tolerována, nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky byly kašel a bolest hlavy.

Klíčová slova: perindopril – indapamid – hypertenze – kombinovaná léčba.

Summary

Vítovec J, Špinar J. *Perindopril and indapamide in the fixed combination*. Remedica 2007; 17: 247–257.

The most recommended strategy for the combination therapy of hypertension is to prescribe drugs with complementary mechanisms of action. They enhance antihypertensive effect and protection against hypertension induced damage to the target organs while minimizing adverse effects of their components. The combination drugs given in a single tablet also increase the patient compliance. Currently, a fixed combination is available, containing perindopril, a long-acting ACE inhibitor, and indapamide, a metabolically neutral diuretic, at a dose of 4 mg and 1.25 mg, respectively, per tablet.

The combination perindopril-indapamide at a dose of 2/0.625 mg daily reduced the systolic and diastolic blood pressure comparably to the monotherapy with losartan at a dose of 50 mg daily, atenolol at a dose of 50 mg daily and irbesartan at a dose of 150 mg daily. The combination perindopril-indapamide was significantly more frequently effective in hypertension control as compared to losartan or irbesartan. The combination perindopril-indapamide at a dose of 4/1.25 mg daily proved effective in comparative studies including elderly patients, diabetics and patients with impaired kidney function. Compared to enalapril, the combined therapy more markedly reduced albuminuria and left ventricular hypertrophy. Significant benefit of the combination therapy was also found for recurrence of cerebrovascular and cardiovascular events. The combination perindopril-indapamide is well tolerated, with cough and headache being the most commonly observed adverse effects.

Key words: perindopril – indapamide – hypertension – combined therapy.

Farmakologická skupina

Perindopril je dlouhodobě působící inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), který je konvertován na účinnou formu perindoprilát [1], a indapamid je indolinový derivát chlórsulfonamidu, který má diuretické a antihypertenzní vlastnosti [4]. Nedávno byly obě látky uvedeny na trh ve formě kombinace perindoprilu v dávce 4 mg a indapamidu ve velmi nízké dávce 1,25 mg.

Chemické a fyzikální vlastnosti

Perindopril je chemicky [2S-[1-[R*,(R*)],2 α ,3 α ,7 α]]-1-[2-[[1-(ethoxykarbonyl)butyl]amino]-1-oxopropyl]oktahydro-1H-indol-2-karboxylová kyselina (**obr. 1**), v lékových formách je obsažen ve formě terc-butylaminové soli (perindopril erbumin).

Sumární vzorec:

C₁₉H₃₂N₂O₅ (perindopril)

C₁₉H₃₂N₂O₅ · C₄H₁₁N (perindopril erbumin)

Molekulová hmotnost:

perindopril: 368,5

perindopril erbumin: 441,6

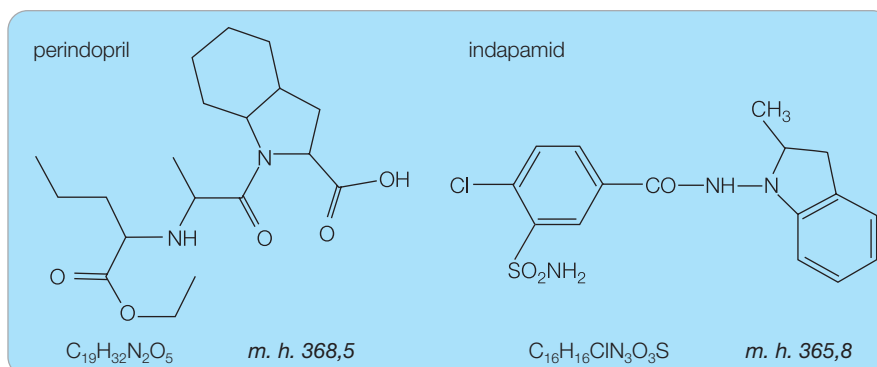
Perindopril erbumin je bílý krystalický prášek, snadno rozpustný ve vodě, v 60% ethanolu a v chloroformu. V molekule perindoprilu se vyskytuje několik chirálních center, farmakoterapeuticky

je využíván [2S-[1-[R*,(R*)],2 α ,3 α ,7 α]] izomer.

Indapamid je chemicky (RS)-4-chlor-3-sulfamoyl-N-(2,3-dihydro-2-methyl-1H-indol-1-yl)benzamid (**obr. 1**).

Sumární vzorec: C₁₆H₁₆ClN₃O₃S

Molekulová hmotnost: 365,8



Obř. 1 Chemické strukturní vzorce perindoprilu a indapamidu.



Léčivý přípravek obsahující kombinaci perindopril/indapamid aktuálně dostupný v ČR.

Indapamid je bílý nebo téměř bílý prášek, prakticky nerozpustný ve vodě, dobře rozpustný v 96% ethanolu, těžce rozpustný v etheru.

Mechanismus účinku, farmakodynamika

Perindopril a indapamid jsou dobře zavedená léčiva, která jsou efektivně používána v první linii léčby hypertenze, a jejich lékové profily byly již dříve publikovány [1–4]. Existuje několik důvodů pro kombinovanou léčbu: snížení nežádoucích účinků spojených s monoterapií vyššími dávkami účinných složek kombinovaného přípravku, dále posílení antihypertenzní účinnosti nižších dávek jednotlivých látek [5] (**obr. 2**) a v neposlední řadě kombinovaná léčba též může zvýšit adherenci k léčbě, tzv. compliance pacienta.

Účinky na snížení krevního tlaku Klinické účinky

Randomizovaná, dvojitě zaslepená roční studie srovnávala účinnost léčby fixní kombinací perindopril/indapamid v dávkách 2/0,625 mg/den a účinnost léčby atenololem v dávce 50 mg/den. U pacientů s hypertenzí nespecifikované závažnosti byla hodnocena tuhost arterií, vlnové odrazy v karotidě, systolický krevní tlak (STK) v karotidě a pulzní tlak (PT) [7]. Ve srovnání s atenololem vyvolala kombinace perindopril/indapamid signifikantně vyšší pokles systolického krevního tlaku a pulzního tlaku v brachiálních arteriích (STK – 23 vs. 16 mm Hg; PT – 9 vs. 3 mm Hg; $p < 0,001$) a v centrálních arteriích (a. carotis STK – 23 vs. 8 mm Hg; PT – 9 vs. 2 mm Hg; $p < 0,001$). Ve skupině 406 pacientů byl diastolický krevní tlak (DTK) srovnatelný v léčbě oběma alternativami. Oba druhy léčby snížily rychlost šíření aortální pulzní vlny (0,79 vs. 0,99 m/s), avšak pouze léčba kombinací perindopril/indapamid

dosáhla zpoždění odrazu vlny v karotidě. Tento účinek vedl k signifikantnímu poklesu augmentačního indexu měřeného aplanační tonometrií při léčbě kombinací perindopril/indapamid ve srovnání se zvýšením při léčbě atenololem (-3,1 vs. +2,7 %; $p < 0,05$; $n = 157$) [7].

Účinky hodnocené v experimentu

Kombinace perindopril/indapamid účinně snížila STK i DTK při podání spontánně hypertenzním potkanům (spontaneously hypertensive rats – SHR) [8–10]. Při podávání kombinace perindopril/indapamid (v dávce 0,76/0,24 mg/kg/den po dobu 8 týdnů) potkanům SHR starým 10–12 týdnů došlo k signifikantnímu snížení STK (-43 vs. +13 mm Hg) a DTK (-32,5 vs. +11,6 mm Hg) ($p < 0,001$) ve srovnání s kontrolními zvířaty, zatímco srdeční frekvence zůstala nezměněna [5]. Výdej moči byl při podávání kombinace perindopril/indapamid signifikantně zvýšen od druhého týdne léčby; rozdíl dosáhl statistické významnosti v 7. týdnu i v 8. týdnu [5].

Podobně u SHR perindopril/indapamid v kombinovaných celkových dávkách 0,3 mg/kg, 1 mg/kg či 3 mg/kg podávaných denně po dobu 6 týdnů signifikantně snížil STK v závislosti na dávce bez ovlivnění srdeční frekvence ve srovnání se zvířaty léčenými vehikulem ($p < 0,01$). Při léčbě kombinací perindopril/indapamid (1 mg/kg/den) se snížil STK více než u zvířat dostávajících jednotlivé látky v monoterapii (148 vs. 165 mm Hg u perindoprilu 0,76 mg/kg/den nebo u indapamidu 0,24 mg/kg/den, $p < 0,01$) [8].

V průběhu 5týdenní intervence byl pozorován významný vztah mezi změnou STK a aktivitou reninu v plazmě ($r = 0,4$, $p < 0,0001$) za 24 hodin po podání poslední dávky kombinace perindopril/indapamid (0,25/0,8 až 1/0,31 mg/kg/den) potkanům SHR starým 14 týdnů [9].

Endoteliální účinky

Stále přibývá množství důkazů o významném podílu poruchy endoteliální funkce a poruch proudění v malých arteriích na rozvoji hypertenze. Kombinace perindopril/indapamid má zřejmě příznivé účinky na endotel včetně posílení některých vlastností oxidu dusnatého (NO) [5].

U hypertenzních potkanů starých 6 týdnů léčených vehikulem či kmených solí (druh Dahl) citlivých vůči soli (DS) došlo k signifikantnímu snížení relaxace proužků aorty v reakci na acetylcholin ve srovnání s normotenzními potkany či s potkany DS, kteří nedostávali sůl ($p < 0,01$) [11]. Fixní kombinace perindopril/indapamid 4,5/1,44 mg/kg/den podávaná perorálně po dobu 8 týdnů normalizovala odpověď na acetylcholin. Podobné účinky byly pozorovány rovněž při monoterapii indapamidem. Monoterapie perindoprilem částečně zlepšila, ale nenormalizovala relaxaci závislou na endotelu. Koncentrace acetylcholinu, která vyvolá 50% relaxaci aorty (ED_{50}) (vyjádřená jako záporný logaritmus), byla signifikantně vyšší ($p < 0,05$) u zvířat dostávajících kombinovanou terapii (7,33 mmol/l) nebo monoterapii indapamidem (7,15 mmol/l) ve srovnání s hypertenzními potkany DS dostávajícími vehikulem (5,44 mmol/l). U cévní relaxace nezávislé na endotelu nebyly po podání nitroprusidu sodného, jako látky působící mohutným vazodilatačním účinkem, pozorovány významné rozdíly mezi terapeutickými skupinami. Kombinace poruchy relaxace endotelu (ED_{50}) a STK byla zodpovědná za signifikantně vyšší rozdíl mezi hmotností srdce a tělesnou hmotností než samotný STK. Z těchto zjištění vyplývá, že porucha endoteliální funkce v aortě přispívá k hypertrofii levé komory (LK) nezávisle na aktuálních hodnotách TK. Kombinace perindopril/indapamid i monoterapie indapamidem signifikantně snížily exkreci endotelinu-1 (ET-1) do moči u hypertenzních potkanů DS starých 6 týdnů ve srovnání s kontrolní skupinou. Naopak monoterapie perindoprilem nesnižila exkreci ET-1 a močová exkrece ET-1 signifikantně korelovala s exkrecí proteinů močí a histologicky zjištěným glomerulárním poškozením. Předpokládá se, že aktivita syntetázy oxidu dusnatého (NOS) přispívá ke zlepšení relaxace závislé na endotelu. Kombinace perindopril/indapamid i monoterapie indapamidem normalizovaly aktivitu NOS [11].

Vaskulární a mikrovaskulární účinky

U hypertenzních potkanů je hypertrofie myokardu spojena se signifikantními změnami nepříznivé kapilarizace v myokardu (zvýšení hustoty arterií a naopak snížení hustoty kapilár). Bylo prokázáno, že kombinace perindopril/indapamid na rozdíl od

monoterapie jednotlivými látkami normalizuje tyto změny.

Fixní kombinace perindopril/indapamid podávaná po dobu 12 týdnů experimentálním zvířatům významně snížila hustotu kolagenu jak v myokardu, tak v medii aorty a v karotidách. Zároveň hustota elastinu v aortě byla signifikantně zvýšena u hypertenzních potkanů dostávajících kombinaci obou látek ve srovnání s tzv. neléčenými kontrolami (39 % vs. 31 %, $p < 0,05$). Kombinovaná léčba zároveň zlepšila cévní poddajnost karotid bez ohledu na hodnotu TK [8].

Kombinace perindopril/indapamid podávaná po dobu 4 týdnů potkanům druhu Wistar s experimentálně navozenou renovaskulární hypertenzí vyvolala normalizaci myokardiální hustoty arteriol a hustoty kapilár [13]. Hustota arteriol byla tedy snížena a hustota kapilár naopak zvýšena u potkanů dostávajících kombinaci perindopril/indapamid ve srovnání s neléčenými hypertenzními kontrolami [13].

Mikrovaskulární koronární struktura u hypertenzních potkanů starých 6 týdnů se sklonem k cévním mozkovým příhodám (stroke-prone SHR, Sp-SHR) byla zkoumána u zvířat léčených 8 až 14 týdnů kombinací perindopril/indapamid nebo jednot-

livými látkami v monoterapii. Ve srovnání s neléčenými Sp-SHR zvýšila kombinovaná léčba signifikantně koronární kapilární hustotu po 8 týdnech. Po 14 týdnech léčby kombinací perindopril/indapamid byla koronární hustota kapilár signifikantně vyšší než při monoterapii jednotlivými léčivými. Obdobně tloušťka arteriol a vnější průměry se signifikantně nelišily v jednotlivých terapeutických skupinách na rozdíl od kombinované léčby, kdy průměr arteriol byl signifikantně zvýšen po 8 týdnech terapie [14].

Účinky na poškození cílových orgánů

Hypertrofie levé komory (LK)

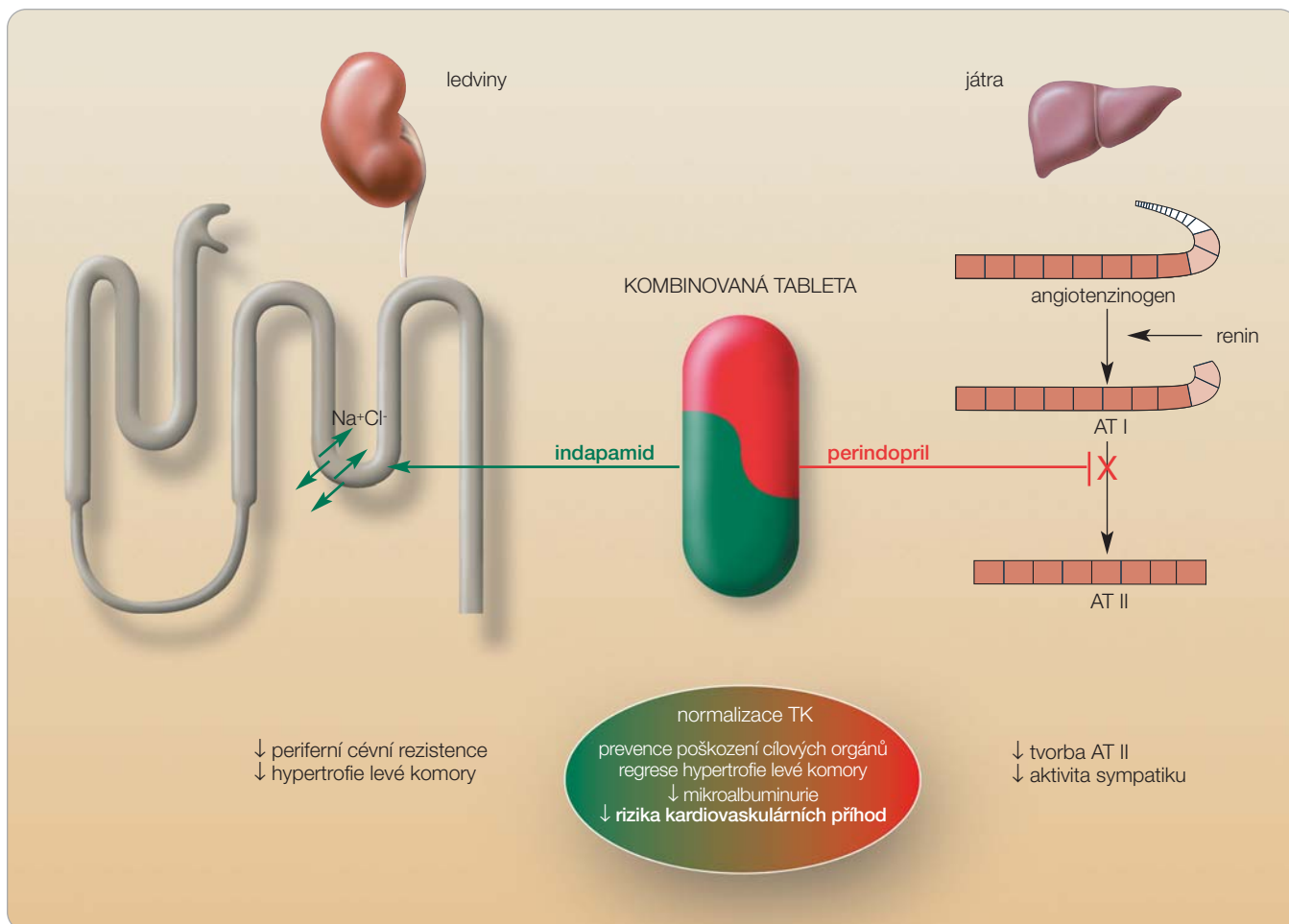
Hypertrofie LK byla experimentálně navozena u potkanů druhu Wistar pomocí stenózy levé renální arterie a kontralaterální nefrektomie; u neléčených se rozvinula významná hypertrofie a fibróza aorty. Fixní kombinace nízkých dávek perindoprilu a indapamidu podávaná 4 týdny signifikantně snížila celkovou hmotnost myokardu. Signifikantní snížení hypertrofie myokardu a levé komory ve srovnání s neléčenými hypertenzními potkany bylo pozorováno i při podávání perindoprilu v monoterapii, ale nikoli po léčbě indapamidem samotným [12].

Souvislost mezi hypertrofií aorty či LK a základní aktivitou vaskulární NOS (constitutive NOS, cNOS) byla zkoumána u dvou druhů potkanů s genetickou dispozicí pro hypertenzi, u potkanů DS a SHR. Kombinace perindopril/indapamid také normalizovala aktivitu cNOS v aortě. Snížení aktivity vaskulární cNOS je považováno za příčinu hypertenzních změn ve vaskulatuře [10].

Renální účinky

U potkanů DS s experimentálně navozenou hypertenzí snížila kombinovaná léčba perindoprilem/indapamidem renální postižení prostřednictvím snížení glomerulárního poškození a normalizace exkrece proteinů močí [11, 15].

Perorální forma kombinace perindopril/indapamid v dávce 4,5/1,44 mg/kg/den podávaná 8 týdnů potkanům DS krmeným vysokým množstvím soli signifikantně snížila skóre glomerulárního poškození o 80 % ve srovnání se snížením o 50 % při monoterapii perindoprilem či indapamidem ($p < 0,05$) [9]. Kombinace perindopril/indapamid normalizovala exkreci proteinů močí u potkanů DS krmených vysokým množstvím soli (přibližně 32 mg/24 h, $p < 0,05$ ve srovnání s potkany DS krmenými vys-



Obr. 2 Schematické zobrazení mechanismu působení kombinace perindopril/indapamid.

kým množstvím soli, ale léčenými vehikulem) ve srovnání s monoterapií perindoprilem či indapamidem (přibližně 70 mg/24 h u obou látek, $p < 0,05$ ve srovnání s potkany DS krmenými vysokým množstvím soli, ale léčenými vehikulem) [11].

Dlouhodobé perorální podávání kombinace perindopril/indapamid v dávce 1 mg/kg/den 6 až 16 týdnů starým SHP vedlo k výrazné renální vazodilataci bez signifikantních účinků na renální funkci. Ve srovnání s neléčenými SHP dlouhodobé podávání kombinace perindopril/indapamid signifikantně snížilo renální rezistenci (1,2 vs. 2,6 mm Hg/l·h) a průměrný arteriální tlak (mean arterial pressure, MAP) (137 vs. 191 mm Hg), nemělo však signifikantní účinek na rychlost glomerulární filtrace, filtrační frakci, renální průtok plazmy či renální průtok krve [16].

Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti samostatně podávaného perindoprilu a indapamidu jsou diskutovány v jiných pracích [1–4], tato část se zaměřuje na farmakokinetický profil kombinace perindopril/indapamid. Většina údajů uváděných v tomto oddíle se vztahuje ke kombinaci v dávce 4 mg perindoprilu/1,25 mg indapamidu.

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) perindoprilátu (aktivní metabolit perindoprilu) a indapamidu činí 4,9 $\mu\text{g/l}$ a 17 $\mu\text{g/l}$ a bylo jich dosaženo za 6 a 1,5 hodiny po jednorázovém podání fixní kombinace 18 zdravým dobrovolníkům mužského pohlaví v randomizované zkřížené studii (uvedené jako abstrakt). Plocha pod křivkou koncentrace–čas (AUC) byla 191 $\mu\text{g/l}\cdot\text{h}$ u perindoprilátu a 294 $\mu\text{g/l}\cdot\text{h}$ u indapamidu. Doba potřebná k dosažení vrcholové

plazmatické koncentrace (t_{max}) byla kratší u indapamidu podávaného v kombinaci s perindoprilem než u samotného indapamidu (1,5 vs. 2 hod., $p < 0,05$), tento rozdíl však nebyl klinicky signifikantní [17].

Mechanismus eliminace perindoprilu a indapamidu se liší; perindopril je primárně vylučován renálně, zatímco indapamid je eliminován jaterním metabolismem [18]. Eliminační poločas perindoprilátu a indapamidu byl 50,7 hod. a 14,6 hod. po perorálním podání kombinace perindopril/indapamid v dávce 4/2,5 mg/den po dobu 7 dnů 18 zdravým dobrovolníkům mužského pohlaví. Tento výsledek se signifikantně neliší od poločasů zaznamenaných po podání jednotlivých látek samostatně (58,7 hod. u perindoprilu a 12,5 hod. u indapamidu) [19]. Renální clearance obou složek byla nižší při kombinované terapii než při monoterapii (3,46 vs. 3,97 l/h u perindoprilu a 0,29 vs. 0,32 l/h u indapamidu, $p < 0,05$ u obou léčiv), nejedná se však o klinicky signifikantní zjištění. Množství perindoprilátu vyloučeného močí za 24 hodin bylo vyšší při podání v monoterapii (441 μg) než při kombinované terapii (408 μg , $p < 0,05$) [19].

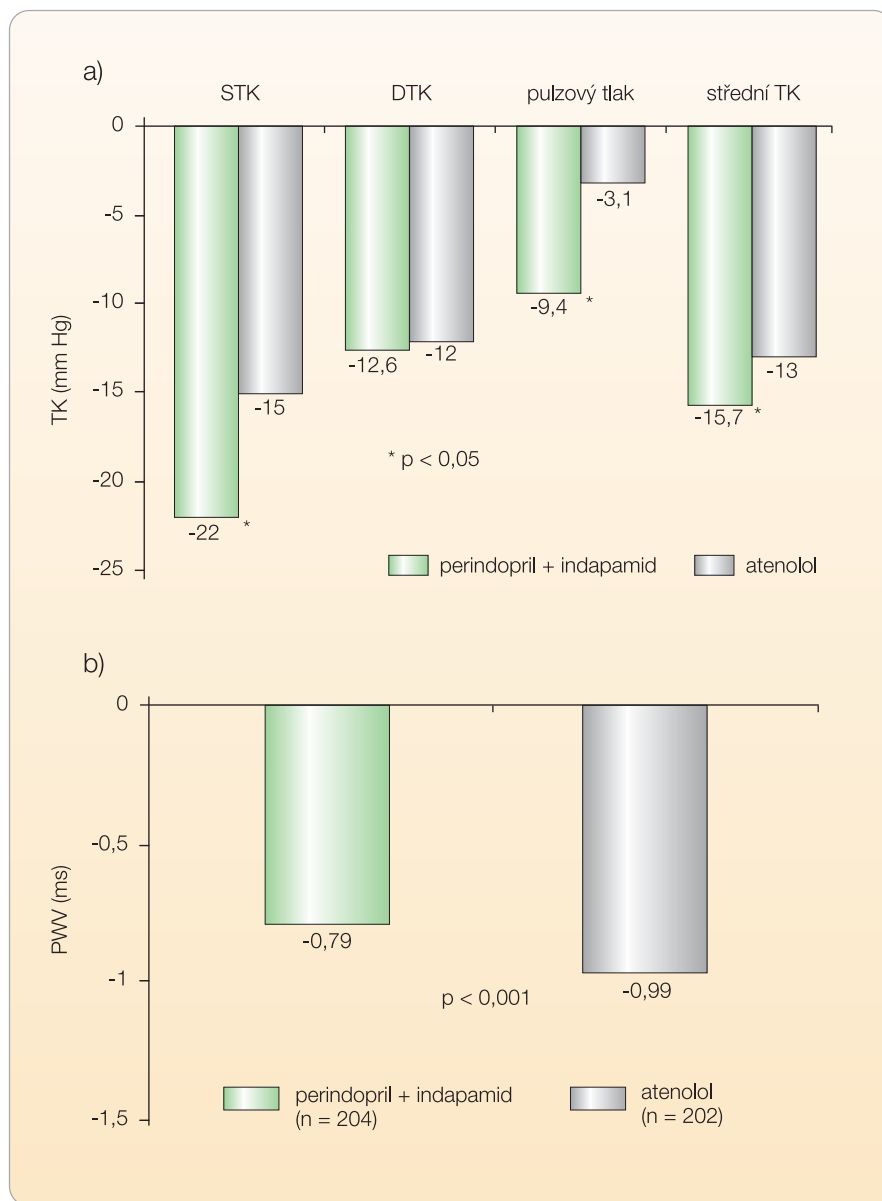
Speciální skupiny pacientů

V krátkodobé 12týdenní nesrovnávací studii byly hodnoty AUC_{24} perindoprilátu signifikantně zvýšeny u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu $< 0,33 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) léčených kombinací perindopril/indapamid 2/0,625 až 4/1,25 mg denně nebo obden v závislosti na stupni renálního poškození, ve srovnání s pacienty se středně těžkým ($\leq 0,66 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) nebo mírným ($\leq 1,25 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) renálním poškozením [18]. Při měření hodnot AUC_{24} indapamidu tomu bylo naopak [20]. Farmakokinetika pozorovaná u pacientů s renálním selháním po léčbě kombinací perindopril/indapamid byla podobná jako u jednotlivých látek podávaných samostatně [4, 21].

Hodnoty C_{max} a AUC indapamidu se zvyšovaly s věkem (hodnoceny skupiny osob ve věku 69 až 74 let vs. 75 až 97 let). U 36 pacientů užívajících perorální kombinaci perindopril/indapamid v dávce 2/0,625 mg/den po dobu 12 týdnů byly v nesrovnávací multicentrické studii zjištěny hodnoty C_{max} 19 vs. 26 $\mu\text{g/l}$ ve vyšší věkové skupině a AUC byla 272 vs. 393 $\mu\text{g/l}\cdot\text{h}$. U perindoprilátu se farmakokinetické parametry neměnily s věkem. Tyto výsledky odpovídaly hodnotám získaným po podání jednotlivých látek samostatně [22].

Klinické zkušenosti Porovnání s placebem

V randomizovaných, dvojité zasklepených multicentrických studiích srovnávajících placebo s dávkami fixní kombinace



Graf 1 Vliv terapie kombinací perindopril/indapamid (a) na pokles krevního tlaku (TK), (b) na pokles rychlosti šíření pulzní vlny; výsledky studie REASON. PWV (Pulse Wave Velocity) – rychlost šíření pulzní vlny

perindopril/indapamid v rozmezí 2/0,625 až 8/2,5 mg/den podávanými 2 až 3 měsíce došlo k signifikantnímu snížení STK a DTK vleže u pacientů s esenciální hypertenzí. V tomto dávkovém rozmezí se snížení DTK vleže (primární hodnotící parametr) pohybovalo mezi hodnotami 9–13 mm Hg ve srovnání s 5–7 mm Hg při podávání placebo. Snížení STK vleže se pohybovalo v rozmezí 14–23 mm Hg a 5–12 mm Hg u placebo.

Po 2 až 3 měsících terapie byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu kombinací perindopril/indapamid 50–81 % ve srovnání s 30–49 % při podávání placebo. Tříměsíční kombinační léčbou bylo dosaženo normalizace TK u vyššího procenta pacientů ve věku 65 až 85 let s esenciální nebo izolovanou systolickou hypertenzí (ISH) ve srovnání s placebem (74,1 vs. 42,1 %) [23].

Po 3 měsících byla procenta normalizace TK vyšší u pacientů s esenciální hypertenzí než u pacientů s ISH (kteří tvořili asi třetinu pacientů) léčených kombinací perindopril/indapamid (72,9 vs. 64,7 %) a placebem (44,4 vs. 36,4 %). Snížení STK a DTK, ačkoli bylo numericky poněkud nižší, bylo podobného rozsahu v porovnání s placebem [23].

Po 15 měsících byla procenta normalizace TK u aktivní léčby vyšší než po 3 měsících (83 %). Tento výsledek odráží sledování šedesátičlenné skupiny z původního souboru 193 pacientů (užívajících nejdříve placebo), kteří byli převedeni na léčbu aktivní kombinací [24].

V rozsáhlé studii srovnávající různé dávky (2/0,625 mg/den; 4/1,25 až 8/1,25 mg/den) dosáhla léčba kombinací perindopril/indapamid signifikantního snížení průměrného TK v závislosti na zvolené dávce oproti placebo [25].

Srovnání s jinými antihypertenzivy podávanými v monoterapii nebo v kombinaci

Fixní kombinace perindopril/indapamid byla v randomizovaných, dvojité zaslepených studiích srovnávána s losartanem 50 mg/den [26], atenolem 50 mg/den [27] a s irbesartanem 150 mg/den [28] u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí.

Po tříměsíční léčbě kombinací perindopril/indapamid, losartanem či atenolem bylo dosaženo efektivního snížení STK a DTK vleže oproti úvodním hodnotám. Mezi terapeutickými skupinami nebyly zjištěny signifikantní rozdíly [26, 27]. Procento odpovědí (91 vs. 81,8 %) a podíl pacientů dosahujících normálního TK (75,4 vs. 60 %) však byly signifikantně vyšší ve skupině léčené kombinací perindopril/indapamid než při léčbě losartanem ($p < 0,05$) [26]. Podobné výsledky byly pozorovány při léč-

bě fixní kombinací perindopril/indapamid oproti atenololu (81 vs. 84 %). Průměrné změny v STK a DTK vestoje po 1 či 3 minutách byly podobné při léčbě kombinací perindopril/indapamid a atenolem [27]. Při ambulantním měření TK během 24 hodin bylo průměrné snížení STK během noci signifikantně vyšší při léčbě kombinací perindopril/indapamid než při monoterapii losartanem (10,8 vs. 7,5 mm Hg, $p = 0,045$) [26].

Studie porovnávající antihypertenzní účinnost léčby fixní kombinací perindopril/indapamid a monoterapie irbesartanem v průběhu 3 měsíců ukázala, že perindopril/indapamid normalizoval krevní tlak u významně vyššího počtu pacientů (66,6 %) ve srovnání s irbesartanem (34,8 %, $p = 0,02$). Obdobně byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu fixní kombinací významně vyšší než podíl pacientů respondujících na podávání irbesartanu (79,2 vs. 43,5 %, $p = 0,02$) při srovnatelné snášenlivosti obou léčebných režimů [28].

Antihypertenzní účinnost je dokumentována rovněž ve studii srovnávající fixní kombinaci perindopril/indapamid s jinými fixními kombinacemi [29].

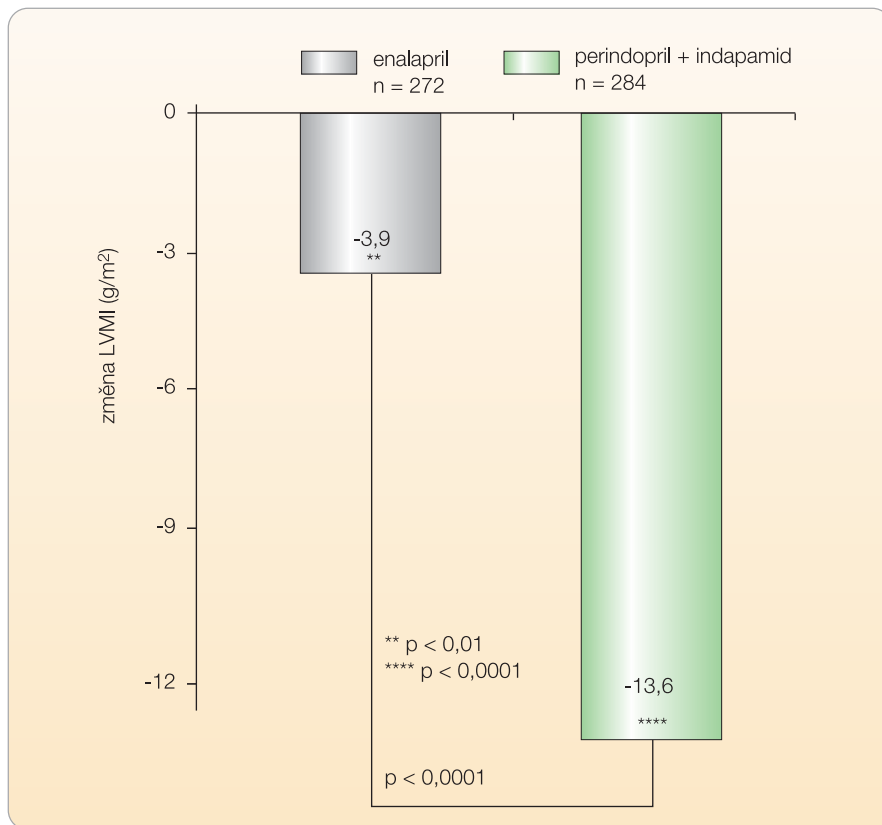
Srovnání léčebných režimů (studie STRATHE)

Dvojité slepá randomizovaná kontrolovaná studie s paralelními skupinami, studie STRATHE (STRATEGies of Treatment in

Hypertension: Evaluation study), srovnala účinek tří léčebných strategií pro léčbu esenciální hypertenze [30, 31]. Do studie byli zařazeni pacienti se systolickým krevním tlakem (STK) ≥ 160 mm Hg nebo s diastolickým krevním tlakem (DTK) ≥ 95 mm Hg. Po 4týdenní zabihač periodě bylo celkem 553 pacientů randomizováno do jedné ze tří skupin léčebné strategie [32]:

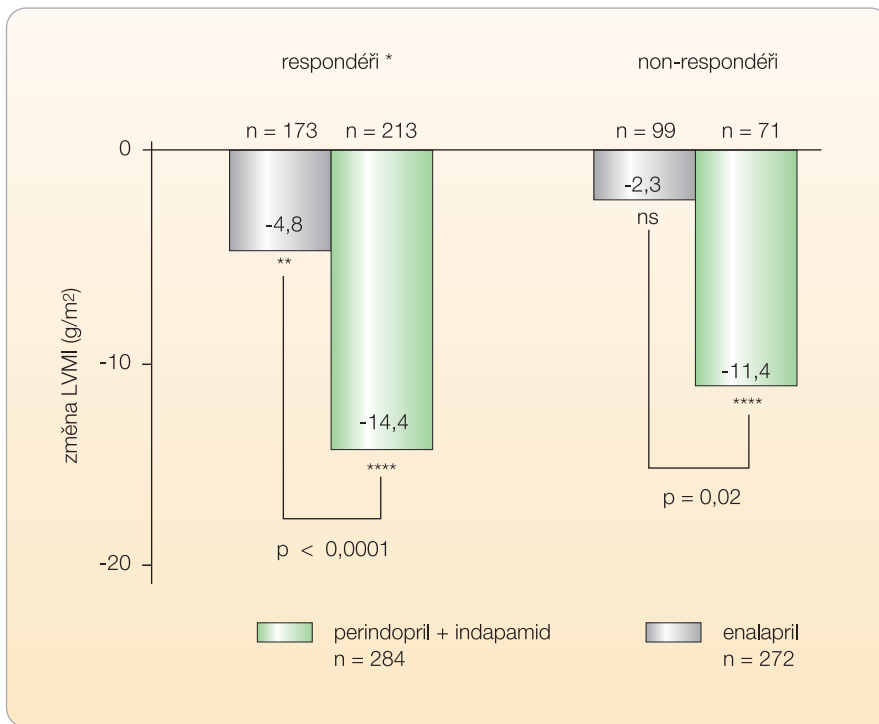
- strategie s fixní kombinací, která byla léčena kombinací perindopril/indapamid s možností zvýšit dávku v případě potřeby;
- strategie sekvenční monoterapie, kde byla léčba zahájena atenolem, v případě potřeby změněna na léčbu losartanem a pak event. na léčbu amlodipinem;
- strategie „krok za krokem“, kde byla léčba zahájena valsartanem, s možností zvýšit dávku v případě potřeby a pak přidat hydrochlorothiazid v případě potřeby.

Primárním ukazatelem výsledků studie byl podíl pacientů s normalizovaným krevním tlakem (definovaným jako TK $< 140/90$ mm Hg). Pokles STK byl nejvýznamnější ve skupině se strategií fixní kombinace perindopril/indapamid ve srovnání se sekvenční strategií či strategií „krok za krokem“. Pokles DTK byl na konci studie ve všech 3 skupinách srovnatelný. Primární cíl studie – podíl pacientů s normalizovaným krevním tlakem – byl výrazně vyšší ve skupině užívající perindopril/indapamid (62 %) ve srovnání se



Graf 2 Vliv terapie kombinací perindopril/indapamid na snížení hypertrofie LK po jednom roce léčby; výsledky studie PICXEL.

LVMI – left ventricular mass index

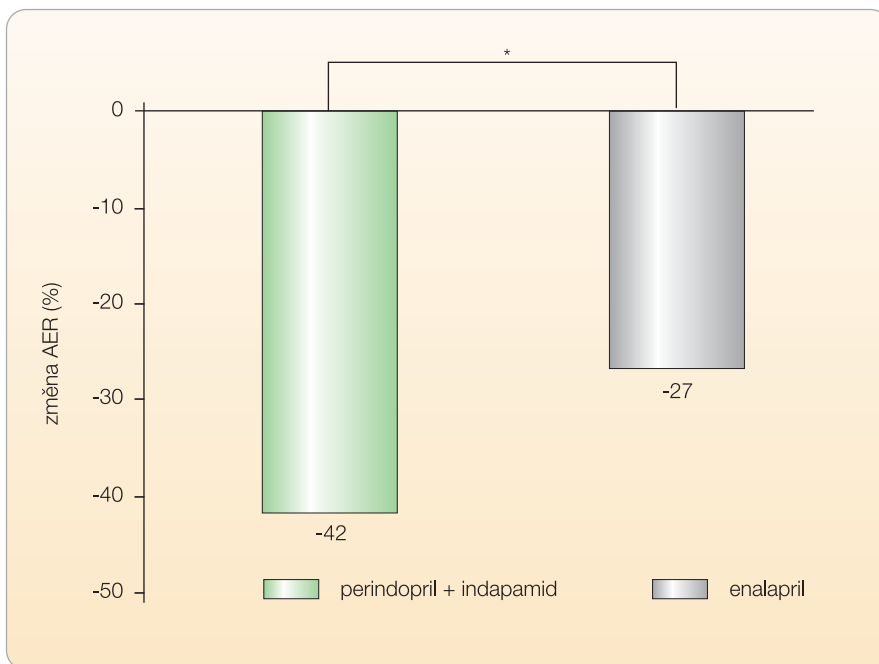


Graf 3 Vztah mezi snížením hypertrofie LK a mírou poklesu TK; výsledky studie PICXEL.

* STK < 140 mm Hg a DTK < 90 mm Hg, nebo pokles DTK o > 10 mm Hg nebo pokles STK o > 20 mm Hg; LVMI – left ventricular mass index

sekvenční strategií (49 %, p = 0,01) či strategií „krok za krokem“ (47 %, p = 0,005). Z klinického hlediska je důležité, že vyšší účinnosti ve smyslu vyššího podílu normalizovaných pacientů nebylo u fixní kombinace perindopril/indapamid dosaženo na úkor snášenlivosti. Podíl pacientů, kteří

měli normalizovaný krevní tlak bez výskytu nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, byl opět významně vyšší při použití strategie fixní kombinace perindopril/indapamid (56 %) ve srovnání se sekvenční strategií (42 %, p = 0,001) či strategií „krok za krokem“ (42 %, p = 0,004) [32].



Graf 4 Vliv terapie kombinací perindopril/indapamid na změny albuminurie; výsledky studie PREMIER.

AER – albuminuria excretion rate

Účinek na kardiovaskulární remodelaci

Prevence nebo alespoň zmírnění poškození cílových orgánů ve snaze předejít závažným kardiovaskulárním komplikacím či úmrtí je hlavním cílem léčby hypertenze. U nemocných s hypertenzí úzce souvisí přítomnost hypertrofie LK, nezávislého prediktoru kardiovaskulárního rizika, s kardiovaskulární morbiditou a mortalitou [31, 33] a je známo, že regrese hypertrofie LK prokazatelně vede ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod [34–37]. Doklady o účinnosti fixní kombinace perindopril/indapamid přinesla studie REASON (pREterax in regression of Arterial Stiffness in a contrOLled double-bliNd study). Tato kombinace vedla ve srovnání s léčbou β-blokátorem atenololem k významnějšímu poklesu STK a brachiálního PT (**graf 1a**), zejména na úrovni centrálního řečiště [7] (**graf 1b**). Léčba kombinací perindopril/indapamid vedla také k významnějšímu ovlivnění struktury cévní stěny a echokardiografických ukazatelů hypertrofie LK [38].

Randomizovaná dvojitě slepá studie PICXEL (Preterax In double-blind Controlled study versus Enalapril in Left ventricular hypertrophy) porovnávala účinnost léčby fixní kombinací perindopril/indapamid a léčby inhibitorem ACE enalaprilem na pokles hypertrofie levé komory (HLK) (echokardiograficky určené) u hypertenzních pacientů. Do studie bylo zařazeno 556 hypertenzních pacientů s hypertrofií LK a obě skupiny byly při vstupu do studie srovnatelné. Po jednom roce léčby došlo k významnějšímu poklesu hmotnosti levé komory srdeční ve skupině léčené kombinací perindopril/indapamid ve srovnání s monoterapií enalaprilem (**graf 2**). Tento významný rozdíl v regresi HLK přetrvával i u nemocných, kteří byli označeni jako „non-respondéři“, tzn. že u nich nepoklesl krevní tlak pod hranici 140/90 mm Hg nebo STK o 20 mm Hg či DTK o 10 mm Hg (**graf 3**) [39].

Dalším závažným prognostickým faktorem nejen zvýšené kardiovaskulární morbidity a mortality, ale také progresu renálního poškození u pacientů s diabetes mellitus (DM) je mikroalbuminurie (MIA). Přítomnost MIA je u diabetiků 2. typu často spojena s přítomností dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů – hypertenze, dyslipidémie, dysfunkce endotelu. Studie ukázaly, že regrese MIA je spojena s lepší renální a kardiovaskulární prognózou, a dále, že „těsná“ kontrola krevního tlaku a léčba inhibitory systému renin-angiotenzin je u nemocných s DM 2. typu přínosná. Studie PREMIER (PREterax in albuminuria rEgRession) porovnávala účinek léčby fixní kombinací perindopril/indapamid s účinkem léčby enalaprilem u 457 hypertenzních diabetiků s MIA. Ukázala, že kombinovaná léčba vedla k významnějšímu pokle-

su krevního tlaku a poměru vylučování albuminu (EAR) ve srovnání s enalaprilem (**graf 4**). Významně vyšší pokles AER po podávání kombinace perindopril/indapamid přetrvával i po adjustaci na průměrný krevní tlak. Analýza závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod ukázala významný rozdíl v jejich incidenci (**graf 5**) ve skupině léčebné kombinací perindopril/indapamid [40].

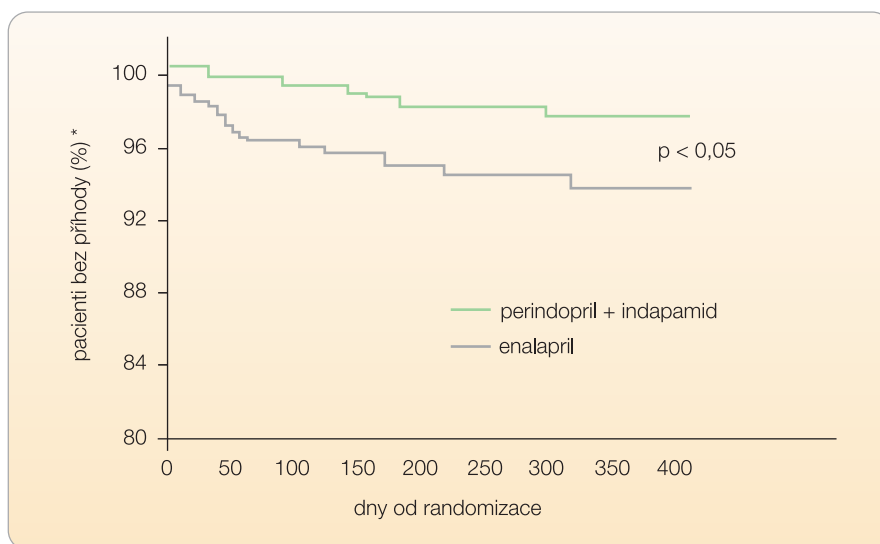
Krevní tlak je rovněž determinantou rozvoje cévní mozkové příhody (CMP) a jeho léčba představuje základní strategii v prevenci CMP. Význam antihypertenzní léčby v prevenci opakované – rekurentní – CMP však jasný donedávna nebyl. Cílem studie PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) bylo zhodnotit význam antihypertenzní léčby u nemocných hypertenzních a nehypertenzních s CMP v anamnéze. Studie ukázala, že léčba založená na perindoprilu, zvláště v kombinaci s indapamidem, vede k významnému poklesu recidiv cévních mozkových, ale i kardiovaskulárních příhod (**graf 6**) [41]. V průběhu studie bylo možné, dle hodnot krevního tlaku, přidat k léčbě perindoprilem indapamid. Z analýzy podskupin pacientů po CMP, kteří užívali kombinaci perindopril/indapamid, vyplývá významný prospěch z kombinací léčby (**graf 7**). Primární cílový ukazatel opakovaných CMP poklesl při této léčebné strategii o 43 % (CI 0,3–0,45), riziko závažných koronárních příhod pokleslo o 35 % (CI 0,12–0,52) a riziko rozvoje srdečního selhání o 34 % (CI 0,07–0,53) [42].

Speciální skupiny pacientů Starší pacienti

Fixní kombinace perindopril/indapamid efektivně snižuje TK u starších pacientů s hypertenzí. Nejúplnější údaje pocházejí ze studie zahrnující 418 pacientů ve věku 65 až 85 let; ukazují, že kombinace perindopril/indapamid je účinnější než placebo po 3 měsících léčby [23, 24]. U pacientů ve věku > 75 let tato kombinace signifikantně snížila STK a DTK v rozsahu překračujícím snížení u pacientů stejného věku léčených placebem o 12,6 mm Hg a 7,2 mm Hg. Procenta normalizací a odpovědí byla o něco vyšší u starších pacientů léčených kombinací perindopril/indapamid (82,2 % a 87,7 %) ve srovnání s mladšími pacienty léčenými kombinovanou terapií [23].

Podobně i u pacientů ve věku ≥ 65 let léčba kombinací perindopril/indapamid ($n = 60$) významně více snížila STK vleže ve srovnání se skupinou pacientů léčených atenolem 50 mg/den ($n = 50$). V této multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii byla průměrná změna oproti počátku 21,8 vs. 17,1 mm Hg ($p = 0,033$) [27].

Léčba kombinací perindopril/indapamid v dávkách 2/0,625 až 4/1,25 mg/den snížila STK (průměrná změna 29,5 mm Hg)



Graf 5 Výskyt závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod během terapie kombinací perindopril/indapamid; výsledky studie PREMIER.

* závažné kardiovaskulární příhody (CMP, IM, srdeční selhání, kardiovaskulární úmrtí)

a DTK (18,7 mm Hg) po 12 týdnech podávání ve srovnání s úvodními hodnotami STK/DTK (177,9/101,1 mm Hg, $p < 0,001$) u 50 pacientů ve věku vyšším než 69 let (průměrný věk 52,3 roku) zařazených do nesrovnávací studie a přitom byla velmi dobře snášena [42, 44].

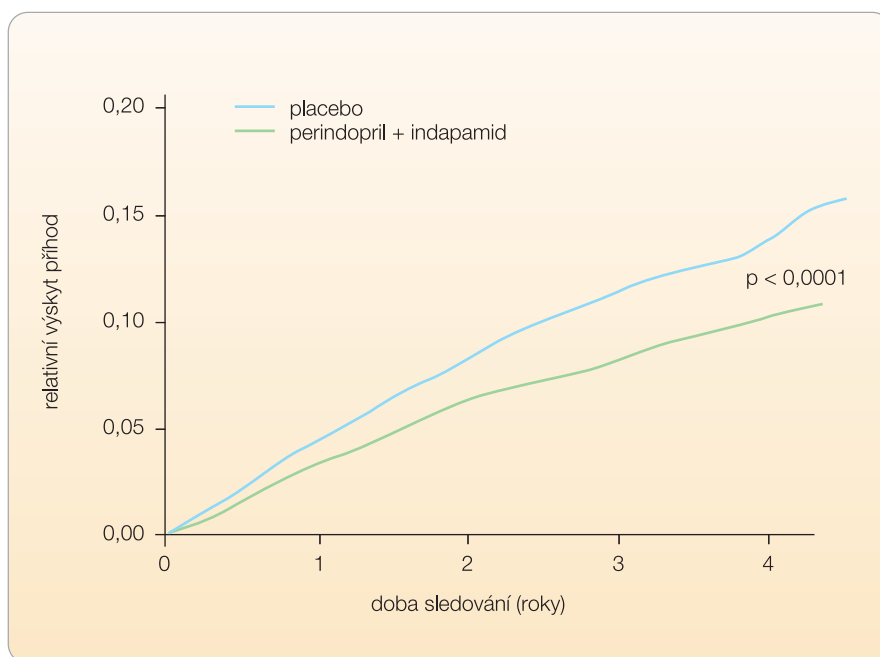
Pacienti s renálním poškozením

Multicentrická nezaslepená tříměsíční studie hodnotila kombinaci perindopril/indapamid u 26 pacientů s mírnou až středně těžkou esenciální hypertenzí a mírným až těžkým renálním poškozením. Kombinací léčba v dávkách 2/0,625 mg nebo 4/1,25 mg

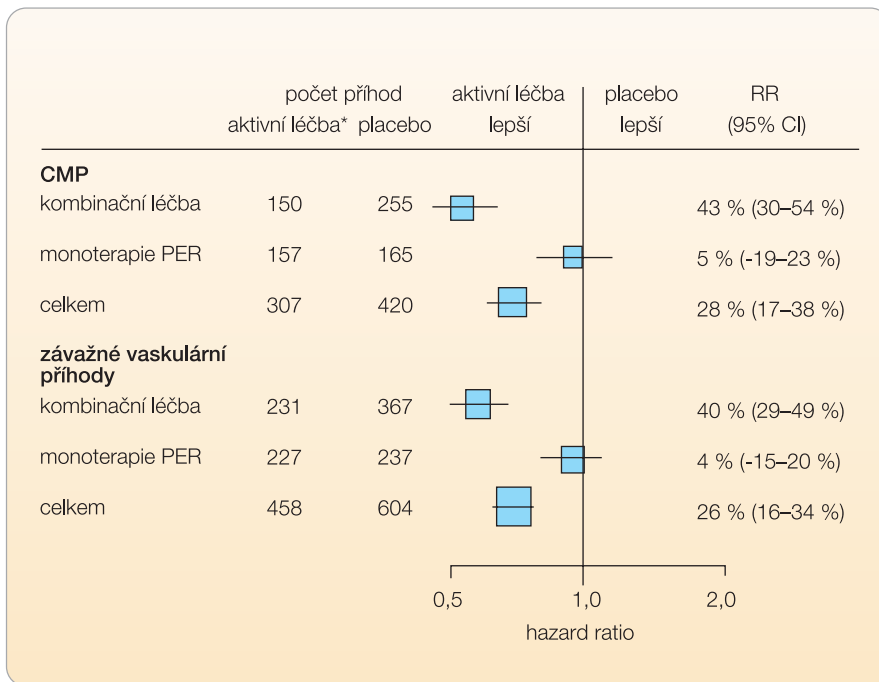
podávané denně či obden v závislosti na stupni renálního poškození signifikantně snížila krevní tlak. Po 3 měsících léčby užívalo 17 pacientů tuto kombinaci v dávkách 2/0,625 mg/den a 6 pacientů v dávkách 4/1,25 mg/den [20].

Zařazení do současné palety léčiv

Uvádí se, že celosvětová prevalence hypertenze v dospělé populaci činí 20 % [34]. Odhaduje se, že pouze v USA trpí vysokým krevním tlakem více než 50 milionů lidí [33] a celkové náklady na tuto diagnózu představují více než 259 miliard USD



Graf 6 Vliv na recidivy cévních mozkových (CMP) a kardiovaskulárních příhod během terapie perindopriem, popř. v kombinaci s indapamidem; výsledky studie PROGRESS (zahnutí pacienti s CMP v anamnéze).



Graf 7 Vliv léčby perindopriem (PER) či kombinační léčby perindopril/indapamid na výskyt mozkových (CMP) a kardiovaskulárních příhod; výsledky studie PROGRESS.

ročně [35]. Na základě celostátního průzkumu v USA se ukázalo, že v letech 1991 až 1994 bylo kontroly TK (< 140/90 mm Hg) dosaženo asi u 27 % hypertoniků [34], z čehož vyplývá, že 70 % hypertoniků není dostatečně kontrolováno nebo není léčeno vůbec [36]. Podobný průzkum dokončený v České republice v roce 2001 ukázal, že pouze 16,4 % hypertoniků má TK kontrolovaný (< 140/90 mm Hg), ačkoli 44,3 % hypertoniků je léčeno [47].

Hypertenze hraje hlavní roli v rozvoji kardiovaskulárního onemocnění (KV) a cévní mozkové příhody (CMP). V současné době je u stárnoucí populace ve většině rozvinutých zemí pozorována tendence k rostoucímu či stabilnímu počtu KV a CMP navzdory klesajícímu počtu příhod souvisejících s věkem v některých zemích [30, 31]. Předpokládá se, že do roku 2020 kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění celosvětově dosáhnou hodnocení 1 a 4 z hlediska společenské zátěže onemocnění [31].

Primárním cílem antihypertenzní léčby je snížení rizika vzniku a rozvoje kardiovaskulárního onemocnění a s ním spojené morbiditu a mortality [31, 48]. Zatímco TK, zejména STK [48] je již uznáván za důležitý cíl léčby, v současné době se předpokládá, že samotné snížení TK nemusí snížit kardiovaskulární morbiditu a mortalitu [45]. Obecně se spolu s farmakologickou léčbou doporučuje úprava životního stylu včetně snížení hmotnosti, zvýšení tělesné aktivity, omezení konzumace alkoholu, zákaz kouření a léčba přidružených nemocí [31, 48].

Směrnice ESH/ESC z roku 2003 i česká doporučení z roku 2004 uvádějí, že všechny dostupné skupiny antihypertenziv jsou vhodné k úvodní a udržovací léčbě [30, 31]. Volba léku však nakonec závisí na četných faktorech, jako jsou např.:

- individuální profil kardiovaskulárního rizika daného pacienta;
- přítomnost poškození cílových orgánů a/nebo souběžná onemocnění;

- současná farmakologická léčba stávajícími onemocněními;
- změny terapeutické odpovědi pacienta na různá léčiva.

Hlavním problémem antihypertenzní monoterapie je vysoké procento pacientů (50 až 70 %), kteří ukončí či změni medikaci, často do 6 měsíců po zahájení léčby [48, 49]. Za důvod častého ukončení léčby je považováno mnoho faktorů včetně nežádoucích účinků, nedostatečné účinnosti a finanční nákladnosti [48]. Mnozí z těchto pacientů dostávali kombinaci dvou či více léčiv ve snaze dosáhnout cílové hodnoty TK [49].

Perindopril, inhibitor ACE, inhibuje tvorbu angiotenzinu II a zároveň se předpokládá, že snižuje aktivitu sympatiku [45]. Perindopril zároveň inhibuje kininázu, což je enzym podílející se na konverzi bradykininu a dalších látek. Vysoké hladiny bradykininu nakonec vedou ke zvýšenému uvolňování NO, což pomáhá dosáhnout vazodilatace [50]. Dlouhodobě působící antihypertenziva jako perindopril zároveň poskytují výhodu podávání jednou denně s 24hodinovou účinností, což potenciálně zvyšuje compliance pacienta s léčbou a minimalizuje výkyvy TK. To může vést k lepší ochraně proti kardiovaskulárním příhodám a rozvoji poškození cílových orgánů [31].

Indapamid, nethiazidové diuretikum, snižuje TK snížením periferní cévní rezistence bez ovlivnění sérových hladin cholesterolu či glukózy. Dále bylo zjištěno, že při podávání v monoterapii snižuje hypertrofii levé komory [51].

Cílem kombinované terapie je spojit dvě léčiva s doplňujícím se mechanismem účinku, a tím dosáhnout stejné či vyšší celkové účinnosti ve srovnání s monoterapií jednotlivými látkami, zvýšení ochrany proti poškození cílových orgánů vyvolanému hypertenzí a minimalizace nežádoucích účinků a hemodynamických a humorálních účinků [52]. Perindopril působí proti snížení sérových hladin draslíku vyvolanému léčbou indapamidem [49].

V randomizovaných, dvojitě zasklepených multicentrických studiích byla fixní kombinace perindopril/indapamid (2/0,625 až 8/1,25 mg/den) zřetelně účinnější v normalizaci TK u pacientů s mírnou až středně závažnou hypertenzí než placebo. Kombinace perindopril/indapamid v dávkách 2/0,625 mg/den dosáhla podobného snížení STK a DTK jako losartan v dávce 50 mg denně, atenolol v dávce 50 mg denně a irbesartan v dávce 150 mg denně podávané v monoterapii. Ve studiích dosáhla léčba kombinací signifikantně vyššího procenta odpovědi a normalizací TK než losartan či irbesartan [50].

Antihypertenzní účinnost je dokumentována rovněž ve studii srovnávající fixní

Tab. 1 STAVY VHODNÉ PRO PODÁVÁNÍ FIXNÍ KOMBINACE PERINDOPRIL/INDAPAMID

- léčba mírné, středně těžké i těžké (v kombinaci s dalšími antihypertenzivy) hypertenze
- hypertenze u metabolického syndromu
- hypertenze + diabetes mellitus s mikroalbuminurií
- hypertenze + hypertrofie levé komory srdeční
- hypertenze + srdeční selhání do kombinace s dalšími léčivy – β-blokátory, ev. digoxin
- sekundární i primární prevence cévních mozkových příhod u hypertenze

kombinaci perindopril/indapamid s jinými fixními kombinacemi. Údaje z klinických studií také ukazují, že podávání této kombinace vedlo k výraznějšímu snížení hypertrofie srdce než monoterapie perindoprilem a indapamidem a k lepšímu ovlivnění mikroalbuminurie nad rámec kontroly krevního tlaku.

Důležitým zjištěním je, že kombinace perindopril/indapamid snížila TK vleže u hypertoniků ve věku nad 65 let. V této skupině pacientů byla kombinovaná terapie účinnější než atenolol. Kombinovaná léčba byla též účinná ve snížení TK vleže proti úvodním hodnotám u pacientů s hypertenzí a s mírným až těžkým renálním poškozením.

Studie ADVANCE týkající se diabetu a vaskulárních onemocnění plánuje zařadit 10 000 pacientů s diabetes mellitus 2. typu z celého světa s cílem určit mikrovaskulární a makrovaskulární přínos, zlepšení kontroly glykémie a intenzivního snížení TK při léčbě kombinací perindopril/indapamid. Výsledky této studie jsou očekávány s velkým zájmem [53].

Ve srovnávacích klinických studiích byla léčba kombinací perindopril/indapamid dobře tolerována, nejčastějšími nežádoucími účinky byly kašel a bolest hlavy.

Lze shrnout, že kombinace perindopril/indapamid v dávce 4/1,25 mg denně prokázala účinnost v několika dobře navržených srovnávacích studiích zahrnujících i starší pacienty, pacienty s diabetes mellitus, hypertrofií LK a pacienty s renálním poškozením. Kombinace perindoprilu a indapamidu nabízí slibnou a dobře tolerovanou alternativu léčby pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí (**tab. 1**).

Indikace

Na základě SPC je kombinace perindopril/indapamid v dávce 4/1,25 mg indikována k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, u kterých není krevní tlak dostatečně kontrolován při léčbě samotným perindoprilem.

Kontraindikace

Léčba kombinací perindopril/indapamid je kontraindikována u pacientů s renálním selháním (clearance kreatininu < 0,5 ml/s), s hypokalémií, těžkým jaterním poškozením či s jaterní encefalopatií, anamnézou angioedému souvisejícího s léčbou inhibitory ACE nebo s hereditárním či idiopatickým angioedémem.

Těhotenství a kojení

Léčba kombinací perindopril/indapamid je kontraindikována u těhotných (vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům perindoprilu na plod) a kojících žen a tato kombinace by neměla být používána ani u dětí [18].

Nežádoucí účinky

Dřívější publikace ukázaly, že monoterapie perindoprilem a indapamidem je dobře tolerována [1–4]. Proto je tato část zaměřena pouze na snášenlivost fixní kombinace perindopril/indapamid u pacientů s hypertenzí.

Celkový profil nežádoucích účinků

Fixní kombinace perindopril/indapamid v dávce 2/0,625 mg/den byla dobře tolerována pacienty s hypertenzí [21, 22] v placebem kontrolovaných studiích a ve srovnávacích studiích s jinými antihypertenzivy. Profil snášenlivosti perorální kombinace perindopril/indapamid byl po jednom roce léčby podobný placebu u 199 starších ambulantních pacientů (ve věku 65 až 85 let) s mírnou až středně těžkou esenciální hypertenzí zahrnutých do randomizované, dvojité zaslepené studie [24]. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti [23] a vyskytly se s četností nižší než 5 %. Nejčastějšími klinickými nežádoucími účinky bez ohledu na léčbu byly kašel a bolest hlavy, které se vyskytly u 12 a 2 pacientů léčených kombinací perindopril/indapamid a u 8 a 13 pacientů, jimž bylo podáváno placebo [23, 24]. U 15 % pacientů v každé terapeutické skupině se navíc vyskytla posturální hypotenze [23]. Nebyly zaznamenány žádné nové nežádoucí účinky kromě těch, které již byly popsány během monoterapie perindoprilem a indapamidem [1, 4, 6]. Podíl nežádoucích účinků souvisejících s léčbou kombinací perindopril/indapamid činil 0,28 nežádoucího účinku na pacienta/rok ve srovnání s celkovým výskytem 0,37 nežádoucího účinku u placeba [24].

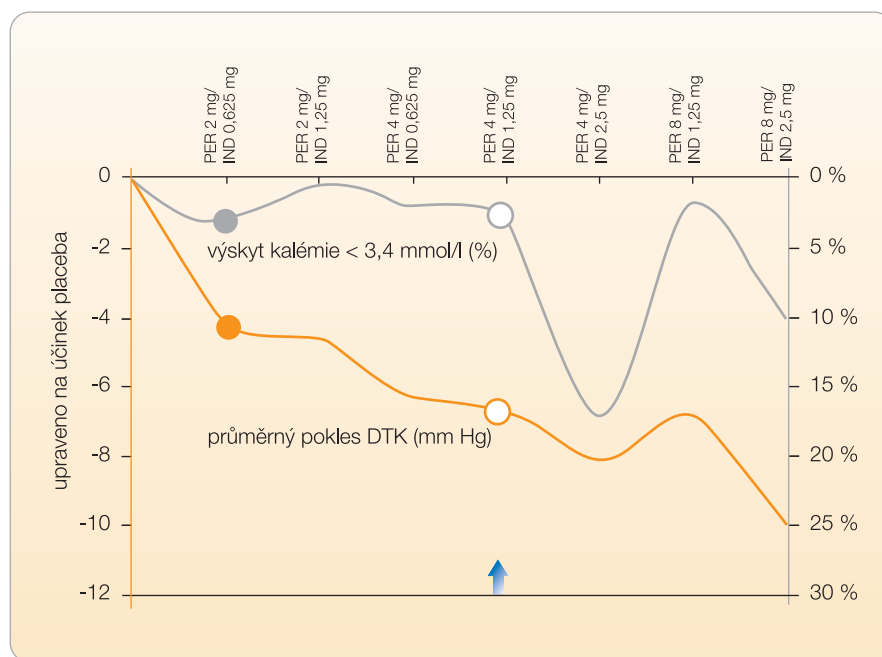
Ve srovnávacích studiích s léčbou kombinací perindopril/indapamid a monoterapií atenololem 50 mg/den či losartanem 50 mg/den byl výskyt nežádoucích účinků obecně 5 % [26, 27]. Kašel se při podávání kombinace perindopril/indapamid vyskytl s frekvencí přibližně 3 až 4 %, zatímco při podávání atenololu ani losartanu nebyl zaznamenán. Výskyt posturální hypotenze (2,5 vs. 5,4 %) a bradykardie (1,4 % vs. 4,5 %) byl také nižší při léčbě kombinací perindopril/indapamid než při monoterapii atenololem [25]. Závrať byla zaznamenána u 1,5 % pacientů léčených losartanem, nebyla však zaznamenána u pacientů léčených kombinací perindopril/indapamid [26].

Výskyt nežádoucích příhod u starších pacientů ve věku ≥ 75 let léčených kombinací perindopril/indapamid v dávce 2/0,625 mg/den byl podobný výskytu nežádoucích příhod u pacientů mladších než 75 let [23, 24].

Hypokalémie

Podávání diuretik včetně indapamidu bylo spojeno se zvýšeným výskytem hypokalémie. Souběžné podávání inhibitoru ACE s diuretikem poskytuje určitou ochranu proti depleci draslíku; inhibitory ACE minimalizují diuretikem vyvolaný sekundární hyperaldosteronismus [45].

Ve dvojité slepé randomizované studii s paralelními skupinami u starších pacientů s mírnou až středně těžkou esenciální hypertenzí nebo s izolovanou systolickou hypertenzí byla hypokalémie pozorována s vyšší četností při léčbě kombinací perindopril/indapamid než při léčbě placebem (u 13 z 247 pacientů vs. u 1 z 61 pacien-



Graf 8 Určení optimální dávky indapamidu (IND) v kombinaci s perindoprilem (PER); podle [25] – Myers, et al., 2000.

tů, hodnota p nebyla uvedena); sérová hladina draslíku však u žádného pacienta neklesla pod 3,1 mmol/l [24].

Myers a kol. ve své studii týkající se stanovení dávků indapamidem v kombinaci s perindoprilem ukázali, že optimální dávka je 1,25 mg/den, nevede k závažné hypokalémii, ale má dostatečný hypotenzní účinek [25] (graf 8).

Další laboratorní parametry

V multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí byly průměrné hladiny kyseliny močové signifikantně zvýšeny při léčbě různými dávkami kombinace perindopril/indapamid (0–8 mg/0,625–2,5 mg denně po dobu 8 týdnů) proti placebo

(v rozmezí 35,1–55,7 μmol/l vs. 10,8 μmol/l, $p < 0,01$) [25]. Naopak u starších pacientů v randomizované, dvojité zaslepené studii se zvýšení hladin kyseliny močové při léčbě kombinací perindopril/indapamid signifikantně nelišilo od výše hladin po podání placebo (20,0 vs. 15,2 μmol/l) [24]. Ve srovnání s placebem nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly v clearance kreatininu, hladinách AST či jiných laboratorních parametrech, včetně glykémie a složek lipidogramu [24].

Lékové interakce

Některá léčiva (např. lithium, kalium šetřící diuretika, anestetika, cytostatika či imunosupresiva a antiarytmika vyvolávající arytmiie typu torsades de pointes) by neměla

být podávána současně s kombinací velmi nízkých dávek perindoprilu a indapamidem vzhledem k potenciálním signifikantním lékovým interakcím s některou složkou kombinace [18].

Dávkování

Podávání kombinace perindopril/indapamid v dávce 4/1,25 mg se doporučuje jednou denně u dospělých a starších pacientů, optimálně ráno před jídlem [18].

Balení

Viz tab. 2.

Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT – MSM0021622402. Autoři děkují MUDr. Martině Sachové za technickou pomoc.

Tab. 2 LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ KOMBINACI PERINDOPRIL/INDAPAMID AKTUÁLNĚ DOSTUPNÉ V ČR

název přípravku	léková forma	velikost orig. balení	držitel reg. rozhodnutí	země držitele	registrační číslo	expirace
Prestarium Combi	por tbl nob	30 x 4 mg/1,25 mg	Servier	Francie	58/264/02-C	2 roky

Literatura

- Hurst M, Jarvis B. Perindopril: an updated review of its use in hypertension. *Drugs* 2001; 61: 867–896.
- Doležal T, Bultas J. Perindoprilum. *Remedia* 2000; 10: 306–313.
- Špinar J, Vítovec J. Perindoprilum. *Remedia* 2005; 15: 121–135.
- Chaffman M, Heel RC, Brogden RN, et al. Indapamide: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984; 28: 189–235.
- Ibrahim J, Schachter M, Hughes AD, et al. Low dose indapamide plus perindopril combination effects on cardiovascular structure and function in genetic hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 622–627.
- Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide: rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (Suppl. 1): 7–12.
- Asmar RG, et al for the REASON Project coordinators and investigators. Improvement of blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient, a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–926.
- Richard V, Joannides R, Henry JP, et al. Fixed-dose combination of perindopril with indapamide in spontaneously hypertensive rats: haemodynamic, biological and structural effects. *J Hypertens* 1996; 14: 1447–1454.
- Schiavi P, Brault Y, Carayon A, et al. Dose ranging combination of perindopril and indapamide in the spontaneously hypertensive rat: humoral and hemodynamic effects [abstract]. *Am J Hypertens* 1997; 10 (4 Pt 2): 95A.
- Hayakawa H, Raji L. The link among nitric oxide synthase activity, endothelial function, and aortic and ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 1997; 29 (1 Pt 2): 235–241.
- Hayakawa H, Coffee K, Raji L. Endothelial dysfunction and cardiorespiratory injury in experimental salt-sensitive hypertension: effects of antihypertensive therapy. *Circulation* 1997; 96: 2407–2413.
- Levy BI, Delafosse JM, Duriez M, et al. Effect of low doses of perindopril and indapamide alone or in combination (Preterax) in renovascular hypertensive rats. *Eur Heart J Suppl* 1999; Suppl. 1: L: L50–57.
- Levy BI, Duriez M, Samuel JL. Coronary microvasculature alteration in hypertensive rats: effect of treatment with a diuretic and an ACE inhibitor. *Am J Hypertens* 2001; 14: 7–13.
- Rakusan K, Cicutti N, Maurin A, et al. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Microvasc Res* 2000; 59: 243–254.
- Guerra J, Hayakawa H, Raji L, et al. Combination of the ACE inhibitor perindopril and the diuretic indapamide provide renoprotection in salt sensitive hypertension [abstract]. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 946.
- Doucet J, Richard V, Hogue M, et al. Renal effects of combined treatment with low doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril and the diuretic/vasodilator indapamide in spontaneously hypertensive rats. *Fundam Clin Pharmacol* 1996; 10: 186.
- Lachaud-Pettiti V, Lachau-Durand S, Duvauchelle T, et al. Bioequivalence study of combination of indapamide and perindopril administered as one tablet or two capsules after oral single dose [abstract]. *Am J Hypertens* 1995; 8 Pt 2: 181.
- Servier. Preterax; the first very-low-dose combination indicated in first-line hypertension. *Scientific Dossier*.
- Schiavi P, Piraube C, Lachau-Durand S, et al. Pharmacokinetic evaluation of a potential interaction between perindopril and indapamide at steady-state after once daily administration [abstract]. *Am J Hypertens* 1994; 7 (Pt 2): 56A.
- Meyrier A, Dratwa M, Sennesael J, et al. Fixed low-dose perindopril-indapamide combination in hypertensive patients with chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1087–1092.
- Todd PA, Fitton A. Perindopril: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 1991; 42: 90–114.
- Forette B, Laveille C, Lachaud-Pettiti V, et al. Population pharmacokinetics in aged hypertensive patients: evaluation of the combination of perindopril and indapamide (in French) [abstract]. *XVes J Hypertens Artérielle, Paris, 1995 Dec 14–15*.
- Castaigne A, Chalmers J, Morgan T, et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 mg/indapamide 0.625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild to moderate hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 1097–110.
- Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, et al. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18: 327–337.
- Myers MG, Asmar R, Leenen FH, et al. Fixed low-dose combination therapy in hypertension a dose response study of perindopril and indapamide. *J Hypertens* 2000; 18: 317–325.
- Chanudet X, De Champvallins M. Antihypertensive efficacy and tolerability of low-dose perindopril/indapamide combination compared with losartan in the treatment of essential hypertension. *Int J Clin Practice* 2001; 55: 233–239.
- Mallion JM, Chastang C, Unger P. Efficacy and safety of a fixed low-dose perindopril/indapamide combination in essential hypertension. A randomized controlled study. *Clin Exp Hypertens* 2000; 22: 33–32.
- Morgan T, Anderson A. Low-dose combination therapy with perindopril and indapamide compared with irbesartan. *Clin Drug Invest* 2002; 2: 553–560.
- Luccioni R, Sever PS, Di Perri T, et al., on behalf of the European Coordination Group. An equivalence study of safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with indapamide versus combinations captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1847–1851.
- Čífková R, Horký K, Widimský J sr, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů

- u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř lék 2004; 9: 709–722.
- [31] 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
- [32] Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004; 22: 2379–2386.
- [33] World Health Organization. 2003 WHO/ISH statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983–1992.
- [34] Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prevalent influence of systolic over pulse pressure on left ventricular mass in essential hypertension. *Eur Heart J* 2002; 23: 658–665.
- [35] Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–1566.
- [36] Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlöf B, et al. Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials. *J Hypertens Suppl* 1996; 14: S95–S101.
- [37] Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350–2356.
- [38] De Luca N, et al on behalf of the REASON Project investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22: 1623–1630.
- [39] Dahlöf B, Gosse P, Gueret P, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 23: 2063–2070.
- [40] Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of very-low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063–1071.
- [41] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
- [42] Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease PROGRESS Collaborative Group. *Eur Heart J* 2003; 24: 475–484.
- [43] Forette B, Feldmann L, Laurandin I, et al. Safety and efficacy of a fixed-combination of perindopril and indapamide in 50 elderly hypertensive patients [abstract]. *Am J Hypertens* 1997 Apr; 10 (4Pt2):
- [44] Forette B. Fixed low-dose perindopril 2 mg/indapamide 0.625 mg combination in the very elderly hypertensives. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 211–213.
- [45] Townsend RR, Holland OB. Combination of converting enzyme inhibitor with diuretic for the treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1175–83.
- [46] Oparil S. Management of the hypertensive patient with coronary artery disease. *Am J Hypertens* 1999; 12: 56–62.
- [47] Cífková R, Škodová Z, Lánská V, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 571–579.
- [48] Carretero O, Oparil S. Essential hypertension part II: treatment. *Circulation* 2000; 101: 446–53.
- [49] Zanchetti A. Contribution of fixed low-dose combinations to initial therapy in hypertension. *Eur Heart J Suppl* 1999; Suppl. 1L: L5–9.
- [50] Jacobson EJ. Hypertension: update on use of angiotensin II receptor blockers. *Geriatrics* 2001; 56: 20–28.
- [51] Kaplan N. Low-dose combinations in the treatment of hypertension: theory and practice. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 707–710.
- [52] Mancia G, Grassi G. Rationale for the use of a fixed combination in the treatment of hypertension. *Eur Heart J Suppl*. 1999; 1 Suppl L: L14–19.
- [53] ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE. action in diabetes and vascular disease-Preterax and Diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001; 44: 1118–1120.