

# Perindopril v léčbě hypertenze a kardiovaskulárních chorob: evoluce pokračuje orodisperzní formou

J. Václavík

I. interní klinika – kardiologická Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA

**Souhrn:** Perindopril je dlouhodobě působící ACE-inhibitor s 24hodinovým trváním účinku. V řadě velkých randomizovaných klinických studií byl potvrzen jeho příznivý účinek na snížení výskytu kardiovaskulárních příhod u širokého spektra pacientů: hypertoniků, diabetiků, pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční, pacientů staršího věku nebo po prodělané cévní mozkové příhodě. Rozšiřující se paleta různých fixních kombinací a nových lékových forem včetně nově uvedených orodisperzních tablet perindoprilu umožňuje optimalizovat léčbu každého pacienta, zvýšit jeho adherenci k léčbě a také zlepšit dlouhodobou kontrolu krevního tlaku s následným efektem na snížení morbidit a mortality.

**Klíčová slova:** hypertenze – kardiovaskulární onemocnění – léčba – perindopril – lékové formy – orodisperzní tablety

## Perindopril in the treatment of hypertension and cardiovascular diseases: evolution continues with the orodispersible dosage form

**Summary:** Perindopril is a long acting ACE inhibitor with a 24-hour lasting effect. Its positive effect on a reduction in cardiovascular events has been confirmed in a range of large randomized clinical trials and in a wide spectrum of patients: hypertensive patients, diabetics, patients with stable ischaemic heart disease, elderly patients, or patients who have undergone a cerebrovascular accident. The extending range of various fixed combinations as well as new pharmaceutical dosage forms, including the newly introduced orodispersible tablets of perindopril, enables optimization of treatment for every patient, an increase in the patient's treatment adherence, and also improvement in long-term blood pressure control with a consequent effect on reduction of morbidity and mortality.

**Key words:** hypertension – cardiovascular disease – treatment – perindopril – pharmaceutical dosage forms – orodispersible tablets

## Úvod

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE-inhibitory, ACE-I) byly původně vyvinuty jako antihypertenziva a v klinické praxi jsou používány již více než 3 dekády (captopril byl jako první perorální ACE-inhibitor uveden v roce 1981) [1]. Záhy však byla rozpoznána jejich účinnost v léčbě srdečních, cévních a renálních onemocnění, a proto nyní patří mezi nejpoužívanější léky v terapii kardiovaskulárních onemocnění.

V současnosti je v České republice používáno 13 různých ACE-inhibitorů. Všechny snižují krevní tlak, jednotlivé ACE-inhibitory se však výrazně liší svými farmakologickými vlastnostmi a také schopnostmi pozitivně ovlivňovat průběh jednotlivých kardiovaskulárních onemocnění. Např. v léčbě normotenzních nemocných s chronickou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) jsou v doporučeních České kardiologické společnosti z ACE-inhibitorů preferovány pouze perindopril a ramipril, pro které existují důkazy o příznivém

dopadu léčby na prognózu a výskyt kardiovaskulárních příhod [2].

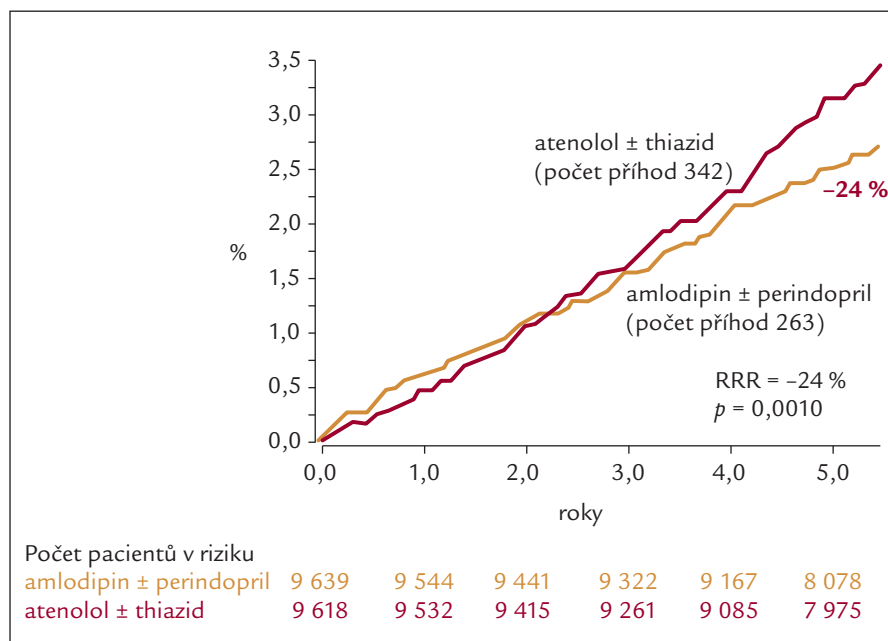
Cílem tohoto článku je stručně shrnout farmakologický profil perindoprilu, jeho data z velkých kardiovaskulárních studií a také probíhající „evoluci“ v lékových formách a kombinacích, ve kterých bývá pacientům předepisován.

## Perindopril v léčbě hypertenze

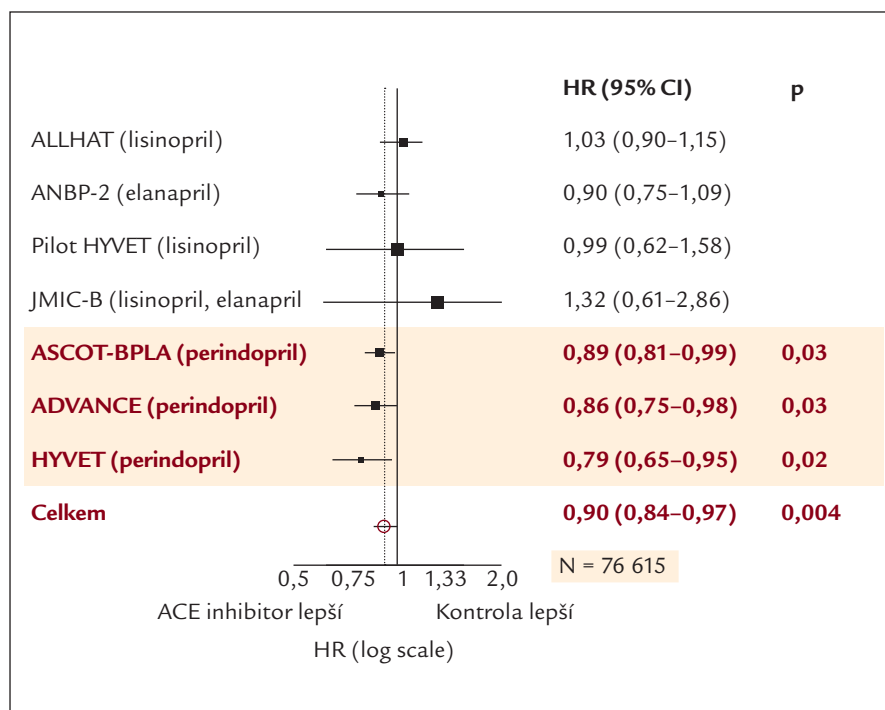
Perindopril je dlouhodobě působící ACE-inhibitor, jehož 24hodinové trvání účinku umožňuje podávání 1krát denně. Podobně jako řada ostatních ACE-I se podává jako prodrug (ethyl-ester aktivní dikyseliny perindoprilátu), protože samotná aktivní látka perindoprilát se z gastrointestinálního traktu špatně absorbuje. Oproti ostatním ACE-inhibitorům v této třídě má perindopril několik unikátních vlastností, např. vyšší afinitu ke tkáňovému a cirkulujícímu ACE, o kterých se předpokládá, že souvisí s jeho schopností pronikat do aterosklerotických plátů [3].

Nová aktualizovaná česká doporučení pro léčbu hypertenze považují inhibitory systému renin-angiotenzin (ACE-inhibitory a AT<sub>1</sub>-blokátory) a blokátory kalciových kanálů za tzv. univerzální antihypertenziva, která mají být první volbou v léčbě pacientů s hypertenzí. ACE-inhibitory mají vedle svého antihypertenzního účinku i kardioprotektivní, vazoprotektivní a renoprotektivní efekt a příznivé účinky na metabolismus cukrů. Zlepšují prognózu u vysoce rizikových nemocných s ICHS, CMP, periferní aterosklerózou nebo u diabetiků. Jejich podávání také snižuje riziko nově vzniklého diabetu 2. typu [4]. Stavy a komorbidity podporující použití ACE-inhibitorů v léčbě hypertenze jsou uvedeny v tab. 1.

Studie ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) [5] hodnotila vliv kombinací léčby amlodipin + perindopril v porovnání s kombinací atenolol + bendroflumethiazid na výskyt kardiovaskulárních (KV) příhod. Stu-



Graf. 1. Ovlivnění kardiovaskulární mortality při léčbě perindopilem a amlodipinem (upraveno podle [5]).



Graf. 2. Vliv ACE-inhibitorů na celkovou mortalitu hyperteniků (upraveno podle [9]).

die zahrnuje více než 19 000 pacientů s hypertenzí a nejméně 3 kardiovaskulárními rizikovými faktory. Kombinace perindoprilu s amlodipinem významně snížila celkovou mortalitu o 14 %, kardiovaskulární mortalitu o 24 % (graf 1), výskyt cévní mozkové příhody o 23 % a výskyt nově vzniklého diabetes mellitus o 30 % [5].

Takto výrazné snížení KV morbiditu a mortality ve studii ASCOT-BPLA nelze zcela vysvětlit mírným rozdílem systolického a diastolického tlaku, který byl mezi oběma léčebnými rameny pouze 2,7/1,9 mm Hg ve prospěch kombinace perindopril + amlodipin. Na příznivých výsledcích se pravděpodobně také podílí výraznější snížení centrálního krev-

Tab. 1. Stavy podporující použití ACE-inhibitorů v léčbě hypertenze (upraveno podle [4]).

- všechny typy hypertenze s výjimkou hypertenze v těhotenství
- diabetická a nediabetická nefropatie
- hypertrofie levé komory
- systolická dysfunkce levé komory
- městnavé srdeční selhání
- stav po infarktu myokardu
- fibrilace síní

ního tlaku a ovlivnění jeho variability. V podstudii CAFE byl mezi oběma větvemi rozdíl v brachiálním systolickém krevním tlaku pouze 0,7 mm Hg ( $p = 0,2$ ), zatímco v amlodipinové větvi byl centrální aortální systolický tlak snížen významně více o 4,3 mm Hg ( $p < 0,0001$ ) [6]. Kombinace perindopril + amlodipin také výrazněji snížila variabilitu (kolísání) krevního tlaku, a to jak mezi jednotlivými kontrolami, tak během jedné klinické kontroly a při ambulantním monitorování krevního tlaku [7]. Ukázalo se, že variabilita krevního tlaku je významným nezávislým prediktorem CMP i ostatních kardiovaskulárních příhod [8].

### Snížení celkové mortality u pacientů s hypertenzí

Na otázku, zda podávání ACE-inhibitorů u hyperteniků příznivě ovlivňuje i celkovou mortalitu, přinesla odpověď metaanalýza 7 studií, zahrnující 71 401 pacientů užívajících ACE-I [9]. Studie byly vybrány tak, aby byli zařazeni pacienti s hypertenzí léčení moderní terapií včetně statinů a protidiastolických preparátů a tvořili tak reprezentativní vzorek pacientů, s kterými se setkáváme v běžné praxi (jednalo se o studie ALLHAT, ANBP-2, pilot HYVET, JMIC-B, ASCOT-BPLA, ADVANCE a HYVET). Podávání ACE-inhibitorů ve srovnání s kontrolní léčbou (jinými antihypertenzivy nebo placebem) souhrnně snížilo celkovou mortalitu pacientů o 10 % (95% CI 0,84–0,97,  $p = 0,004$ ) (graf 2) [9].

V následné analýze byl zjištěn rozdílný účinek jednotlivých ACE-inhibitorů na snížení celkové mortality, přičemž pouze léčba obsahující perindopril (studie ASCOT-BPLA, ADVANCE a HYVET) byla spojena se statisticky významným poklesem celkové mortality (snížení relativního rizika o 13%;  $p < 0,001$ ) [9].

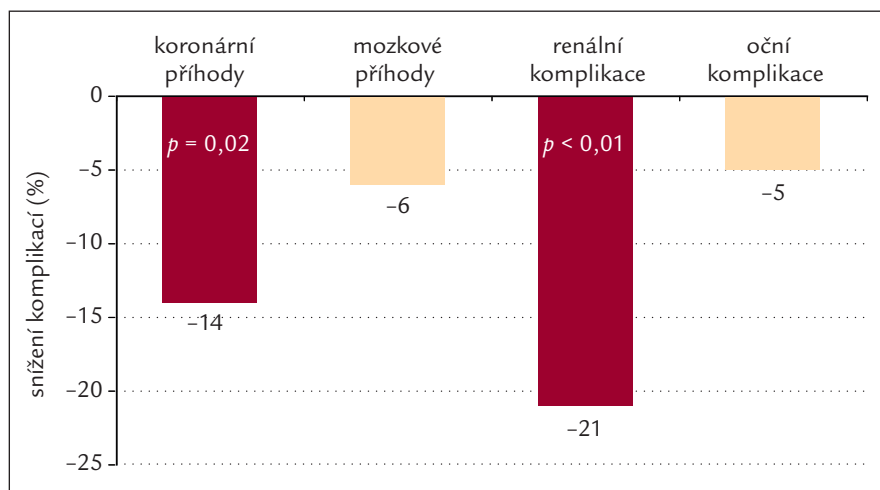
### Diabetes mellitus

Doporučené léčebné postupy doporučují intenzivnější snižování krevního tlaku u diabetiků s hypertenzí než u hypertoniků bez diabetu. U pacientů s diabetes mellitus 2. typu nebo 1. typu s mikroalbuminurií je doporučován cílový tlak kolem 130/80 mm Hg [4].

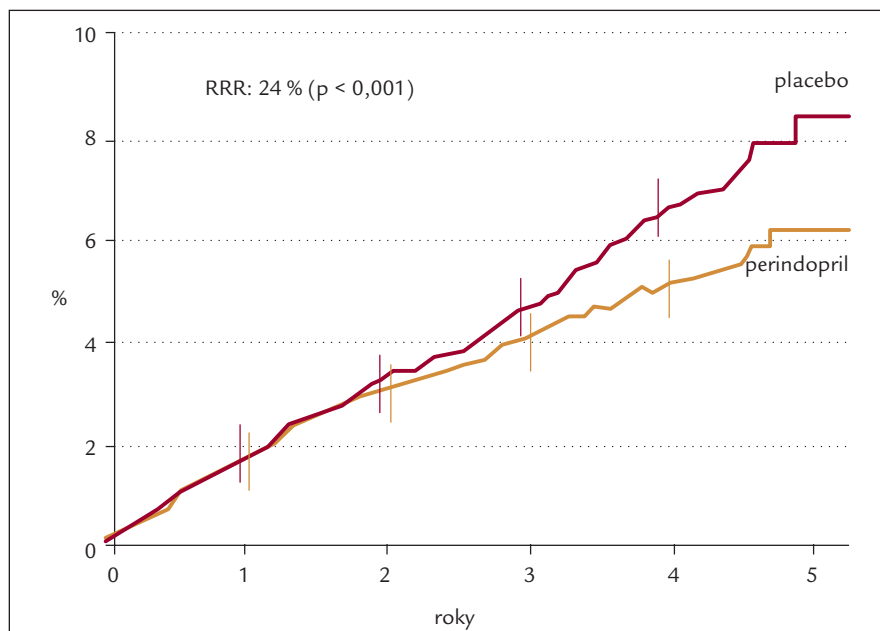
O tom, že u diabetiků 2. typu je důležitá kompenzace krevního tlaku ke snížení rizika makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací stejně důležitá jako kontrola glykémie, přinesla důkazy studie ADVANCE [10]. Do této randomizované kontrolované studie bylo zahrnuto přes 11 000 pacientů s diabetes mellitus 2. typu starších 55 let. Pacienti také museli mít v anamnéze alespoň jednu kardiovaskulární příhodu či chorobu (např. infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, CMP, koronární či periferní revaskularizaci) a alespoň jeden další rizikový faktor KV onemocnění. Nebyla použita žádná zařazovací kritéria týkající se hodnot krevního tlaku.

Pacienti byli randomizováni do skupin léčených fixní kombinací perindopril + indapamid nebo odpovídajícím placebem, přidaným k současné terapii. U pacientů léčených aktivní terapií došlo k průměrnému snížení krevního tlaku o 5,6/2,2 mm Hg. Po více než 4 letech sledování snížil režim založený na kombinaci perindoprilu s indapamidem riziko závažných makrovaskulárních nebo mikrovaskulárních příhod o 9% (graf 3). Relativní riziko KV úmrtí bylo sníženo o 18% a celková mortalita byla snížena o 14% [10].

Pokud je u pacientů s poruchou sacharidového metabolismu indikace k léčbě diuretiky, je podle aktuálních doporučení České společnosti pro léčbu



Graf 3. Snížení komplikací u diabetických pacientů léčených fixní kombinací perindopril + indapamid (upraveno podle [10]).



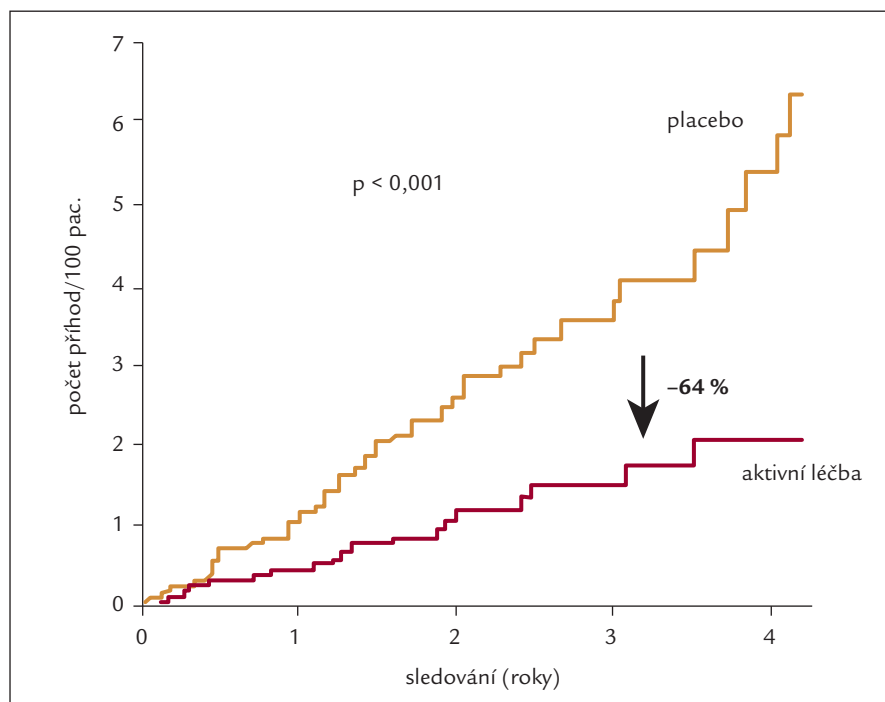
Graf 4. Rozdíl v incidenci fatálního a nefatálního infarktu myokardu ve studii EUROPA (upraveno podle [12]).

hypertenze z roku 2012 [4] doporučováno vždy na prvním místě zvážit použití thiazidům podobných diuretik, zejména diuretika typu indapamidu. Ostatní diuretika thiazidového typu a chlortalidon mají negativní vliv na metabolismus glycidů. Existují data, která naznačují, že hydrochlorothiazid má v běžně používaných nízkých dávkách 12,5–25 mg denně menší antihypertenzní účinnost než ostatní třídy antihypertenziv [11].

### Stabilní ischemická choroba srdeční

Ve studii EUROPA [12] bylo randomizováno více než 12 000 pacientů se stabilní ICHS bez známek srdečního se-

lhání a s poměrně nízkým rizikovým profilem (průměrný věk 60 let, 92% pacientů užívalo antiagregační léčbu, 62% užívalo beta-blokátory a 58% statiny). Pacienti byli rozděleni do skupin užívajících buď perindopril v dávce 8 mg denně, nebo placebo. Primární souhrnný sledovaný cíl, tedy úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a zástava srdce s úspěšnou resuscitací, byl při léčbě perindoprilem během průměrné doby sledování 4,2 let snížen o 20%, výskyt infarktu myokardu o 24% (graf 4). Výsledky nebyly závislé na vstupní hodnotě krevního tlaku a již užívané medikamentózní léčbě.



Graf 5. Vliv indapamidu/perindoprilu na snížení rizika srdečního selhání u populace pacientů ve věku 80 let a více (upraveno podle [15]).

Tab. 2. Výsledky testů stability s tabletami různých solí perindoprilu po 6 měsících skladování při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75 % v různých typech balení (upraveno podle [16]).

| Obsah v tabletě (%)            | Sůl s erbuminem |                               | Sůl s argininem               |
|--------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                | PVC/alu blister | Lékovka/HDPE nádoby + sušidlo | Lékovka/HDPE nádoby + sušidlo |
| perindopril                    | 73,2            | 67,2                          | 98,6                          |
| perindoprilát                  | 9,7             | 0,5                           | 0,05                          |
| neaktivní derivát perindoprilu | 4,9             | 22,0                          | 0,35                          |

HDPE – polyetylen vysoké hustoty

Jednoznačnou indikaci podávání ACE-inhibitorů u stabilní ischemické choroby srdeční potvrdila kombinovaná metaanalýza studie EUROPA s dalšími dvěma studiemi hodnotícími účinek ACE-inhibitorů [13].

### Cerebrovaskulární onemocnění

Existuje přímá souvislost mezi výškou krevního tlaku a výskytem cévních mozkových příhod (CMP). Studie PROGRESS [14] byla navržena ke zjištění účinku antihypertenzní léčby u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky. Celkem bylo do studie randomizováno 6 105 pacientů, kteří byli rozděleni do

skupin s aktivní léčbou (perindopilem 4mg denně a přidáním diuretika indapamidu podle uvážení ošetřujícího lékaře) a s placebem. Po 4 letech sledování snížila aktivní léčba kombinací perindoprilu a indapamidu krevní tlak o 9/4 mm Hg a snížila také výskyt primárního endpointu (výskytu fatálních a nefatálních CMP) o 28% [14].

Zajímavé je, že snížení rizika CMP ve studii PROGRESS bylo podobné jak u hypertenzních, tak u normotenzních pacientů. K tomu, aby se zabránilo jedné kardiální či mozkové příhodě, bylo potřeba léčit 17 nemocných po dobu 5 let. U pacientů s recidivou CMP došlo k významnému snížení vý-

skytu demence o 34% a ke snížení rizika zhoršení kognitivních funkcí o 54%.

### Starší pacienti

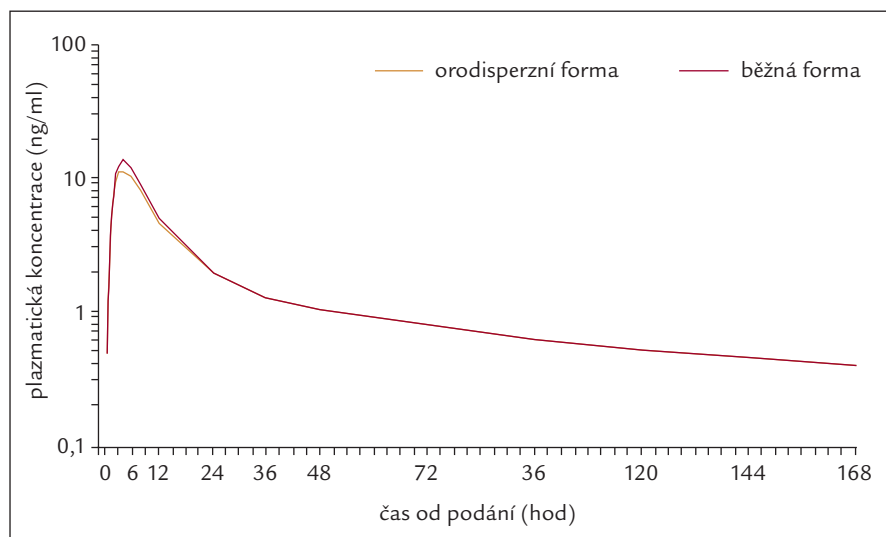
U pacientů ve věku 80 let a více byl účinek léčby perindopril + indapamid demonstrován ve studii HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [15]. Ve studii HYVET bylo randomizováno 3 845 starších pacientů s krevním tlakem > 160 mm Hg k léčbě diuretikem indapamidem nebo odpovídajícím placebem, perindopril byl přidáván v aktivně léčené větvi podle potřeby k dosažení cílových hodnot krevního tlaku 150/80 mm Hg. Ve skupině s aktivní léčbou používalo po 2 letech 25,8% pacientů pouze indapamid, 23,9% indapamid + 2 mg perindoprilu a 49,5% indapamid + 4 mg perindoprilu. Aktivní léčba byla spojena s 30% poklesem výskytu fatální a nefatální CMP, 21% snížením mortality a 64% snížením incidence srdečního selhání (graf 5).

Studie HYVET poskytla důkazy, že antihypertenzní léčba indapamidem nebo kombinací indapamidu s perindopilem je prospěšná i u pacientů ve věku 80 let a starších [15].

### Evoluce lékových forem a fixních kombinací s perindopilem

Perindopril s vazebnou solí obsahující erbumin byl na český trh uveden v roce 1994 (síly 4 a 8 mg). Nová forma perindoprilu s argininovou solí (síly 5 a 10 mg) byla uvedena v roce 2007. Důvodem vývoje nové soli byla nutnost přizpůsobit lék celosvětovému využití ve všech klimatických podmínkách. Nová vazebná sůl perindoprilu L-arginin je až o 30% stabilnější (tab. 2) a má až o 50% delší životnost než perindopril tert-butylamin – tedy významně prodlužuje expirační dobu léku z 2 na 3 roky při zachování stejné účinnosti [16,17]. Moderní balení ve formě tuby umožňuje pacientům snadnější skladování, manipulaci a dávkování léku, a proto by mohla mít pozitivní vliv na zvýšení adherence pacientů k léčbě [17].

V současné klinické praxi jsou stále častěji používány fixní kombinace léků,



**Graf 6. Uvolňování účinné látky perindoprilu argininu – klasické vs orodisperzní tablety (upraveno podle [20]).**

kteří rychleji a účinněji snižují krevní tlak, zlepšují adherenci pacientů k léčbě a snižují náklady na léčbu [18]. Fixní kombinace perindoprilu s indapamidem byla na český trh uvedena v roce 2006 (síly 5/1,25 a 10/2,5 mg), následována fixní kombinací perindoprilu s amlodipinem v roce 2009 (s kombinacemi dávek 5 a 10 mg perindoprilu a 5 i 10 mg amlodipinu).

V roce 2012 byl perindopril arginin jako první a prozatím jediné antihypertenzivum na náš trh uveden také ve formě orodisperzních tablet. Orodisperzní tableta se umístí na jazyk, nechá se samovolně rozpustit a po rozpuštění je spolknuta spolu se slinami [19]. Farmakologické vlastnosti orodisperzní tablety jsou zcela shodné s klasickými tabletami (graf 6), k metabolizování perindoprilu dochází v játrech a v plazmě. Délka nástupu antihypertenze účinku, doba jeho trvání i klinická účinnost orodisperzních tablet perindoprilu argininu je naprosto totožná s klasickými tabletami perindoprilu argininu, proto se rovněž obvykle užívají 1krát denně.

Nízká dlouhodobá adherence pacientů k léčbě je v současné době jedním z největších problémů na poli hypertenze. Orodisperzní léková forma byla vyvinuta s cílem zlepšit adherenci pacientů s hypertenzí k léčbě díky třem klíčovým výhodám, které orodisperzní tablety pacientům nabízejí: snadné, fle-

xibilní a diskretní užívání tablet. Diskuze s pacientem před zahájením léčby, jeho podrobná edukace, zjištění jeho očekávání, nabídka více způsobů léčby a vyhodnocení jeho individuálních preferencí je jednou z úspěšných cest [21]. Skutečnost, že si pacient může vybrat formu užívání perindoprilu, tedy buď klasické nebo orodisperzní tablety, může být jedním ze způsobů, jak pacienta aktivně zahrnout do léčebného procesu a zvýšit tak jeho adherenci k léčbě, a tím také zlepšit jeho dlouhodobou kontrolu krevního tlaku s následným efektem na snížení morbidit a mortality.

### Literatura

1. Sica DA. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. In: Black HR, Elliott WJ Hypertension. A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: Saunders 2007; 239 s.
2. Hradec J, Bultas J, Želízko M. Stabilní angina pectoris. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti. Cor Vasa 2010; 52: 543–561.
3. Ferrari R, Pasanis G, Notarstefano P et al. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. Am J Hypertens 2005; 18: 142S–154S.
4. Filipovský J, Widimský jr. J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2012; 58: 785–801.
5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NE 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). Lancet 2005; 366: 895–906.
6. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on cent-

ral aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113: 1213–1225.

7. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol 2010; 9: 469–480.

8. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375: 895–905.

9. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. Eur Heart J 2012; 33: 2088–2097.

10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829–840.

11. Messerli FH, Makani H, Benjo A et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ABPM: meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 590–600.

12. 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.

13. Dagenais GR, Pogue J, Fox K et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. Lancet 2006; 368: 581–588.

14. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6 105 patients with prior stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–1041.

15. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–1898.

16. Remko M, Remková A. Perindopril arginin: nová sůl inhibitoru ACE perindoprilu a její přínos. Remedia 2007; 17: 421–424.

17. Telejko E. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. Curr Med Res Opin 2007; 23: 953–960.

18. Václavík J. Hypertonik v ordinaci praktického lékaře. Med pro praxi 2012; 9: 262–264.

19. Zkrácená informace o přípravku Prestarium®-NEO/NEO FORTE ORODISPERZNÍ TABLETY.

20. Registration file for Prestarium Neo Orodisperzible.

21. Lewis DK, Robinson J, Wilkinson E. Factors involved in deciding to start preventive treatment: qualitative study of clinicians' and lay people's attitudes. BMJ 2003; 327: 841.

MUDr. Jan Václavík, Ph.D.

www.fnol.cz

e-mail: vaclavik.j@centrum.cz

Doručeno do redakce: 28. 2. 2013

Přijato po recenzi: 29. 3. 2013