

Význam pro antiaterogenní účinky atorvastatinu má i **stabilizace ateromových plátů**. Akutní příčinou příhod u pacientů s ICHS je nejčastěji ruptura nestabilního ateromového plátu, kde hraje zásadní roli jeho infiltrace zánětlivými buňkami. Atorvastatin inhibuje infiltraci ateromového plátu zánětlivými buňkami a také tlumí migraci a proliferaci buněk hladké svaloviny cév. Redukuje též akumulaci cholesterolu v makrofázích, čímž zabraňuje jejich aktivaci.

Ve studii EASY-FIT (6) (effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography) (Obr. 3) došlo po podání 20 mg atorvastatinu oproti 5 mg atorvastatinu u pacientů s nestabilní anginou pectoris či neléčenou dyslipidemií k výraznějšímu poklesu LDL cholesterolu (46% vs. 38%, $p < 0,009$) a **zvětšení vrstvy fibrózní čepičky** koronárního plátu (69 % vs. 17 % ($p < 0,001$)), což bylo spojeno se sníženou hladinou aterogenních lipoproteinů v séru a zánětlivých biomarkerů.

Perindopril

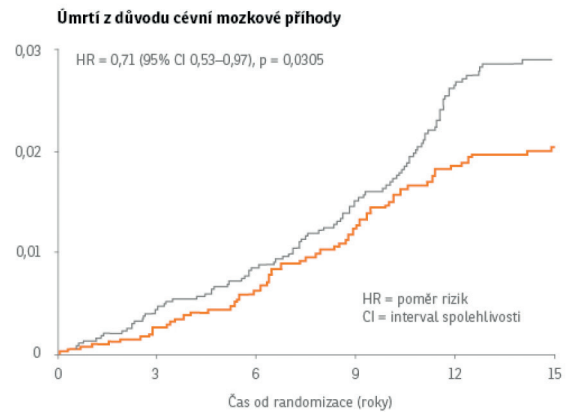
Ze všech antihypertenziv právě inhibitory ACE prokázaly u hypertoniků schopnost účinně **snížit krevní tlak** a zároveň zvrátit proces **kardiovaskulární remodelace**. V experimentální studii perindopril prokázal schopnost snížit **progresi aterosklerózy** a zamezit akcelerovanému rozvoji aterosklerotických lézí. Základními mechanismy jsou četné: **protektce endotelu, antimitogenetické a antitrombotické účinky stabilizující plát** a pravděpodobně i antioxidační účinek, přičemž mnohé z nich jsou zprostředkovány právě angiotenzinem II a bradykininem.

Perindopril, resp. ACEi jsou indikovány k léčbě arteriální hypertenze, v rámci základních 4 skupin terapie arteriální hypertenze. ACEi jsou indikovány zejména k terapii: při **hypertrofii** levé komory, při **srdečním selhání** a **dysfunkci** levé komory, u stavů po **infarktu** myokardu, u stavů po **CMP**, při ischemické chorobě **dolních končetin**, při **diabetické** a **nediabetické nefropatii**, při **proteinurii**, dále kde je žádoucí nezhoršit metabolické poměry při diabetes mellitus a při dyslipoproteinemii.

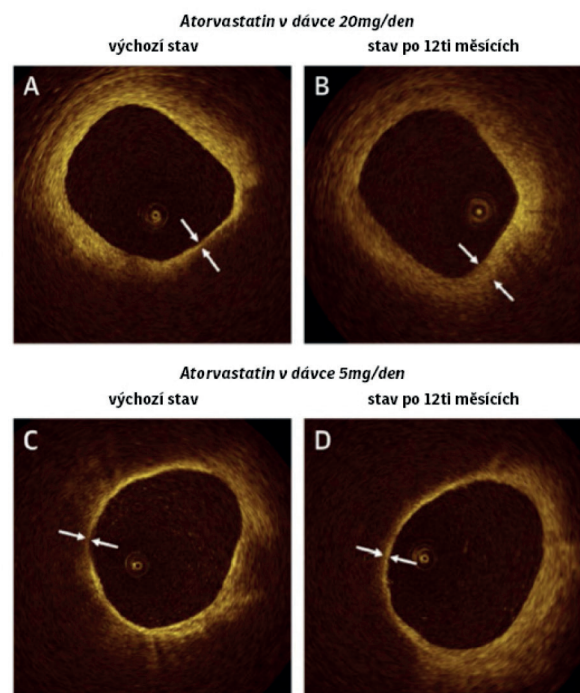
Jednoznačně průlomovou studií s perindoprilem byla studie EUROPA (7). Do této studie bylo randomizováno více než 12 000 pacientů se **stabilní ICHS** bez známek srdečního selhání a s poměrně nízkým rizikovým profilem. Pacienti byli randomizováni do dvou větví buď k perindoprilu 8 mg denně, nebo ku placebo. **Primární** souhrnný sledovaný **cíl** (úmrť z KV příčin, nefatální IM 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 % (Obr. 4). Výsledky nebyly závislé na vstupní hodnotě krevního tlaku a již užívané medikamentózní léčbě.

U 118 pacientů zařazených do studie EUROPA byl proveden intrakoronární ultrazvuk (studie PERSPECTIVE). Plochy cév, plátů a lumen byly měřeny v 711 (perindopril 360, placebo 351) 5 mm koronárních segmentech. Každý jednotlivý intrakoronární ultrazvukový průřez byl označen, zda je kalcifikován (ano/ne), a dle stupně postižení rozdělen do tří skupin: 0–25%, 25–50% a 50–100% kalcifikace. Koronární **plaky** bez nebo s nízkým obsahem vápníku (0–25%) **regredovaly** při terapii perindoprilem a nezměnily se na placebo ($-0,33 \pm 1,74$ vs. $-0,03 \pm 1,66$; $p = 0,04$). Plaky obsahující střední množství vápníku (skupina 25–50%) se nezměnily a plaky se závažným množstvím kalcifikace (skupina 50–100%) progredovaly.

Obr. 2. Sledování pacientů ze studie ASCOT po 15 letech. Upraveno dle Gupta A et al. Lancet 2018; 392: 1127–1137



Obr. 3. Studie EASY-FIT (zvětšení vrstvy fibrózní čepičky koronárního plátu po podávání 5 a 20 mg atorvastatinu). Upraveno dle Komukai et al. Change in Plaque Characteristics with Atorvastatin. JACC VOL. 64 No 21, 2014: 2207–2217



Nekalcifikované plaky tedy mohou regredovat při terapii ACE inhibitory, resp. v tomto případě perindoprilem (Obr. 5) (8).

Ve studii PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) se jednalo o 6 105 pacientů po iktu či tranzitorní ischemické atace (TIA), a o hypertoniky i nehypertoniky. Byli randomizováni 1 : 1 k terapii či placebo. Po perindoprilu v maximální dávce došlo k poklesu TK o 4,9/2,8 mm Hg a **riziko iktu** se snížilo o 5 % v obou větvích, tj. u pacientů s hypertenzí i normotenzí. Tato studie současně prokázala u pacientů po CMP či TIA redukcii vzniku **demence** (RRR 12%) a kognitivního deficitu (RR 19%) v aktivně léčené větvi (9).

Další klinickou studií je studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease). Tato studie hodnotila účinnost podávání kombinace perindoprilu s indapamidem u **diabetiků 2. typu** nezávisle na počátečním