

všech kardioprotektivních účinků (11). Přirozený účinek na bradykinin (zesilovaný ACEI, ne však AT<sub>1</sub>-blokátory) není jediným důvodem pro rozdíly zjištěné v metaanalýzách. Selektivní působení AT<sub>1</sub>-blokátorů na AT<sub>1</sub>-receptory ponechává ostatní receptory pro angiotenzin volné pro obsazení angiotenzinu II, jehož tvorba není AT<sub>1</sub>-blokátory ovlivněna. Výsledkem je „receptorový posun“ se sníženou aktivitou AT<sub>1</sub> receptorů a zvýšenou aktivitou AT<sub>2</sub> receptorů, které vykazují proapoptotické a protirůstové účinky na endotel (12). Zdá se, že toto ovlivňování apoptózy endotelových buněk, které je potlačováno bradykininem a zvyšováno AT<sub>2</sub>-receptory, je jedním z hlavních rozdílů mezi ACEI a AT<sub>1</sub>-blokátory (13).

Inhibitory ACE i AT<sub>1</sub>-blokátory tlumí účinky angiotenzinu II, každý svým jedinečným mechanismem. Inhibitory ACE snižují syntézu angiotenzinu II, zatímco ARB se kompetitivně a selektivně vážou na AT<sub>1</sub>-receptory, čímž brání jejich aktivaci prostřednictvím angiotenzinu II. V důsledku blokady AT<sub>1</sub> zvyšují sartany hladinu angiotenzinu II na několiknásobek původní hodnoty. Zvýšená hladina cirkulujícího angiotenzinu II vede k nekontrolované stimulaci receptorů AT<sub>2</sub>. Předpokládalo se, že AT<sub>2</sub>-receptory zprostředkovávají vazodilataci a vyplavení oxidu dusnatého.

Bohužel poslední údaje naznačují, že stimulace AT<sub>2</sub>-receptorů může být méně výhodná, než jsme se původně domnívali, a může být dokonce za určitých okolností nežádoucí. Mezi nepříznivé mechanismy patří podpora růstu, fibrotizace a hypertrofie a proaterogenní a prozánětlivé účinky. Podle posledních výsledků by mohl angiotenzin II přispívat k rupturám plátů zvýšením množství MMP-1 (na leukocytech závislá matrixová metaloproteináza 1) cestou AT<sub>2</sub>-receptorů, které se nacházejí také v leukocytech. MMP-1 způsobuje snížení zásob kolagenu a další apoptózu buněk v aterosklerotických plátech pokročilejších stadií tím, že brání růstu hladkých svalových buněk cév (14).

Zatím jediná studie, která srovnávala napřímo ACEI a sartan, byla studie ONTARGET, která srovnávala ramipril vs. telmisartan. Cílem bylo zhodnotit, zda je telmisartan podobně účinný jako ramipril v prevenci vaskulárních příhod u pacientů s prokázaným vaskulárním onemocněním či diabetem. Ve studii bylo celkem 25 620 pacientů. Telmisartan zde vyšel srovnatelně s ramipilem v porovnání celkového cíle studie, což bylo snížení úmrtí z KV příčin, snížení počtu příhod infarktů myokardu, cévních mozkových příhod nebo hospitalizace. Telmisartan byl ve studii účinnější ve snížení TK, ale nebyl zároveň účinnější i ve snížení KV příhod, kde vyšel srovnatelně s ramipilem (15).

Perindopril, který byl spojen se statisticky významných poklesem celkové mortality, je již více než 25 let účinným a úspěšným lékem řady KV onemocnění. Několik preklinických studií ukázalo, že ACEI mají i antiaterosklerotický efekt (16). Studie PERSPECTIVE (The PERindoril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by IntraVascular ultrasound Evaluation), jako podstudie EUROPY, prokázal příznivý účinek dlouhodobého podávání perindoprilu na velikost koronární plátů, hodnoceno intrakoronárním ultrazvukem (IVUS) (17). Perindopril je tedy využíván nejen v léčbě hypertenze, ale i srdečního selhání, ischemické choroby srdeční, u léčby cerebrovaskulárních příhod a léčby DM.

Jaké jsou jeho výhody ve srovnání s ostatními ACEI, uvádí tabulka 2.

Perindopril je ale v klinické praxi využíván především v léčbě hypertenze. Kde jsou jeho hlavní výhody? (18)

## Hlavní výhoda perindoprilu v léčbě hypertenze je tam, kde je žádoucí remodelace srdeční a cévní:

- při hypertrofii levé komory,
- při srdečním selhání a dysfunkci levé komory srdeční,
- u stavů po infarktu myokardu (IM),
- u stavů po cévní mozkové příhodě (CMP),
- při ischemické chorobě dolních končetin,
- při diabetické a nediabetické nefropatii,
- při proteinurii.

## Tam, kde je žádoucí nezhorsit metabolické poměry:

- při diabetes mellitus – především 1. typu,
- při hyperlipoproteinemii.

S vydáním nových doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze se klade důraz především na kombináční terapii, a to zvláště fixní, kde má perindopril dominantní postavení.

Kombinovaná léčba antihypertenzivy s odlišným (a vzájemně se doplňujícím) mechanismem působení je považována za nejvýhodnější strategii při nedostatečné kontrole hypertenze.

Nejvíce preferovanou kombinací je současné podávání ACEI s blokátory kalciových kanálů (BKK) nebo diuretiky. Díky aditivnímu antihypertenzivnímu efektu, který je provázen menším množstvím nežádoucích účinků, tuto strategii upřednostňujeme před podáváním jednoho léčiva ve vysoké dávce. V důkladné metaanalýze 42 studií bylo dokonce prokázáno, že léčba dvojkombinací antihypertenziv základních skupin je přibližně 5x účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léčiva (19). Metaanalýza Bangaloreho et al pak prokázala, že podávání léků ve fixní kombinaci je asi 1,5x účinnější než podávání stejných léků v jednotlivých tabletách (20). Perindopril s řadou dalších přípravků snižujících TK, ochraňujících selhávající myokard či s hypolipidemickým účinkem tak výrazně zlepšuje nejen přístup nemocných k léčbě (compliance), ale také zlepšuje léčebné výsledky KV onemocnění.

## Závěr

Ovlivnění systému renin-angiotenzin je považováno za jeden z nejkomplexnějších způsobů léčby pacientů nejen u pacientů s hypertenzí, ale i dalších KV onemocnění. V porovnání s jinými ACEI je za nejdůležitější výhodu léčby perindopilem pokládán jeho pomalý nástup a dlouhá

**Tab. 2.** Výhody perindoprilu ve srovnání s ostatními inhibitory ACE

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| vyšší plazmatická a tkáňová inhibice ACE                                                                                                               |
| delší doba působení, perindopril poskytuje komplexní 24hod. kontrolu TK                                                                                |
| není třeba titrace k dosažení maximální efektivní dávky                                                                                                |
| navzdory větší selektivitě pro bradykininový receptor výskyt kašle je poměrně nízký, ve studiích EUROPA a PROGRESS nutnost přerušení pro kašel pod 2 % |
| nízký výskyt hypotenze po první dávce u srdečního selhání                                                                                              |
| zlepšení koronárního průtoku u ICHS                                                                                                                    |
| vyšší inhibice endoteliální buněčné apoptózy ve srovnání s jinými inhibitory ACE                                                                       |
| nižší mortalita u infarktu myokardu ve srovnání s jinými ACE inhibitory                                                                                |
| výraznější snížení hladiny rezistinu u stabilní ICHS                                                                                                   |
| účinnější ACE inhibice v mozku ve srovnání s quinapilem                                                                                                |
| ACE – angiotenzin konvertující enzym; TK – krevní tlak; ICHS – ischemická choroba srdeční                                                              |