

Lipertance® – první fixní trojkombinace atorvastatinu, perindopril argininu a amlodipinu

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Článek stručně představuje novou fixní trojkombinaci složenou z hypolipidemika atorvastatinu a dvou antihypertenziv perindoprilu argininu a amlodipinu. Díky časté koexistenci hypertenze a dyslipidemie může být tato kombinace přínosná a užitečná u velkého množství nemocných. Používání této kombinace může zlepšit compliance k farmakologické léčbě hypertenze a dyslipidemie.

Klíčová slova: hypertenze, dyslipidemie, fixní kombinace, adherence.

Lipertance® – first fixed triple combination of atorvastatin, perindopril arginine, and amlodipine

The article briefly introduces a novel fixed triple combination of the hypolipidaemic drug atorvastatin and two antihypertensives: perindopril arginine and amlodipine. Because of the frequent co-occurrence of hypertension and dyslipidaemia, this combination can be of benefit and useful in a large number of patients. The use of this combination can improve compliance with the pharmacological treatment of hypertension and dyslipidaemia.

Key words: hypertension, dyslipidaemia, fixed combination, adherence.

Úvod

Arteriální hypertenze spolu s dyslipidemií představují dva významné rizikové faktory a současně velmi častá onemocnění s nutností celoživotní léčby v drtivé většině případů. Díky koexistenci řady rizikových faktorů u osob s hypertenzí s následným vysokým kardiovaskulárním rizikem je podávání velkého počtu léků nezbytností. Riziko nedostatečné compliance k dlouhodobé léčbě se tak zvyšuje.

Fixní kombinace představují v současné době moderní trend směřující ke zlepšení compliance, adherence a perzistence k doporučené farmakologické léčbě u chronických onemocnění s nutností dlouhodobé terapie (1–3).

Charakteristika a klinické zkušenosti

Jedná se o fixní kombinaci účinného hypolipidemika atorvastatinu a dvou osvědčených antihypertenziv perindoprilu argininu

a amlodipinu pod názvem Lipertance (4). Lék je k dispozici v potahovaných tabletách v následujících dávkách:

Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg,
Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg,
Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg,
Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg,
Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg.

Pro všechny tři substance je k dispozici velké množství vesměs pozitivních klinických dat. Zde uvádíme stručný přehled těch, kde byly vyzkoušeny dvě složky této fixní trojkombinace.

Perindopril a amlodipin

Perindopril i amlodipin jsou velmi účinnými antihypertenzivy, která mají díky svým farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostem dostatečný 24hodinový antihypertenzní účinek. Perindopril jako ACE-inhibitor a v menší míře i amlodipin jako zástupce blokátorů kalciových kanálů mají i metabolicky výhodné

působení, neb snižují riziko nově vzniklého diabetu mellitus. Obě látky byly vyzkoušeny u celé řady zajímavých a klinicky významných studií, jejichž podrobný výčet přesahuje rámec tohoto sdělení. Příznivé a konzistentní účinky perindoprilu byly například dokumentovány u více než 50 000 nemocných s různými diagnózami (hypertenze, ICHS, stav po CMP, diabetes mellitus) v celé řadě studií, jako byla EUROPA, PROGRESS, ASCOT, ADVANCE, PREAMI nebo PEP-CHF, viz (obr. 1).

Perindopril v kombinaci s amlodipinem byl zkoumán v rozsáhlých studiích EUROPA u pacientů se stabilizovanou formou ICHS (5). Výsledky jsou obecně dobře známy: léčba perindopilem v porovnání s placebem přidaným ke standardní léčbě významně snížila výskyt primárního cílového ukazatele (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, srdeční zástava). Retrospektivní analýza výsledků studie EUROPA zkoumala účinky přidání perindoprilu k blo-

kátoru kalciových kanálů (BKK) oproti léčbě samotným perindopilem či samotným BKK u pacientů se stabilizovanou ICHS.

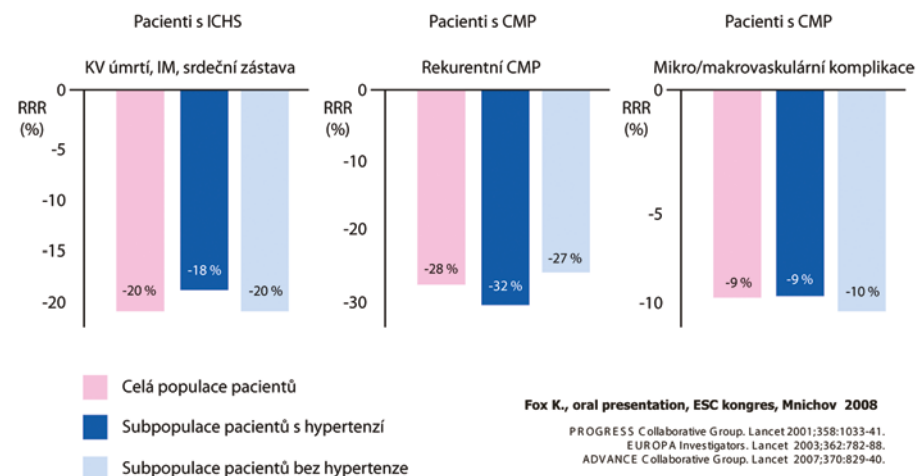
Přidání perindoprilu k BKK vedlo k významnému snížení primárního kombinovaného cíle o 35 % (RR = 0,645, 95 %, p = 0,0147). Tyto výsledky svědčí pro synergické působení mezi perindopilem a BKK viz dále (tabulka 1).

Zmiňujeme ještě druhou mortalitní studii, kde byl podáván perindopril s amlodipinem – studii ASCOT – u osob s arteriální hypertenzí s přítomností nejméně tří rizikových faktorů pro ischemickou chorobu srdeční (ICHS) (6). Po 5,5 letech sledování vedla léčba založená na amlodipinu a perindoprilu ve srovnání s atenololem a bendroflumethiazidem k nižšímu výskytu primárních cílových parametrů (429 vs. 474, HR: 0,90; p = 0,1052), k nižšímu výskytu fatálních a nefatálních cévních mozkových příhod (327 vs. 422, HR: 0,77; p = 0,0003), celkových kardiovaskulárních (KV) příhod a KV zákroků (1 362 vs. 1 602, HR: 0,84; p = 0,0001) a k nižší celkové mortalitě (738 vs. 820, HR: 0,89; p = 0,025) i kardiovaskulární mortalitě (HR: 0,76; p = 0,001). Výsledky studie ASCOT-BPLA tak podobně jako subanalýza studie EUROPA svědčí pro synergické působení perindoprilu a amlodipinu.

Potenciální mechanismus tohoto synergického působení částečně objasňuje podstudie ASCOT-BPLA – studie CAFE (*Conduit Artery Function Evaluation*), do které bylo zařazeno 2 073 pacientů (7). Studie CAFE je zajímavá tím, že sledovala jak periferní TK (měřený na *a. brachialis*), tak i centrální – aortální krevní tlak, který byl nepřímo měřen standartní metodou přístrojem Sfygmocor. Kombinační léčba vedla k porovnatelnému snížení periferního TK, avšak centrální systolický a pulzní TK v aortě byl signifikantně nižší u nemocných léčených perindopilem a amlodipinem o 4,3 mm Hg, resp. 3,0 mm Hg. Zdá se tak, že různá antihypertenziva či jejich kombinace mohou mít rozdílný účinek na ovlivnění periferního a centrálního TK.

Antihypertenzní účinek kombinace perindopril/amlodipin byl ověřen kromě rozsáhlé mortalitní studie ASCOT i otevřenou prospektivní multicentrickou studií STRONG (8). Do této studie bylo zařazeno 1 250 nemocných s arteriální hypertenzí, kteří byli léčeni perindopilem 4 mg + amlodipinem 5 mg jednou

Obr. 1. Konzistentní účinek perindoprilu u pacientů s hypertenzí a bez ní



Tab. 1. Klinické účinky perindoprilu a amlodipinu a jejich synergie (podle 10)

perindopril	amlodipin	synergie
vazodilatace	vazodilatace	snížení TK
snížení vazokonstrikce	změny reflexní vazokonstrikce	snížení TK
antioxidační účinky	antioxidační účinky	snížení TK
antiremodelační účinky	aktivace SNA	
zlepšení endoteliální funkce	zvýšení koronárního průtoku	
zvýšení postkapilární vazodilatace	zvýšení prekapil. vazodilatace	snížení tvorby otoků
zvýšení aktivity t-PA	zvýšení aktivity t-PA	zvýšení fibrinolytické aktivity
snížení hladin PAI-I		
snížení růstu, proliferace	snížení proliferace SMC	
migrace SMC		
snížení degradace matrix		
snížení adheze monocytů		

denně po dobu 60 dnů. Průměrný pokles TK po léčbě byl impozitní a činil –42/–23 mm Hg (p = 0,00001)! Cílových hodnot TK bylo dosaženo u 66 % nemocných, z toho u 68 % dosud neléčených a u 60 % pacientů dříve neuspokojivě léčených monoterapií (14). Léčba byla velmi dobře tolerována.

Potenciální mechanismy aditivního účinku/synergie fixní kombinace perindopril/amlodipin

Kombinace perindoprilu/amlodipinu má významné aditivní působení na snížení krevního tlaku, neb každá komponenta ovlivňuje jiné patofyziologické mechanismy. Obě komponenty mají navíc delší biologický poločas, a tedy i dlouhotrvající účinek, přesahující 24 hodin. Metaanalýza antihypertenzního účinku monoterapie versus dvojkombinace antihypertenziv přesvědčivě prokázala výhodnost kombinování dvou látek z různých tříd oproti zvyšování dávek jednoho antihypertenzní-

ho léku (9). Aditivní antihypertenzní účinek u kombinace byl přibližně pětkrát vyšší!

Kromě vlastního významného antihypertenzního účinku se na potenciálním synergickém působení fixní kombinace perindopril/amlodipin mohou podílet i další mechanismy (10), podrobně viz (tabulka 1).

Kombinace obou složek vede ke snížení tvorby otoků (10), které jsou relativně častěji pozorovány u dihydropiridinových BKK. Tato skutečnost může přispívat i ke zvýšené adherenci k léčbě.

Amlodipin a atorvastatin

Jsou k dispozici rozsáhlé klinické zkušenosti s atorvastatinem z řady klinických studií (např. CARDS, REVERSAL, PROVE-IT, SPARCL), podobná situace je i u amlodipinu (např. PREVENT, CAMELOT, ASCOT, ASCOT-CAFE, ALLHAT). S ohledem na omezený rozsah tohoto článku jen stručně uvádíme některé studie, kde byl podáván atorvastatin s amlodipinem současně.

V randomizované multicentrické studii AVALON byli nemocní rozděleni na užívání

amlodipinu 5 mg, atorvastatinu 10 mg, amlodipinu 5 mg + atorvastatinu 10 nebo placebo po dobu 8 týdnů (11). Na konci tohoto období bylo cílových hodnot TK a LDL-c dosaženo u 45 % osob léčených fixní kombinací ve srovnání s 8,3 % při léčbě amlodipinem, 28,6 % atorvastatinem a 3,5 % placebem. Léčba fixní kombinací antihypertenziva a hypolipidemika vedla i k výraznému a signifikantnímu snížení kardiovaskulárního rizika. Podobných výsledků bylo dosaženo i ve studii CRUCIAL (12).

V rozsáhlé studii ASCOT-LLA (lipidová větev studie ASCOT) (13) byly kromě dvou modalit antihypertenzní léčby (atenolol + thiazidové diuretikum vs. amlodipin + perindopril) randomizovaným a dvojité zaslepeným způsobem porovnávány kardiovaskulární účinky podávání atorvastatinu v denní dávce 10 mg a placebo. Této studii se zúčastnilo celkem 10 305 pacientů. Celý projekt ASCOT-LLA byl předčasně ukončen pro přesvědčivý efekt atorvastatinu, jehož podávání pacientům s hypertenzí významně snížilo primární cílový ukazatel studie – výskyt fatálních a nefatálních koronárních příhod o 36 % a všech kardiovaskulárních příhod o 21 %. Podávání atorvastatinu snížilo také výskyt cévních mozkových příhod o 27 %.

Zajímavá je i analýza souběžného podávání a interakce antihypertenziv a atorvastatinu. Při posuzování výsledků se ukázalo, že kombináční terapie založená na amlodipinu a atorvastatinu snižovala relativní riziko vzniku ICHS o 53 %, na

rozdíle od kombinace atorvastatinu s atenololem. Kombinace hypolipidemika atorvastatinu s amlodipinem se tak zdá výhodná díky potenciální synergii obou složek s kardioprotektivními účinky.

Indikace a dávkování

Přípravek Lipertance je indikován k léčbě esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci.

- Obvyklá dávka je jedna tableta denně.
- Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu.
- Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami.
- Dávkování u specifických populací (starší osoby, renální insuficience atd.) viz SPC přípravku.

Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na jiné ACE-inhibitory, na deriváty dihydropyridinu, na statiny nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz SPC).
- Onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových

aminotransferáz převyšujících trojnásobek horní hranice normálních hodnot.

- Během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky.
- Závažná hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.
- Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edém) souvisejícího s předchozí terapií ACE-inhibitory.
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém.
- Současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Závěr

Fixní trojkombinace atorvastatin, perindopril arginin a amlodipin, která přichází na trh pod názvem Lipertance®, představuje novou kombinaci hypolipidemika a dvou antihypertenziv. Je výhodnou kombinací u osob s arteriální hypertenzí a dyslipidemií, jejíž používání může zlepšit kompliance k farmakologické léčbě a přispět tak ke zlepšení kontroly dvou významných rizikových faktorů aterosklerózy.

LITERATURA

1. Gupta et al Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb; 55(2): 399–407.
2. Hess G, Hill J, Lau H, et al. Medication utilization patterns and hypertension-related expenditures among patients who were switched from fixed-dose to free-combination antihypertensive therapy. *P and T*, November 2008; 33(11): 652–665.
3. Filipovský J, Widimský J jr., Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze-verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitřní lékařství* 2012; 58(10): 785–801.
4. SPC přípravku LIPERTANCE 2016.
5. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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.
6. Poulter NR for the ASCOT investigators: Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rate noted in the the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–913.
7. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure – Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. *Circulation* 2006; 113(9): 1213–1225.
8. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practise. Results from the STRONG Prospective, Observational, Multicenter study. *Am J Cardiovasc. Drugs* 2009; 9(3): 135–142.
9. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Medicine* 2009; 122: 290–300.
10. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary Artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr. Med. Res and Opin*. 2008; 24(12): 3543–3557.
11. Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D, et al. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8(8): 571–581.
12. Zamorano J, Erdine S, Pavia A, et al. Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(4): 821–833.
13. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364): 1149–1158.