

Lipertance[®] – dva problémy, jedno řešení

J. Špinar¹, J. Vítovec², L. Špinarová²

¹ Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

² I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Hypertenze a dyslipidemie jsou nejvýznamnější rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, které se vyskytují velmi často společně. Asi 70 % hypertoniků má současně dyslipidemii. Základem léčby hypertenze jsou ACE inhibitory a dihydropyridiny, základem léčby je dyslipidemie statiny. Kombinace perindopril + amlodipin byla účinnější v léčbě hypertenze než kombinace betablokátor + diuretikum ve studii ASCOT na snížení kardiovaskulárních příhod a přidání atorvastatinu tuto účinnost ještě potencovalo. Tím je prokázán jasný pozitivní efekt kombinace atorvastatin, perindopril a amlodipin v primární prevenci. Perindopril prokázal jasně pozitivní efekt na kardiovaskulární příhody oproti placebo ve studii EUROPA a přidání amlodipinu tento pozitivní efekt ještě zvýraznilo. Léčba statiny u nemocných s ischemickou chorobou srdeční významně snižuje kardiovaskulární mortalitu bez ohledu na výšku cholesterolu. Tím je prokázán jasný pozitivní efekt kombinace atorvastatin, perindopril a amlodipin v sekundární prevenci. Pozitivní efekt fixních kombinací oproti monoterapii stejnými preparáty byl opakovaně prokázán především ve studiích s hypertenzí. Fixní trojkombinace atorvastatin + perindopril arginin + amlodipin výrazně zvyšuje adherenci nemocných k léčbě a umožňuje účinnější kontrolu obou kardiovaskulárních rizikových faktorů – hypertenze i dyslipidemie – jak v primární, tak sekundární prevenci.

Klíčová slova

hypertenze – dyslipidemie – fixní kombinace

Lipertance[®] – two problems, one solution

Abstract

Hypertension and dyslipidaemia are the most important risk factors of cardiovascular diseases, which very frequently appear together. About 70% of hypertensive patients suffer from dyslipidaemia. The first line treatment of hypertension are ACE inhibitors and dihydropyridines and the first line treatment for dyslipidaemia are statins. The combination of perindopril + amlodipine was more effective in the treatment cardiovascular events in hypertensive patients than a combination of a beta blocker + diuretic in the ASCOT study, and adding of atorvastatin potentiated this effect. This is a clear evidence of positive effect of the combination atorvastatin + perindopril + amlodipine in the primary prevention. In the EUROPA study, perindopril showed a decrease of cardiovascular events if compared with placebo in patients with ischaemic heart disease, and adding of amlodipine increased this effect. The statin treatment decreases cardiovascular mortality in patients with ischaemic heart disease irrespectively of the cholesterol level. This is clear evidence for the positive effect of the combination atorvastatin + perindopril + amlodipine in secondary prevention. The positive effect of fixed combinations as compared with monotherapies of the same components was repeatedly confirmed especially in studies investigating hypertension. The fixed triple combination of atorvastatin + perindopril arginine + amlodipine increases the adherence of patients to the treatment and this enables a more effective control of both risk factors – hypertension and dyslipidaemia in primary as well as secondary prevention.

Keywords

hypertension – dyslipidaemia – fixed combinations

Arteriální hypertenze svou vysokou prevalencí v dospělé populaci v průmyslově vyspělých zemích (20–50 %) představuje závažný zdravotní problém [1–3]. Zároveň je spolu s kouřením, diabetes mellitus, dyslipidemií a obezitou (zejména abdominální) i jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů cévních mozkových příhod (CMP), ischemické choroby srdeční (IČHS) a ischemické choroby tepen dolních končetin (IČHDK). Vztah mezi výškou krevního tlaku (TK) a výskytem kardiovaskulárních (KV) komplikací je téměř lineární [1,2].

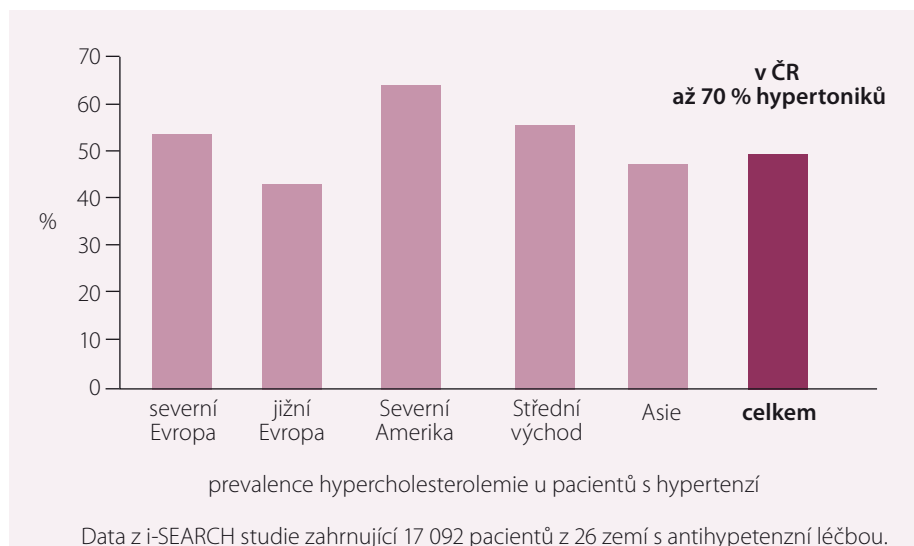
Prevalence hypertenze v ČR v dospělé populaci ve věku 25–64 let se pohybuje kolem

35 % se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Tyto údaje vycházejí ze screeningového vyšetření náhodně vybraného reprezentativního vzorku populace. Průzkumy v letech 1997–2007 nárůst kombinační léčby hypertenze v ČR potvrzují [4] a podobný trend je i ve světě [7]. **Dvojkombinaci k dosažení cílového TK dle těchto průzkumů potřebuje asi 1/3 hypertoniků a dalších 20–30 % potřebuje trojkombinaci**, což dokazují i data o použití trojkombinací z klinických studií [5–7].

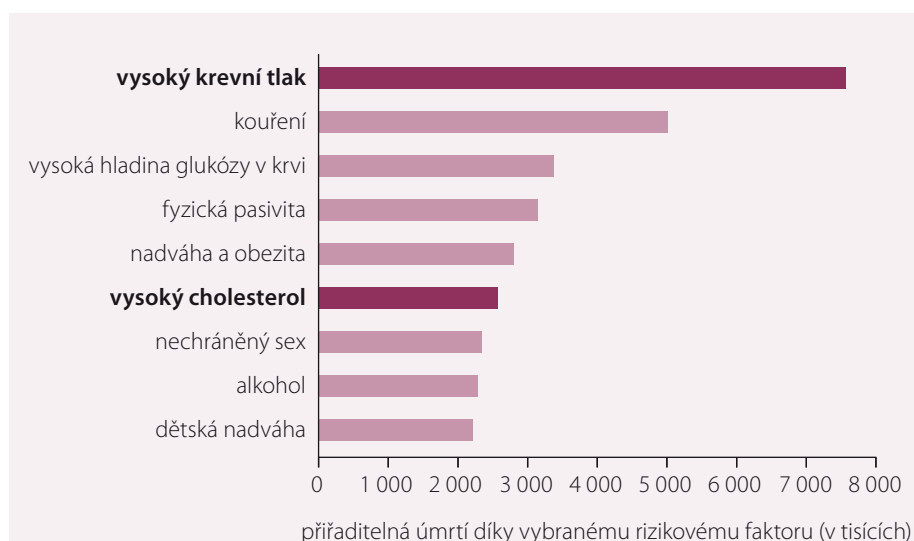
Příznivý vliv antihypertenzní léčby na koronární a cerebrovaskulární morbiditu a mor-

talitu byl prokázán jak u pokročilých forem hypertenze, tak u mírné hypertenze a od počátku 90. let 20. století i u hypertenze ve vyšším věku a izolované systolické hypertenze starších osob [8,9]. V léčbě hypertenze využíváme jak léčby farmakologické, tak i léčby nefarmakologické. Léčbu vyžaduje i hypertenze starších osob nad 65 let a izolovaná systolická hypertenze [10].

Dyslipidemie nebo také hyperlipoproteinemie je skupinou metabolických onemocnění hromadného výskytu, která jsou charakterizována patologicky zvýšenou nebo sníženou hladinou lipidů a lipoproteinů v krevní plazmě.



Graf 1. Každý druhý hypertonik trpí také dyslipidemií.



Graf 2. Hypertenze a dyslipidemie – dva nejčastější rizikové faktory vedoucí k úmrtí.

Jsou důsledkem zvýšené syntézy nebo sníženého katabolismu lipoproteinových částic, které zajišťují plazmatický transport tukových látek (cholesterolu (CH), triglyceridů (TG), fosfolipidů a mastných kyselin).

Hyperlipoproteinemie rozdělujeme do tří základních typů:

1. izolovaná hypercholesterolemie (pouze zvýšení cholesterolu),
2. izolovaná hypertriglyceridemie (pouze zvýšení triglyceridů),
3. smíšená hyperlipidemie (zvýšení obojího).

Hyperlipoproteinemie jsou buď primární, geneticky podmíněné, kterých je většina, nebo sekundární, které jsou průvodním znakem jiného základního onemocnění. **Udává se, že**

asi 70 % hypertoniků trpí nějakou formou dyslipidemie (graf 1). Přitom hypertenze a dyslipidemie jsou dva nejčastější rizikové faktory vedoucí k úmrtí (graf 2).

Základní skupiny antihypertenziv představují inhibitory ACE, antagonisté receptoru AT₁ pro angiotenzin II (sartany), dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, diuretika a betablokátory. U těchto skupin léčiv byl prokázán nejen výborný antihypertenzní účinek, ale rovněž významné snížení KV a cerebrovasikulární mortality.

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

guidelines ČKS ČLS JEP je především blokátor RAAS (ACE inhibitor či sartany) + blokátor vápníku (především dihydropyridiny).

V důkladné metaanalýze 42 studií bylo dokonce prokázáno, že léčba dvojkombinací antihypertenziv základních skupin je přibližně pětikrát účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léčiva [5]. Metaanalýza Bangaloreho et al pak prokázala, že **podávání léků ve fixní kombinaci je asi 1,5x účinnější než podávání stejných léků v jednotlivých tabletách [11].**

Potřeba užívat větší počet farmak může přispívat k nedostatečné adherenci k léčbě – zejména u starších osob s četnými komorbiditami. Jelikož byla v léčbě hypertenze i v léčbě dyslipidemie jasně prokázána pozitivní korelace mezi adherencí k léčbě a kontrolou onemocnění, je nutné do managementu těchto onemocnění zahrnout všechny intervence, které adherenci zvyšují. Jednou z cest, jak lze adherenci k léčbě chronických onemocnění podpořit, je podávání fixních kombinací léčiv v jedné tabletě. Adherence k léčbě je nepřímou úměrnou počtu léků, které pacienti užívají, a počtu denních dávek léku. Při nutnosti užívat tři léky je udávána compliance kolem 60 %, při užívání jednoho léku kolem 80 %. Jestliže tedy budeme užívat fixní kombinaci tří léků v jedné tabletě, zvýšíme complianci asi o 20 % [12,13]. V roce 2016 je uváděna na náš trh první fixní trojkombinace pro léčbu hypertenze a dyslipidemie: atorvastatin + perindopril arginin + amlodipin pod názvem Lipertance®.

Silná pozice kombinace RAAS blokátor/blokátor kalciových kanálů v léčbě hypertenze

Kombinační terapie blokátory RAAS s blokátory kalciových kanálů se v poslední době ukazuje jako obzvláště výhodná [14]. Je to především díky kardioprotektivním a renoprotektivním účinkům a metabolické neutralitě, které se ukázaly při srovnání s jinými dvojkombinacemi antihypertenziv. Blokátory RAAS tlumí aktivaci sympatiku a aktivaci RAAS, kterou vyvolávají blokátory kalciových kanálů. Blokátory RAAS (především ACE inhibitory) navíc snižují riziko periferních otoků, což jsou typické nežádoucí účinky blokátorů kalciových kanálů (závislé na dávce). Toto snížení otoků je snadno vysvětlitelné tak, že dihydropyridin dělá prekapilární vazodilataci, z čehož mohou vzniknout otoky neodstranitelné diuretiky. ACE inhibitor

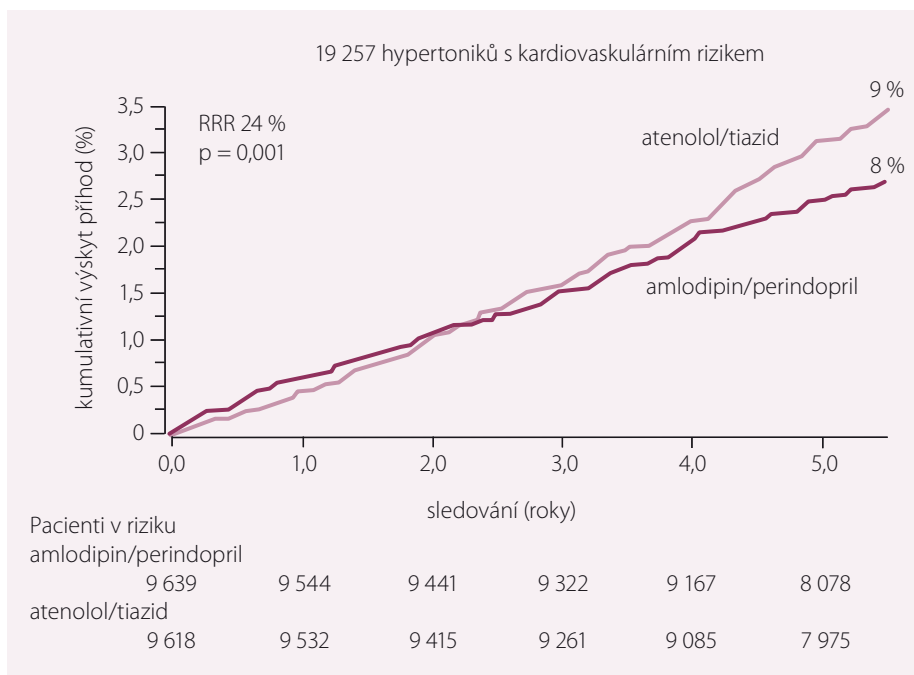
dělá postkapilární vazodilataci, což usnadní odtok krve a minimalizuje otoky.

Přínosy kombinace ACE inhibitorů s blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu se ukázaly v menších studiích FACET (fosinopril/amlodipin), CAMELOT (enalapril/amlodipin) a ANDI (quinapril/amlodipin) [15–17]. Ve velké mezinárodní randomizované studii ASCOT-BPLA byla zjištěna vyšší účinnost kombinace perindopril/amlodipin ve srovnání s léčbou kombinací atenolol/bendroflumetiazid; relativní riziko rozvoje diabetu bylo sníženo dokonce téměř o třetinu [18,19].

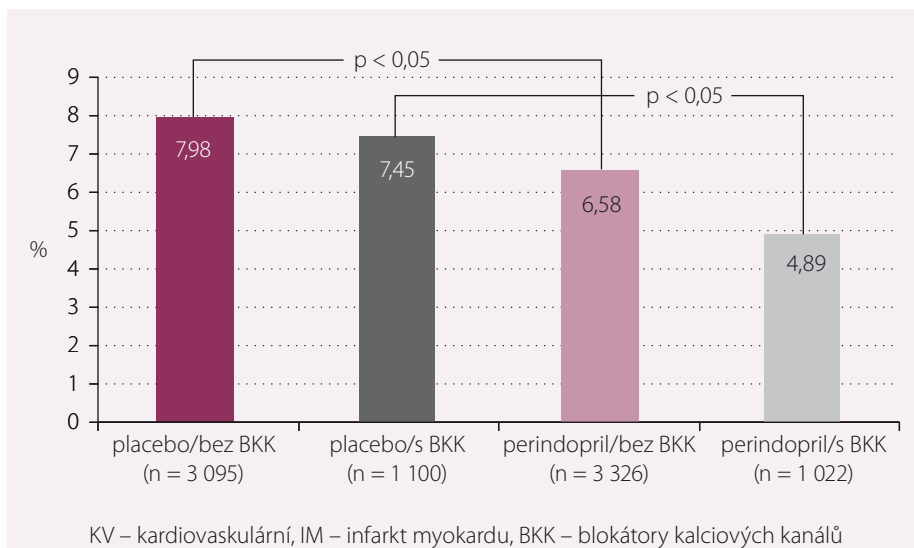
Mnoholeté zkušenosti s perindopilem jej zařadily mezi antihypertenziva první volby. Studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) [18,19] hodnotila vliv léčby amlodipinu +/- perindoprilu v porovnání s léčbou atenololem +/- bendroflumetiazidem na snížení KV příhod. Studie zahrnuje více než 19 000 pacientů s hypertenzí a dalšími nejméně třemi KV rizikovými faktory, avšak bez zjevné ICHS. Předběžné výsledky studie ASCOT byly prezentovány na kongresu American College of Cardiology v roce 2003 a následně publikovány v Lancetu [18]. Kombinace amlodipin/perindopril byla přítomna u 85,7 % pacientů této větve, kombinace atenolol/bendroflumetiazid dokonce u 91,4 %. Z výsledků vyplývá, že léčba amlodipin/perindopril významně snížila celkovou (14 %) a KV (24 %) mortalitu (graf 3), fatální a nefatální CMP (23 %) a vznik nového diabetes mellitus (32 %) v porovnání s léčbou atenolol/bendroflumetiazid. Snížení primárního end pointu (nefatální IM a fatální ICHS) o 10 % nedosáhlo statistické významnosti, pravděpodobně z důvodu předčasného ukončení studie.

Další významná randomizovaná studie ACCOMPLISH prokázala superioritu kombinací léčby benazepril/amlodipin nad kombinací benazepril/hydrochlorotiazid u hypertoniců s vysokým KV rizikem [20]. Byla ukončena předčasně po třech letech, protože kombinace s amlodipinem byla statisticky významně účinnější v prevenci KV příhod. Tato léčba rovněž výrazněji zpomalovala progresi nefropatie [21]. V roce 2011 Laura Vark publikovala metaanalýzu studií u hypertenze, ze které byl závěr, že pouze léčba založená na ACE inhibitorech (konkrétně na perindoprilu) snižuje mortalitu, a to pokud je v kombinaci s indapamidem nebo amlodipinem [22,23].

Nezanedbatelné jsou i výsledky subanalýzy nemocných, kteří k perindoprilu dostali přidán amlodipin (1 100 nemocných ve větvi s pla-



Graf 3. Kardiovaskulární mortalita ve studii ASCOT.



Graf 4. Primární ukazatel – KV úmrtí, IM, zresuscitovaná srdeční zástava.

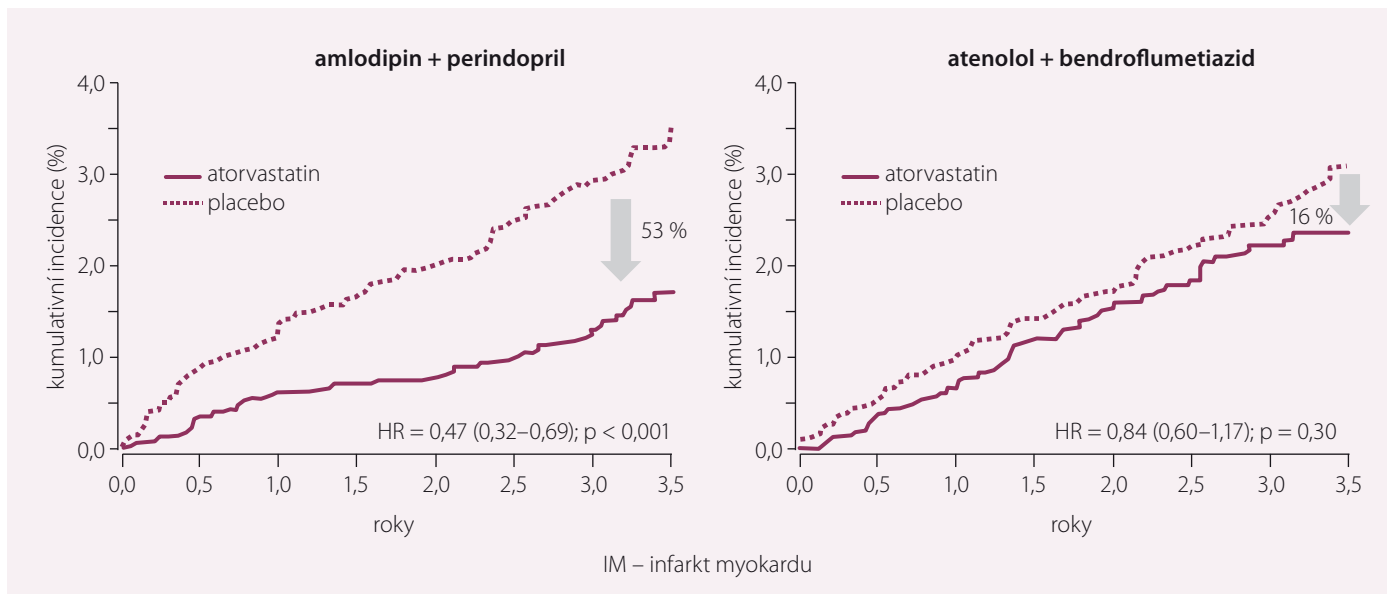
cebem a 1 022 nemocných ve větvi s perindopilem) a jasně nejlepší prospěch měli nemocní s kombinací perindopril + amlodipin (obr. 4) [27].

EBM pro kombinaci atorvastatin + perindopril + blokátor kalciových kanálů

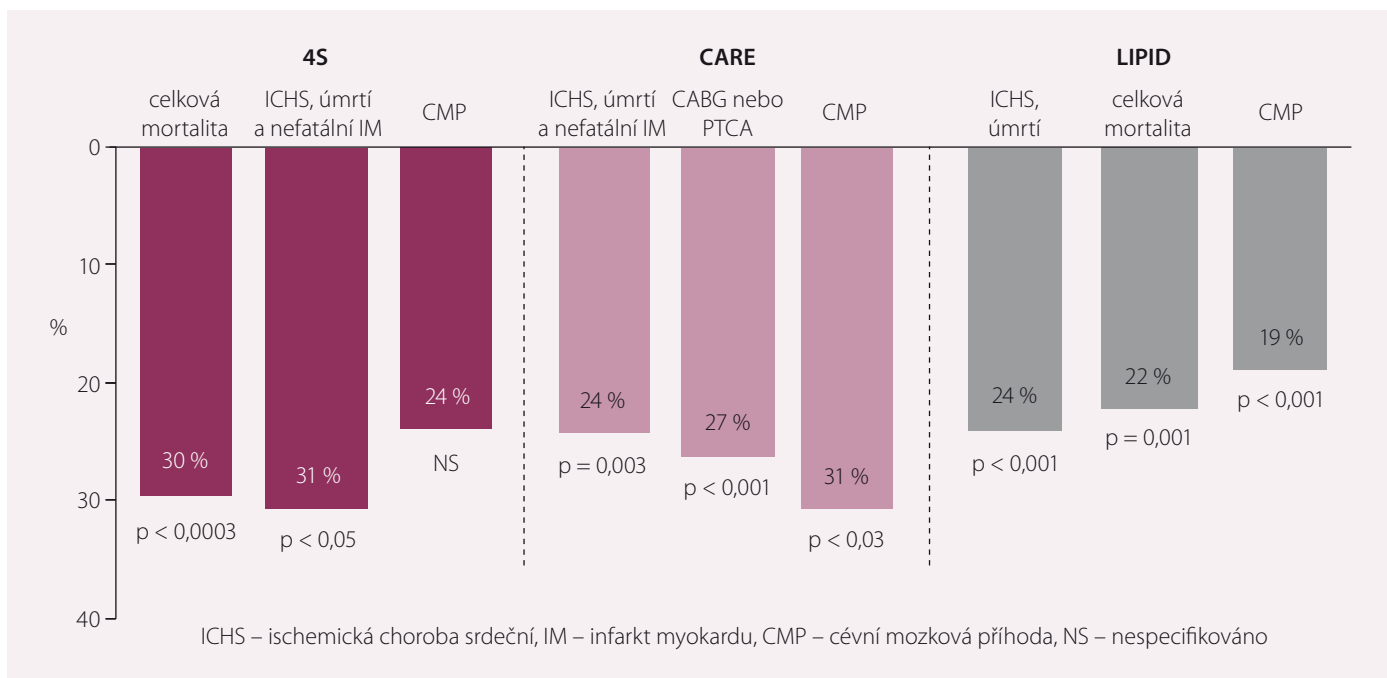
Pokud budeme hledat tu nejpřesvědčivější EBM (medicína založená na důkazech) pro kombinaci atorvastatin/perindopril/amlodipin, dostáváme se opět k již zmiňované studii ASCOT, která zahrnovala také větev, v níž byl u pacientů s koncentrací celkového choleste-

rolu 6,5 mmol/l a méně srovnáván ve dvojité zaslepeném uspořádání atorvastatin a placebo (ASCOT LLA).

Z 10 342 hypertoniců (věk 40–79 let s přítomností alespoň tří dalších KV rizikových faktorů), kteří se účastnili studie ASCOT, bylo do LLA větve zařazeno 10 305 pacientů s celkovým cholesterolem měřeným nalačno 6,5 mmol/l nebo méně. Tito pacienti dostávali kromě antihypertenzní terapie buď 10 mg atorvastatinu denně či placebo. Primárním hodnotícím kritériem byla kombinace nefatálního IM, vč. tzv. němého infarktu, a fatálního ICHS. Plánovaná doba sledování byla pět let.



Graf 5. ASCOT 2X2 primární cíl – nefatální IM a úmrtí na IM.



Graf 6. Snížení příhod při léčbě statiny – sekundární prevence.

Léčba byla zastavena po průměrné době sledování 3,3 roku, protože v tom okamžiku bylo v atorvastatinové skupině signifikantně méně příhod než v placebové skupině (p = 0,0005) (graf 5). Ve skupině atorvastatinu byly také signifikantně nižší fatální a nefatální IM (p = 0,024), celkové KV příhody (p = 0,0005) a celkové koronární příhody (p = 0,0005) (graf 5). Ve skupině atorvastatinu došlo k 185 úmrtím, v placebové skupině k 212. Atorvastatin snižoval ve srovnání s placebem celkový cholesterol o 1,3 mmol/l ve 12 měsících a o 1,1, mmol/l ve třech letech sledování.

Základem terapie jakékoli dyslipidemie (kromě extrémně vysokých hodnot celkového cholesterolu > 8, LDL cholesterolu > 6 a TG > 7 mmol/l, u nichž je třeba zahájit farmakoterapii okamžitě) je nefarmakologická léčba, tj. snaha motivovat nemocného ke zdravému životnímu stylu. Důkladně a opakovaně je třeba vysvětlovat, zdůvodňovat a doporučovat racionální dietu, nekouření a dostatek pravidelného pohybu podle individuálního stavu pacienta a jeho možností. Zvláště u nemocných s nadváhou nebo obezitou abdominálního typu, která je spo-

jena s aterogenní dyslipidemií (viz dále) a progreduje při vysokoenergetické stravě bohaté na jednoduché cukry a živočišné tuky, je nezbytně důležitá modifikace stravy a zavedení pravidelného pohybového režimu. Redukce hmotnosti u těchto nemocných o 5–10 % původní hodnoty je velmi přínosná, neboť viscerální tuková tkáň se odbourává dříve a rychleji než subkutánní tuk a díky tomu se upravuje i řada dalších rizikových faktorů včetně zlepšení lipidového metabolismu.

Základem farmakologické léčby jsou statiny, kdy cílové hodnoty v sekundární prevenci

jsou dnes udávány 1,8 mmol/l a v primární prevenci s rizikem SCORE 5–10 % 2,6 mmol/l. Data v sekundární prevenci jsou dána studii jako 4S, LIPID či CARE (graf 6). Od 90. let 20. století do současnosti významně stoupala indikace statinů v celé Evropě. Ve studii EUROASPIRE IV (tj. v letech 2012–2013) užívalo statiny 90,4 % pacientů propouštěných z nemocnice po akutním koronárním syndromu a zařazených do této studie.

Fixní trojkombinace

Fixní trojkombinace není tak zcela novinkou, jak by se zdálo. Již v roce 1984 Spofa uvedla na trh v Československé socialistické republice Trimecriston, což byla fixní kombinace dihydroergocristinu, chlorthalidonu a metipranolu, která se několik let s úspěchem užívala. Později byl k dispozici Neocrystepin – fixní kombinace chlorthalidonu, dihydroergocristinu a reserpinu. První moderní fixní trojkombinace se objevily před šesti lety, kdy v roce 2009 byl ve Spojených státech amerických uveden na trh Exforge HCT – kombinace valsartanu, amlodipinu a hydrochlorotiazidu, a to hned ve čtyřech různých silách [28]. **V ČR první moderní fixní kombinace byla uvedena na podzim 2014 firmou Servier pod názvem Triplixam** a jedná se o kombinaci perindoprilu argininu, indapamidu a amlodipinu [29–33]. **V roce 2016 přichází první fixní kombinace k léčbě hypertenze a dyslipidemie současně, jedná se o preparát Lipertance®, který zahrnuje atorvastatin, perindopril arginin a amlodipin [34–36].**

Lipertance® – dva problémy, jedno řešení

První fixní trojkombinace pro léčbu hypertenze a dyslipidemie – atorvastatin, perindopril arginin a amlodipin – je kombinací těch nejprověřenějších a v klinické praxi také nejčastěji používaných molekul určených pro efektivní léčbu obou diagnóz.

Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Pomáhá blokovat tvorbu cholesterolu, tím snižuje jeho hladinu v krvi a brání procesu aterosklerózy. Lék podáváme nejen u vysokého cholesterolu, ale i pacientům s onemocněním srdce, s anginou pectoris, pacientům po infarktech a ischemických mozkových příhodách, nemocným s ischemickou chorobou dolních končetin a mnoha dalším. Podává se denně jedna tableta o síle 10–40 mg. Maximální doporučená dávka je 80 mg denně.

Výhodou je možnost podávání ráno a 1x denně. Užívání není závislé na denní době či příjmu potravy. Atorvastatin může způsobit zvýšení jaterních testů a u malého procenta pacientů může jejich užívání vyvolat bolesti svalů a vzácně i nebezpečnou rhabdomyolýzu. Z toho důvodu by po nasazení preparátu do medikace měly být pacientovi s odstupem několika týdnů zkontrolovány jaterní testy a koncentrace kreatinínázy (enzym uvolňující se při poškození svalů) v krvi. Pokud se po nasazení léku objeví bolesti svalů, pak je nutno vyšetřit kreatinínázu ihned. Přípravek nesmí užívat těhotné a kojící ženy. Atorvastatin je po orálním užití rychle absorbován; maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 1–2 hod. Míra absorpce vzrůstá proporcionálně s dávkou atorvastatinu. Tablety s atorvastatinem mají v porovnání s roztokem 95–99% biologickou dostupnost. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12 % a systémově dosažitelná inhibiční aktivita HMG-CoA reduktázy je cca 30 %.

Perindopril je inhibitor ACE s dlouhým trváním účinku. Jeho působením dochází k inhibici konverze neúčinného angiotenzinu I na angiotenzin II (s významným vazokonstrikčním účinkem), ke zpomalení degradace bradykininu (s vazodilatačním účinkem) a k poklesu sekrece aldosteronu. Snižením plazmatické hladiny angiotenzinu II a inhibicí degradace bradykininu dochází k významnému poklesu periferní cévní rezistence, snížení sekrece aldosteronu brání retenci natria a vody. Perindopril je sám neúčinná látka (prodrug) a přeměňuje se v organizmu hydrolyzou na aktivní perindoprilát. Ostatní metabolity jsou inaktivní. Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4–6 hod po podání a přetrvává nejméně 24 hod. Plného účinku se dosahuje asi v průběhu čtyř týdnů. Při dlouhodobém podávání se prokázal vliv perindoprilu na snížení hypertrofie jak srdeční stěny, tak i stěn velkých cév spolu se zvýšením jejich elasticity.

Amlodipin je antagonist kalcia (blokátor pomalého kalciového kanálu) dihydropyridinového typu s výraznou vazodilatační aktivitou a s velmi dlouhodobým účinkem. Základním účinkem je relaxace hladké svaloviny zejména na úrovni epikardiální části koronárního řečiště (aterosklerózou postiženém i intaktním). Vzhledem k výrazné relaxaci i na úrovni arteriol je vhodný k léčbě arteriální hypertenze, ke snížení afterloadu při námahové angině pectoris a při srdečním selhání. Výhodný je minimální efekt na kontraktilitu myokardu,

převodní systém a atrioventrikulární uzel. Po perorálním podání je amlodipin pomalu resorbován (maximální hladiny v plazmě je dosaženo za 6–12 hod). Biologická dostupnost je asi 60–80%, metabolizován je v játrech na inaktivní metabolity. V plazmě je převážně vázán na proteiny, eliminační poločas je velmi dlouhý, 35–50 hod.

Závěr

Kombinační léčba hypertenze je dnes základem pro dobrou kontrolu TK. Více než 20 % hypertoniků potřebuje kombinaci minimálně tří antihypertenziv, za vhodnou je považována především kombinace ACE inhibitor + dihydroropyridin + diuretikum. Celkem 70 % hypertoniků má současně dyslipidemii, proto se stává kombinační léčba hypertenze a dyslipidemie základem primární i sekundární prevence KV onemocnění. Použití fixních kombinací výrazně zlepšuje adherenci a compliance k léčbě, což vede k účinnější kontrole TK i hladiny lipidů. Na podzim roku 2016 byla uvedena na trh první fixní kombinace na léčbu hypertenze a dyslipidemie současně, a to fixní kombinace atorvastatin + perindopril arginin + amlodipin = Lipertance®. Tato fixní trojkombinace je možností, jak zjednodušit pacientům léčbu hypertenze a dyslipidemie z pohledu počtu tablet, a motivovat je tak k užívání léků a zlepšit jejich adherenci k léčbě, což se promítne v účinnější kontrole obou diagnóz.

Literatura

- 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.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertension 2013; 31(7): 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289(18): 2363–2369.
- Cifková R, Škodová Z, Bruthans J et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. J Hypertens 2010; 28(11): 2196–2203. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833d4451.
- 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 Med 2009; 122(3): 290–300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.

6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. The ASCOT Investigators. 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): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895–906.
7. Bramlage P, Bohm M, Volpe M et al. a global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2010; 12(9): 666–677. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00322.x.
8. Kettani FZ, Dragomir A, Côté R et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke* 2009; 40(1): 213–220. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.522193.
9. Peters R, Beckett N, Forrester F et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in Very Elderly Trial cognitive function assessment. *Lancet Neurol* 2008; 7(8): 683–689. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
10. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei L et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27(11): 2121–2158. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333146d.
11. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(8): 713–719.
12. Vítovec J, Špinar J. Kombinační léčba hypertenze s přihlédnutím k fixním kombinacím. *Kardiolog Rev Int Med* 2014; 16(6): 71–74.
13. Špinar J, Vítovec J. Kombinační léčba hypertenze. *Causa Subita* 2012; 15(1): 10–13.
14. Souček M, Řiháček I, Fraňa P et al. Léčba hypertenze v rámci metabolického syndromu. *Kardiolog Rev Int Med* 2010; 12(2): 73–76.
15. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2217–2225.
16. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 597–603.
17. Tobe S, Kawecka-Jaszcz K, Zannad F et al. Amlodipine added to quinapril vs quinapril alone for the treatment of hypertension in diabetes: the Amlodipine in Diabetes (ANDI) trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9(2): 120–127.
18. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR 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): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895–906.
19. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366(9489): 907–913.
20. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2417–2428. doi: 10.1056/NEJMoa0806182.
21. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9721): 1173–1181. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
22. Vítovec J, Špinar J. Perindopril/indapamid – fixní kombinace. *Remedia* 2007; 17(3): 247–257.
23. 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* 2011; 33(16): 2088–2097. doi: 10.1093/eurheartj/ehs075.
24. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145–153.
25. Fox KM. 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(9386): 782–788.
26. Widimský P. Studie EUROPA: úspěch perindoprilu a české kardiologie. *Cor Vasa* 2004; 46(1): 7–8.
27. Borghi C, Morbini M, Cicero AF et al. Combination therapy in the extended cardiovascular continuum a focus on perindopril and amlodipine. *J Cardiovasc Med* 2015; 16(5): 390–399. doi: 10.2459/JCM.0000000000000240.
28. Deeks ED. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide: fixed-dose combination in hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9(6): 411–418. doi: 10.2165/11204350-000000000-00000.
29. Widimský J jr. První fixní trojkombinace perindopril arginin-indapamid-amlodipin: nový přístup v kombinační léčbě hypertenze. *Vnitř Lék* 2014; 60(9): 801–807.
30. Widimský J jr. Trojkombinace v léčbě hypertenze. *Kardiolog Rev Int Med* 2014; 16(6): 449–453.
31. Widimský J jr. Na český trh přichází vůbec první fixní antihypertenzní trojkombinace. *Practicus* 2014; 8: 29.
32. Toth K. Antihypertensive efficacy of triple-combination Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients (PIANIST study). *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14(2): 137–145. doi: 10.1007/s40256-014-0067-2.
33. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Fixní kombinační léčba hypertenze. *Kardiolog Rev Int Med* 2016; 18(2): 85–93.
34. Rosolová H. Význam fixní kombinace atorvastatin, perindopril a amlodipin (Lipertance). *Farmakoterapie* 2016; 4: 484–489.
35. Widimský J jr. Lipertance – první fixní trojkombinace atorvastatinu, perindoprilu argininu a amlodipinu. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2016; 2: 63–66.
36. Zafarová Z. Lipertance – jeden krok v léčbě kardiovaskulárního rizika, aneb nikdy to nebylo jednodušší. *Cor Vasa* 2016; 58(5): 648–652.

Doručeno do redakce: 10. 11. 2016

Přijato po recenzi: 18. 11. 2016

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

www.fnbrno.cz

spinar.jindrich@fnbrno.cz

www.noveleky.cz