

Vliv terapie perindoprilem na kardiovaskulární přínosy v České republice

J. Suchopár

DrugAgency, a.s., Praha

Souhrn

Perindopril patří ke kardiovaskulárním léčivům s nejlépe doloženou účinností a bezpečností. Údaje z řady randomizovaných, kontrolovaných, multicentrických a dostatečně robustních studií jednoznačně prokazují snížení mortality a morbiditu u pacientů léčených perindoprilem, resp. jeho kombinací s indapamidem či amlodipinem. Česká republika je ve spotřebě perindoprilu (a obecně ACE inhibitorů) na světové špičce. Spotřeba perindoprilu v posledních 4 letech odpovídá terapii více než 700 tisíc pacientů. Podávání perindoprilu v podmínkách běžné klinické praxe v ČR snižuje mortalitu i morbiditu. Z provedených výpočtů lze odvodit, že v ČR podávání perindoprilu velmi pravděpodobně zabránilo v posledních 4 letech více než 6 000 úmrtí.

Klíčová slova

perindopril – ACE inhibitory – spotřeba léčiv – mortalita – morbidita

Influence of perindopril therapy on cardiovascular benefits in the Czech Republic

Abstract

Perindopril belongs to the group of cardiovascular drugs and has the best documented efficacy and safety. Data from a number of randomised, controlled, multicentre and sufficiently robust studies clearly demonstrate a reduction in mortality and morbidity in patients treated with perindopril or its combination with indapamide or amlodipine. The Czech Republic is the world's leading consumer of perindopril (and ACE inhibitors in general). The consumption of perindopril over the last four years corresponds to treatment of more than 700,000 patients. The use of perindopril in common clinical practice in the Czech Republic reduces mortality and morbidity. From the calculations made, it can be deduced that the administration of perindopril is very likely to have prevented more than 6,000 deaths in the Czech Republic in the last four years.

Key words

perindopril – ACE-inhibitors – drug consumption – mortality – morbidity

Úvod

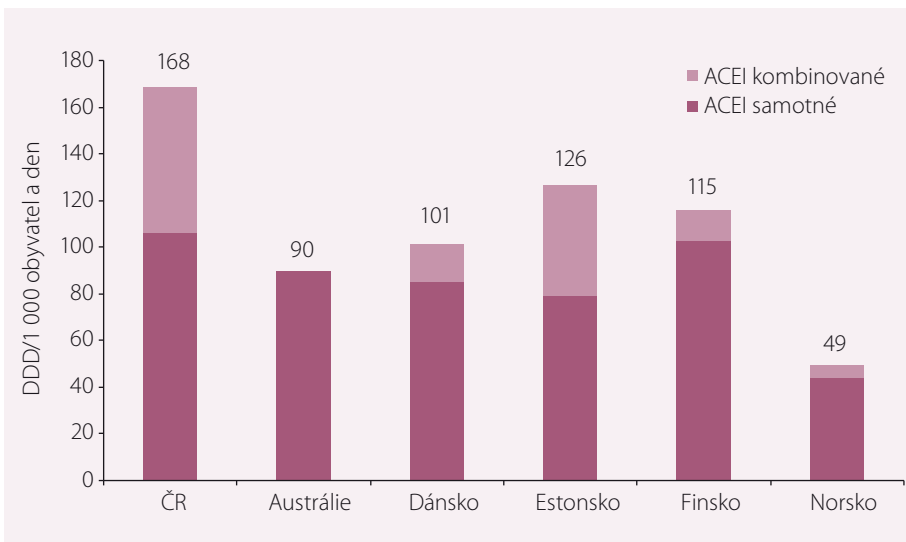
Rok 2018 je významným letopočtem jednak z hlediska naší státnosti, ale i z důvodu výročí řady dalších významných historických událostí. Například pro farmakoterapii, zejména kardiovaskulárních (KV) onemocnění, představuje rok 2018 výročí 25 let od uvedení perindoprilu na tuzemský trh. V roce 1994 byl totiž v podmínkách ČR registrován léčivý přípravek Prestarium.

Perindopril je proléčivo perindoprilátu, což je inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu. Angiotenzin konvertující enzym je exopeptidáza, která zajišťuje vznik angiotenzinu II z angiotenzinu I a současně vede k inaktivaci bradykininu. Je všeobecně známo, že inhibice tohoto enzymu vede ke snížení koncentrací angiotenzinu II, a tím k vazodilataci,

ke snížení krevního tlaku (TK), snížení srdečního výdeje a snížení tepového objemu. Současně však vede ke snížení koncentrací bradykininu, a tím (naštěstí u menší části pacientů, zhruba u 5–10 %) ke vzniku neproduktivního kašle. Celosvětově se v klinické praxi používá 16 různých ACE inhibitorů (ACEI), v podmínkách ČR je to 10 těchto léčiv, přičemž tři z nich lze považovat za velmi významné. Jedná se o ramipril, trandolapril a zejména perindopril. Důvodem zvláštního postavení těchto ACEI je jejich pozitivní vliv na prognózu nemocných, a to nejen hypertoniků (všechna tři léčiva), ale i pacientů se srdečním selháním (SS) (všechna tři léčiva), na stav po infarktu myokardu (IM) (všechna tři léčiva) i na ischemickou chorobu srdeční (IChS) (perindopril) nebo diabetickou či nediabetickou nefropatii (ramipril).

Perindopril je opravdu zvláštní léčivo, zejména když si uvědomíme, že v molekule obsahuje celkem čtyři opticky aktivní místa, z čehož plyne, že existuje celkem 24 (tedy 16) různých enantiomerů perindoprilu. Z nich se ale používá výhradně jediný, a to ethylester kyseliny (2S,3AS,7as)-1-[(2S)-2-[(2S)-1-ethoxy-1-oxopentan-2-yl]amino]propanoyl]oktahydro-1H-indol-2-karboxylové.

Perindopril se podává v dávkách 2–8 mg 1× denně (erbuminová sůl) nebo v dávkách 2,5–10 mg 1× denně (argininová sůl). Perindopril lze podávat v monoterapii nebo v kombinaci s jakýmkoli antihypertenzivem s výjimkou antagonistů angiotenzinu na AT1- receptorech (tato kombinace je vyhrazena pro specializovaná pracoviště, přičemž nezbytný je zvýšený monitoring pacientů).



Obr. 1. Spotřeba ACE inhibitorů ve vybraných zemích v DDD/1 000 obyvatel a den v roce 2017 (Austrálie rok 2015).

ACEI – ACE inhibitory; DDD – definovaná denní dávka

Klinické studie provedené s perindopilem

Jak již bylo uvedeno, perindopril je léčivem, které příznivě ovlivňuje prognózu nemocných s arteriální hypertenzí, srdeční nedostatečností nebo ICHS. V srpnu 2001 byly zveřejněny výsledky studie PROGRESS [1], která prokázala příznivý vliv podávání kombinace perindoprilu s indapamidem na výskyt KV příhod (snížení výskytu o 26 %) a cévní mozkové příhody (CMP) (snížení výskytu o 28 %), a to jak u hypertoniků, tak i u pacientů s normálním TK. V září 2003 pak byly publikovány výsledky studie EUROPA [2] prokazující pří-

znivý vliv perindoprilu na výskyt KV příhod (snížení výskytu o 20 %) u pacientů po IM, s pozitivním angiografickým nálezem nebo po revaskularizaci. Výsledky obou studií PROGRESS a EUROPA a vlastnosti perindoprilu byly v naší literatuře podrobně popsány Špiňarem a Vítovcem [3]. V září 2007 byly publikovány výsledky studie ADVANCE [4], ve které byla diabetikům 2. typu podávána fixní kombinace perindoprilu s indapamidem, přičemž terapie vedla ke snížení mortality z jakékoli příčiny o 14 %, a to bez ohledu na hodnoty TK nebo typ farmakoterapie při vstupu pacientů do studie. Na studii ADVANCE navázala studie

ADVANCE ON [5], která nebyla studií kontrolovanou a zaslepenou, ale observační, přičemž jejím cílem bylo zjistit, zda příznivý efekt podávání kombinace perindoprilu s indapamidem přetrvává i v podmínkách běžné klinické praxe. Výsledek byl kladný a potvrdil přetrvávání účinku terapie kombinací perindoprilu a indapamid po dobu dalších více než 5 let. I přes vysazení léčby vedla k poklesu úmrtnosti z jakýchkoli příčin o 9 %. Výsledky obou studií ADVANCE byly velmi podrobně popsány prof. Teplanem [6].

Vedle výše uvedených tří studií byla s perindopilem provedena řada dalších významných kontrolovaných studií, např. v září 2005 byly publikovány výsledky studie ASCOT [7], která prokázala, že přidání perindoprilu k amlodipinu ve srovnání s přidáním bendroflumethiazidu (léčivo odvozené od hydrochlorothiazidu) k atenololu vede ke snížení KV mortality o 24 % při současném významném snížení počtu případů nově diagnostikovaného diabetu 2. typu. Tato studie byla také podkladem pro změnu doporučených postupů. Dále nelze opomenout studii PEP-CHF [8] prokazující 31% snížení mortality a potřeby hospitalizace u pacientů se SS, studii PREAMI [9] prokazující 38% snížení mortality, potřeby hospitalizace či remodelace levé komory u pacientů po IM nebo studii HYVET [10] prokazující 21% snížení mortality u seniorů (pacientů nad 80 let) s arteriální hypertenzí. Konzistentní výsledky studií pak byly podtrženy retrospektivní studií tzv. ONTARIO [11,12], ze které vyplynulo, že perindopril společně s ramipilem jsou optimálními

Tab. 1. Vývoj spotřeby ACEI a jejich fixních kombinací v DDD/1 000 obyvatel a den v období let 2010–2017.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ACEI	135,4	127,4	124,5	118,7	116,0	113,0	111,0	106,6
perindopril	32,2	35,2	36,2	35,7	36,2	35,2	39,7	38,7
ramipril	72,3	65,4	64,1	62,2	61,4	60,3	56,4	54,2
ACEI a diuretika	20,5	21,9	23,2	24,7	25,6	25,7	25,0	24,7
perindopril a diuretika	10,0	11,7	13,6	15,7	17,2	18,1	18,4	18,7
ramipril a diuretika	3,4	3,6	3,6	3,5	3,3	3,2	2,9	2,7
ACEI a blokátory kalciových kanálů	11,1	13,3	16,9	19,7	22,9	23,6	25,1	25,8
perindopril a amlodipin	4,3	5,2	8,6	10,3	12,4	13,4	14,9	15,3
ramipril a felodipin	4,8	3,8	3,3	2,8	2,6	2,3	2,1	1,9
ramipril a amlodipin	–	–	0,2	1,2	2,8	3,4	4,2	4,7
ACEI, jiné kombinace	–	–	–	–	0,3	4,3	8,2	11,4
perindopril, amlodipin a indapamid	–	–	–	–	0,3	4,3	8,2	11,1
atorvastatin, amlodipin a perindopril	–	–	–	–	–	–	–	0,9

ACEI – ACE inhibitory; DDD – definovaná denní dávka

ACEI zajišťujícími nejvyšší prospěch pacientům se SS nebo po IM.

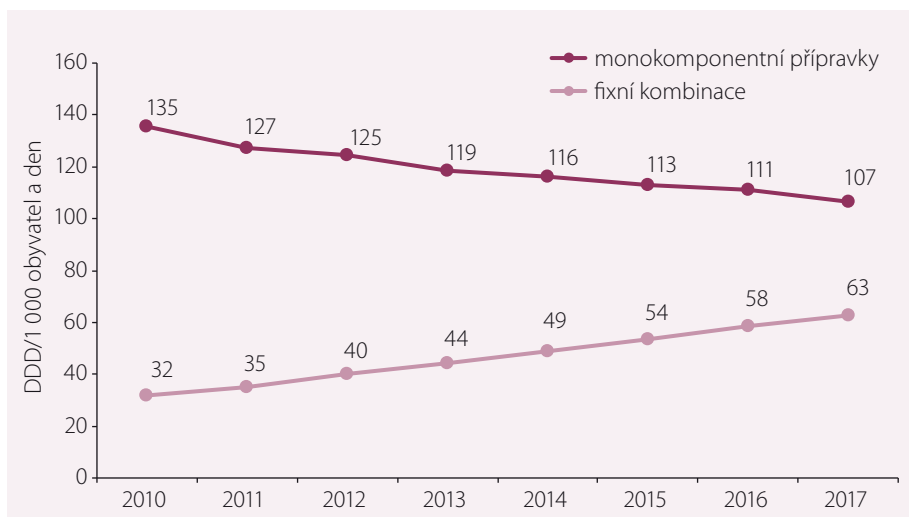
Pro účely výpočtů možných příznivých vlivů perindoprilu na tuzemskou populaci použil autor tohoto textu kombinovanou analýzu studií PROGRESS, EUROPA a ADVANCE [13].

Spotřeba ACEI

Spotřeba ACEI prošla od přelomu 80. a 90. let, kdy na tuzemský trh vstoupil enalapril, v budoucnu již pravděpodobně nenapodobitelným vývojem. Součástí těchto dynamických změn byl i perindopril. Jak již bylo uvedeno v roce 1994, kdy byl uveden na trh, činila jeho spotřeba pouhých 537 balení o velikosti 30 x 4 mg (to představuje množství pro přibližně 45 pacientů na rok). V roce 2017 by, přepočteno na tuto velikost balení, činila spotřeba perindoprilu 4 943 903 balení. Jedná se o 9 206násobný nárůst spotřeby.

ACEI patří k nejvíce užívaným léčivům nejen v ČR, ale i v zahraničí. Např. v ČR v roce 2017 činila spotřeba všech ACEI (monokomponentních i fixních kombinací s dalšími léčivy) více než 180 DDD/1 000 obyvatel a den. Pokud by tedy definovaná denní dávka (DDD) odpovídala obvykle terapeutické dávce, pak by přibližně 18 % tuzemské populace bylo léčeno ACEI.

Nejblíže je spotřebě ACEI v ČR Finsko (103 ve srovnání se 107 DDD/1 000 obyvatel



Obr. 2. Vývoj spotřeby ACEI (monokomponentních a fixních kombinací) v ČR v DDD/1 000 obyvatel a den.

ACEI – ACE inhibitory; DDD – definovaná denní dávka

a den u monokomponentních léčiv), avšak ve Finsku se v porovnání s ČR jen minimálně používají fixní kombinace. Používání fixních kombinací je ve všech sledovaných zemích nižší než v ČR a např. v Austrálii se ještě v roce 2015 nepoužívaly vůbec. Celková spotřeba ACEI je v ČR nejvyšší (více než 3x vyšší než v Norsku) a k nejvíce používaným léčivům přitom patří perindopril a ramipril, tedy léčiva s nejsilnějšími důkazy o příznivém působení z hlediska

medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine – EBM).

Pro správnou interpretaci údajů uvedených na obr. 1 je nezbytné dodat, že ve všech uvedených zemích (s výjimkou Estonska) je spotřeba antagonistů angiotenzinu na AT1-receptorech a jejich fixních kombinací vyšší než v ČR. V celkové spotřebě léčiv ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron tak mezi jednotlivými zeměmi nejsou zásadní rozdíly,

Tab. 2. Sumář vývoje spotřeby ACEI a jejich fixních kombinací v DDD/1 000 obyvatel a den v období let 2010–2017.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ACEI celkem	167,1	162,6	164,6	163,1	165,1	170,9	177,7	180,7
perindopril vč. kombinací	46,5	52,1	58,3	61,7	66,1	71,0	81,3	84,5
ramipril vč. kombinací	80,5	72,8	71,2	69,8	70,1	69,2	65,6	63,4
ostatní ACEI	40,1	37,7	35,0	31,6	28,9	30,7	30,8	32,8

ACEI – ACE inhibitory; DDD – definovaná denní dávka

Tab. 3. Výsledky podávání perindoprilu (a indapamidu) vyplývající z kombinované analýzy studií PROGRESS, EUROPA a ADVANCE [12].

	perindopril		placebo		rozdíl	rozdíl na 1 000 léčených pacientů *)
	celkem pacientů	počet příhod	celkem pacientů	počet příhod		
celková mortalita	14 730	1 089	14 733	1 210	-121	-8,2145
kardiovaskulární mortalita	14 730	607	14 733	704	-97	-6,5852
fatální a nefatální CMP	14 730	620	14 733	740	-120	-8,1466
nefatální IM	14 730	491	14 733	609	-118	-8,0109
hospitalizace pro SS	14 730	335	14 733	395	-60	-4,0733

* rozdíl na 1 000 léčených pacientů za období 4 let

ACEI – ACE inhibitory; CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu; SS – srdeční selhání

Tab. 4. Medián spotřeby léčivých přípravků s obsahem perindoprilu za období let 2013–2017 [15].

	DDD/1 000 obyvatel a den
perindopril	37,4277
perindopril a diuretika	18,2544
perindopril a amlodipin	14,1777
perindopril, amlodipin a indapamid	6,2747
atorvastatin, amlodipin a perindopril	0,0000
celkem	76,1345

DDD – definovaná denní dávka

Tab. 5. Porovnání hodnot DDD (definovaná denní dávka) stanovených WHO a dávek z běžné praxe ze studie ESA [16].

	DDD	reálná dávka	index
kaptopril	50	46,5	1,0753
enalapril	10	14,9	0,6711
lisinopril	10	10,9	0,9174
perindopril *)	4	4,6	0,8696
ramipril	2,5	5,4	0,4630
quinapril	15	12,5	1,2000
cilazapril	2,5	3,3	0,7576
fosinopril	15	18,3	0,8197
trandolapril	2	2,5	0,8000
imidapril	10	10,9	0,9174

* uváděna je DDD a reálná dávka pro erbuminovou sůl perindoprilu, přepočten na argininovou sůl je 4 mg perindopril erbuminu = 5 mg perindopril argininu

i když ČR má stále nejvyšší spotřebu těchto léčiv (celkem 255 DDD/1 000 obyvatel a den). Vývoj spotřeby ACEI od roku 2010 je uveden v tab. 1.

Nejdůležitější informací vztahující se k tab. 1 je skutečnost, že definovaná denní dávka ramiprilu činí 2,5 mg a perindoprilu 5 mg (argininová sůl), resp. 4 mg (erbuminová sůl). Dávce 5 mg perindoprilu však odpovídá dávka 5 mg ramiprilu, z čehož vyplývá, že spotřeba ramiprilu je ve skupině ACEI nadhodnocená,

pokud je vyjadřována v DDD/1 000 obyvatel a den.

Velký podíl na spotřebě ACEI v ČR mají fixní kombinace. Jejich podávání u pacientů, kteří jsou léčeni stejnými monokomponentními přípravky (např. amlodipinem a perindopilem), přináší významný benefit daný zlepšenou adhezí [14] i perzistencí [15] k léčbě. To je zásadně důležité pro dosažení výsledků v podmínkách běžné klinické praxe, které by odpovídaly výsledkům

dosaženým v kontrolovaných klinických studiích.

Adherenci se rozumí rozsah pacientova chování (zejména užívání léčiva, ale i např. dodržování režimových opatření), které je v souladu s radami zdravotníka nebo s léčebnými standardy [16], odráží přitom preference a postoje pacienta. Perzistenci se rozumí kontinuita pokračování léčby po definovanou (doporučenou) dobu, vč. případné celoživotní terapie.

Adherence k léčbě je obecně dána řadou faktorů, jedním z nejvýznamnějších je počet denních dávek léčiva. Z metaanalýz studií specializovaných na adherenci vyplývá, že riziko non-adherence je více než 2x vyšší, pokud pacient užívá léčivo ve dvou denních dávkách, a téměř 4x vyšší, je-li léčivo užíváno ve třech dílčích dávkách [17]. Absolutní adherence je v případě antihypertenziv závislá na jejich zařazení do farmakologické skupiny a prakticky nejvyšší je u ACEI [18] (což je dáno zejména nízkým výskytem nežádoucích účinků) a nejnižší adherence je obvykle v případě betablokátorů. Iničiální non-adherence (tj. adherence v prvních 3 měsících terapie) je nejnižší v případě ACEI [19] a lze se s ní setkat pouze u 7,46 % pacientů v prvním měsíci a u 5,66 % pacientů ve 3. měsíci po zahájení terapie. Například v případě inhibitorů protonové pumpy se iničiální non-adherence vyskytuje u 18,34 %, resp. u 16,58 % pacientů a u antiagregancií u 11,78 %, resp. 9,11 % pacientů.

Perzistence k léčbě antihypertenzivy rozhodně není zcela ideální. Obecně během 2 let po zahájení terapie ukončí léčbu kolem 52–65 % pacientů [20]. Ve větší míře jsou to mladší pacienti, muži, pacienti s vyššími hodnotami TK a pacienti užívající více léčiv. Mezi jednotlivými skupinami antihypertenziv však nejsou žádné zásadní rozdíly v perzistenci s výjimkou betablokátorů a diuretik [21], u nichž je perzistence nejnižší ve věkové skupině do 64 let, a u starších jedinců se významně zlepšuje.

Tab. 6. Počty úmrtí a příhod, kterým pravděpodobně zabránilo podávání perindoprilu v ČR.

	počet pacientů léčených perindopilem	celková mortalita	kardio- vaskulární mortalita	fatální a nefatální CMP	nefatální infarkt myokardu	hospitalizace pro SS
perindopril 4 roky	702 427	-6 343	-5 085	-6 290	-6 185	-3 145
perindopril 1 rok		-1 586	-1 271	-1 573	-1 546	-786

SS – srdeční selhání; CMP – cévní mozková příhoda

Kalkulace vlivu užívání perindoprilu na prognózu tuzemské populace

Byla provedena kalkulace vlivu podávání perindoprilu na celkovou mortalitu, KV mortalitu, výskyt fatální a non-fatální CMP, non-fatálního IM na hospitalizace pro SS.

Východiska pro výpočty

- Údaje o vlivu podávání perindoprilu na mortalitu a morbiditu byly převzaty ze studie Brugts et al [13],
- spotřeby ACEI v ČR (2010–2017) byly převzaty z oficiálních statistik Státního ústavu pro kontrolu léčiv [22], vyjádřeny jako medián spotřeby za poslední 4 roky,
- spotřeby přepočteny na počet pacientů dle průměrné dávky ACEI používané v reálné praxi dle studie ESA [23].

Do všech tří studií analyzovaných Brughstem a spolupracovníky bylo celkem zařazeno 29 463 pacientů, z toho 14 730 pacientů bylo léčeno perindopilem (a indapamidem) a 14 733 pacientů dostávalo placebo.

Medián spotřeby perindoprilu a jeho fixních kombinací za období let 2013–2017 činil celkem 76,1345 DDD/1 000 obyvatel a den, tedy 7,6 % populace ČR (807 791 pacientů) bylo léčeno perindopilem.

Perindopril se v reálné praxi podává v dávkách 4,6 mg denně. Výsledný počet léčených pacientů korigovaný na terapeutickou dávku z podmínek běžné klinické praxe činí 702 427 pacientů.

Výsledky kalkulace

Podle mediánu spotřeby perindoprilu a jeho fixních kombinací s indapamidem, amlodipinem nebo jinými léčivy bylo v ČR v letech 2013–2017 léčeno každoročně 807 791 pacientů, po korekci na reálnou dávku to bylo 702 427 pacientů. Podávání perindoprilu v ČR tak za 4 roky snížilo počet úmrtí ze všech příčin u 6 343 pacientů, z toho bylo zabráněno 5 085 úmrtím z KV příčiny.

Dále podávání perindoprilu snížilo výskyt fatální a non-fatální CMP o 6 290 případů, nefatálního IM o 6 185 případů a hospitalizace pro SS o 3 145 případů. Systém veřejného zdravotního pojištění na perindopril sice vynaložil (za období let 2013–2017) kolem 4,3 mld. Kč, avšak pouze HDP, které by vygenerovalo 6 343 občanů za období 4 let, činí 12,2 mld. Kč.

Za období let 2010–2017 odpovídá spotřeba perindoprilu (monokomponent-

ního nebo ve fixních kombinacích) celkem 4 811 300 pacientorokům. Vyjdeme-li z hypotézy, že z 1 000 pacientoroků terapie perindopilem rezultuje snížení mortality o 2,2574, pak je možné připustit, že podávání perindoprilu mohlo za období let 2010–2017 zachránit až 10 860 životů.

Závěr

Perindopril patří mezi základní terapii pacientů s arteriální hypertenzí, SS nebo ICHS, vč. pacientů po IM. Perindopril je v běžné terapeutické praxi nejčastěji předepisovaným ACEI. Jeho používání se v posledních 10 letech postupně přesouvá do stále vyšší spotřeby fixních kombinací perindoprilu buď s indapamidem, nebo s amlodipinem, a stále významnější místo zaujímá fixní trojkombinace perindopril/indapamid/amlodipin. V souladu s výsledky studií zabývajících se adherencí k terapii hypertenze je nutné uvést, že tento trend je veskrze správný a žádoucí, neboť neuzívá-li pacient léčivo, lze jen obtížně očekávat jeho příznivý efekt.

Perindopril má excelentní důkazy EBM pro všechny schválené indikace. Výsledky jednotlivých studií jsou konzistentní nejen navzájem, ale i s epidemiologickými nebo retrospektivními studiemi.

Podávání perindoprilu v podmínkách ČR s největší pravděpodobností přispívá ke snížení mortality, zejména na KV onemocnění, a morbiditu. Podávání perindoprilu 702 427 pacientům v ČR (medián počtu pacientů léčených perindopilem v období let 2013–2017) tak za 4 roky statisticky snížilo počet úmrtí ze všech příčin u 6 343 pacientů, z toho bylo zabráněno 5 085 úmrtím z KV příčiny. Dále podávání perindoprilu snížilo výskyt fatální a non-fatální CMP o 6 290 případů, nefatálního IM o 6 185 případů a hospitalizace pro SS o 3 145 případů. Za 4 poslední roky tak terapie perindopilem mohla zabránit až 21 963 úmrtí, IM, CMP nebo hospitalizace pro SS.

V případě perindoprilu je velmi pravděpodobné, že se „dožije“ dalších 25 let, a to ku prospěchu jím léčených pacientů.

Literatura

- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033–1041. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
- 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.

- Špinar J, Vítovec J. Perindoprilum. *Remedia* 2005; 15(2): 121–135.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. 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(9590): 829–840.
- Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(15): 1392–3406. doi: 10.1056/NEJMoa1407963.
- Teplan V. Vliv poklesu krevního tlaku a kontroly glykemie u pacientů s diabetem 2. typu: šestileté sledování po ukončení studie ADVANCE (studie ADVANCE ON). *Interní Med* 2014; 16(6): 222–226.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. 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.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19): 2338–2345. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250.
- Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006; 166(6): 659–666. doi: 10.1001/archinte.166.6.659.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887–1898. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
- Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med* 2004; 141(2): 102–112.
- Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M et al. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(6): 1303–1311. doi: 10.1503/cmaj.060068.
- Brugts JJ, Ninomiya T, Boersma E et al. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur Heart J* 2009; 30(11): 1385–1394. doi: 10.1093/eurheartj/ehp103.
- Liakos CI, Papadopoulos DP, Kotsis VT. Adherence to treatment, safety, tolerance, and effectiveness of perindopril/amlodipine fixed-dose com-

bination in greek patients with hypertension and stable coronary artery disease: a pan-hellenic prospective observational study of daily clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17(5): 391–398. doi: 10.1007/s40256-017-0232-5.

15. Simonyi G, Ferenci T, Medvegy M et al. One year persistence of free and fixed dose combinations of perindopril/amlodipine. *Orv Hetil* 2017; 158(36): 1421–1425. doi: 10.1556/650.2017.30851.

16. Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známa neznámá. *Remedia* 2009; 19(3): 225–230.

17. Srivastava K, Arora A, Kataria A et al. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7: 419–434. doi: 10.2147/PPA.S44646.

18. Moise N, Schwartz J, Bring R et al. Antihypertensive drug class and adherence: an electronic monitoring study. *Am J Hypertens* 2015; 28(6): 717–721. doi: 10.1093/ajh/hpu199.

19. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M et al. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(6): 1328–1340. doi: 10.1111/bcp.13215.

20. Qvarnström M, Kahan T, Kieler H et al. Persistence to antihypertensive drug classes. A cohort study using the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(40): e4908. doi: 10.1097/MD.0000000000004908.

21. Choi KH, Yu YM, Ah YM et al. Persistence with antihypertensives in uncomplicated treatment-naïve very elderly patients: a nationwide population-ba-

sed study. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 232. doi: 10.1186/s12872-017-0665-4.

22. Spotřeba ACEI v ČR (2010–2017). Dostupné na: www.sukl.cz.

23. Žižka J, Souček M. Evaluation of cardiovascular high risk population in specialist ambulatory care: ESA. *Vnitr Lek* 2010; 56(5): 376–381.

Doručeno do redakce: 26. 11. 2018

Přijato po recenzi: 3. 12. 2018

PharmDr. Josef Suchopár
www.drugagency.cz
suchopar@drugagency.cz

www.noveleky.cz