

PRESTANCE – combinația fixă antihipertensivă dintre PERINDOPRIL ARGININĂ/AMLODIPINĂ BESILAT

PARAMETRII CARE DEFINESC EFICACITATEA ANTIHIPERTENSIVĂ ȘI PROTECȚIA ORGANELOR ȚINTĂ în cazul combinațiilor fixe antihipertensive

Prestance – antihypertensive combination of Perindopril Arginine and Amlodipin Besilat

PRESTANCE – combinația fixă antihipertensivă dintre perindopril arginină/amlodipină besilat este combinația fixă mult așteptată după publicarea datelor din studiul ASCOT-BPLA (The Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial – blood pressure lowering arm) (1). Studiul ASCOT este un studiu impresionant în care au fost randomizați 19.257 pacienți hipertensivi tratați timp de cinci ani și jumătate fie cu amlodipină±perindopril, fie cu □-blocant±diuretic tiazidic. Rezultatele studiului ASCOT au arătat că cele două regimuri terapeutice reduc similar tensiunea arterială măsurată la nivel brahial, dar combinația amlodipină±perindopril reduce riscul relativ de evenimente cardiovasculare (de exemplu: mortalitatea cardiovasculară -24% [p=0,001], mortalitate totală -11% [p=0,0247], accident vascular cerebral – 23% [p=0,0003], evenimente coronariene – 13% [p=0,007], evenimente renale -15% [p=0,0187]) semnificativ mai mult versus combinația β-blocant ±diuretic tiazidic. (1)

Aceste rezultate au reprezentat principalele premise de la care au pornit numeroase studii și substudii ale studiului ASCOT. Aceste studii și substudii au încercat să răspundă la întrebarea: „Este oare suficient să vorbim numai despre reducerea tensiunii arteriale măsurate la nivel brahial pentru a estima

riscul real de producere a evenimentelor cardiovasculare la care este supus un pacient hipertensiv?”

ESTE OARE SUFICIENT SĂ VORBIM NUMAI DESPRE REDUCEREA TENSIUNII ARTERIALE MĂSURATE LA NIVEL BRAHIAL?

În ultimii ani, dovezile științifice au arătat că, alături de *tensiunea arterială măsurată la nivel brahial*, diverse componente ale tensiunii arteriale cum ar fi *presiunea arterială măsurată la nivel central*, *tensiunea arterială monitorizată ambulator* și *variabilitatea tensiunii arteriale*, sunt importanți predictorii ai evenimentelor cardiovasculare.

REDUCEREA TENSIUNII ARTERIALE MĂSURATE LA NIVEL BRAHIAL

Studiul STRONG (SafeTy & efficacy analysis of coveRsyL amlodipine in uncOntrolled and Newly diaGnosed hypertension) a fost un studiu multicentric observațional care a evaluat eficacitatea și tolerabilitatea combinației fixe de perindopril/amlodipină (echivalent cu perindopril arginină/amlodipină 5/5 mg) la 1250 pacienți cu hipertensiune

arterială de grad 2 în contextul practicii clinice reale (2,3,8).

Nici un medicament antihipertensiv suplimentar nu a fost permis pe parcursul perioadei de studiu de 2 luni. Combinația perindopril/amlodipină a scăzut tensiunea arterială progresiv în timpul studiului, cu o reducere medie a tensiunii arteriale sistolice de 41,9±34,8 mmHg la 60 de zile și o reducere a tensiunii arteriale diastolice de 23,2±21,8 mmHg ($p<0,0001$). Datele cheie privind scăderea tensiunii arteriale din studiul STRONG sunt prezentate în tabelul 1.

TABELUL 1. Reducerea medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice la 1.250 pacienți hipertensivi după 15, 30 și 60 de zile de tratament cu o combinație fixă perindopril/amlodipină în studiul STRONG. (Adaptare după referință 2)

| | Reducerea medie a tensiunii arteriale (mmHg) | | |
|------------|--|-------------|--------------|
| | Ziua 15 | Ziua 30 | Ziua 60 |
| TAS | 20,8 | 29,0 | 41,9* |
| TAD | 11,3 | 16,0 | 23,2* |

TAD = tensiune arterială diastolică

TAS = tensiune arterială sistolică

* $p<0,0001$

Global, 66,1% dintre pacienți au atins tensiunea arterială țintă $\leq 140/90$ mmHg (130/80 mmHg la diabetici), cu atingerea controlului tensional la 68,3% dintre pacienții nou diagnosticați netratați, 68,4% dintre pacienții necontrolați în monoterapie, și 59,9% dintre cei tratați inadecvat cu o altă combinație antihipertensivă. Această asociere a fost bine tolerată, cu o incidență scăzută a tusei (1,5%) și a edemului periferic (0,7%). 94% din populația studiului a terminat studiul și a aderat la terapie, conform protocolului studiului. (2)

REDUCEREA PRESIUNII ARTERIALE MĂSURATE LA NIVEL CENTRAL

În CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation), substudiu al studiului ASCOT, tensiunea arterială brahială și presiunea arterială măsurată la nivel central (presiunea centrală aortică) au fost evaluate la 2.073 pacienți hipertensivi tratați timp de 4 ani cu amlodipină±perindopril sau β -blocant±diuretic tiazidic. Populația din substudiu CAFÉ a avut aceleași caracteristici ca și populația din studiul ASCOT și nu au fost diferențe semnificative între cele două grupuri. (4)

Rezultate au arătat ca:

- reducerea medie a tensiunii arteriale măsurate la nivel brahial a fost similară în cele două grupuri (nu a existat diferență statistică între cele două grupuri: 0,7 mmHg; 95% CI, [-0,4-1,7]; $p=0,2$);
- presiunea centrală aortică a fost redusă semnificativ mai mult în grupul tratat cu amlodipină±perindopril comparativ cu grupul tratat cu atenolol±diuretic tiazidic: 4,3 mmHg; 95% CI, [3,3-5,4]; $p<0,0001$.

Această acțiune diferită la nivelul presiunii centrale aortice poate explica reducerea semnificativ mai mare a evenimentelor cardiovasculare în grupul pacienților tratați cu amlodipină±perindopril versus grupul tratat cu atenolol±diuretic tiazidic, observată în studiul ASCOT. (4)

REDUCEREA TENSIUNII ARTERIALE MONITORIZATĂ AMBULATOR

“Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy” (5) este un substudiu al studiului ASCOT ale cărui obiective au fost să evalueze:

- impactul celor două regimuri terapeutice: amlodipină±perindopril versus β -blocant±diuretic tiazidic, asupra reducerii tensiunii arteriale măsurată ambulator;
- în ce măsură diferența dintre reducerea riscului relativ de producere a evenimentelor cardiovasculare obținute cu cele două regimuri terapeutice ar putea fi atribuită diferențelor obținute în reducerea tensiunii arteriale monitorizate ambulator;
- dacă tensiunea arterială monitorizată ambulator furnizează informații predictive suplimentare față de tensiunea arterială clinică la pacienții hipertensivi tratați.

METODA

În acest substudiu au fost examinați 1.905 pacienți hipertensivi, timp de 5 ani și jumătate. Tensiunea arterială clinică a fost măsurată o dată la 6 luni, utilizându-se un aparat de măsurat oscilometric semi-automat (OMRON). Tensiunea arterială a fost măsurată cu pacientul în poziție șezând, după o perioadă de odihnă de 5 minute, realizându-se 3 măsurători la intervale de 5 minute. Media rezultată din ultimele 2 măsurători a fost înregistrată ca tensiune arterială clinică.

Tensiunea arterială monitorizată ambulator a fost măsurată o dată pe an, într-un interval orar de 24 de ore, la fiecare jumătate de oră. Pentru fiecare evaluare anuală a tensiunii arteriale monitorizată ambulator s-au calculat: tensiunea arterială monitorizată ambulator pe timp de zi (între orele 09.00-21.00) și tensiunea arterială monitorizată ambulator pe timp de noapte (între orele 01.00-06.00), tensiunea arterială medie sistolică și diastolică pe 24h, presiunea pulsului și frecvența cardiacă.

CONCLUZIE

Acest substudiu a arătat că pacienții tratați cu amlodipină±perindopril au avut o tensiune arterială sistolică clinică și o tensiune arterială monitorizată ambulator nocturnă mai reduse decât pacienții tratați cu □-blocant±diuretic tiazidic.

Rezultatele substudiului au arătat că pacienții tratați cu cele două regimuri terapeutice care aveau tensiunea arterială clinică bine controlată prezentau un risc cardiovascular cu atât mai mare cu cât tensiunea arterială ambulatorie măsurată nocturn era mai mare.

Aceste rezultate pot explica reducerea semnificativ mai mare a riscului de evenimente cardiovasculare observată în studiul ASCOT, la pacienții hipertensivi tratați cu amlodipină±perindopril comparativ cu pacienții tratați cu β-blocant±diuretic tiazidic. (5)

REDUCEREA VARIABILITĂȚII TENSIUNII ARTERIALE

Cele două analize ale studiului ASCOT, publicate în revista *The Lancet*: „**Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke**“ și „**Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension**“ au arătat ca efectul celor două regimuri terapeutice, amlodipina±perindopril comparativ cu β-blocant±diuretic tiazidic, asupra variabilității tensiunii arteriale este diferit: variabilitatea tensiunii arteriale a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu amlodipină±perindopril comparativ cu grupul tratat cu β-blocant±diuretic tiazidic. (6,7)

Variabilitatea tensiunii arteriale sistolice și diastolice a fost evaluată în studiul ASCOT începând din luna a VI-a până la finalul studiului. Au fost analizate mai multe componente:

- variabilitatea tensiunii arteriale vizită de vizită – la fiecare 6 luni s-a evaluat cât de mult

variază tensiunea arterială sistolică și diastolică de la o vizită la cealaltă, independent de nivelul absolut al valorilor tensiunii arteriale;

- variabilitatea tensiunii arteriale în timpul vizitei – la fiecare vizită tensiunea arterială a fost măsurată cu pacientul în poziție șezând, după o perioadă de odihnă de 5 minute, realizându-se 3 măsuratori la intervale de 5 minute. Variabilitatea tensiunii arteriale în timpul vizitei a evaluat cât de mult variază tensiunea arterială în timpul celor 3 măsurători;
- variabilitatea tensiunii arteriale monitorizată ambulator timp de 24 de ore.

După evaluarea variabilității tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi din studiul ASCOT, concluziile au fost:

- variabilitatea tensiunii arteriale este legată de factori de risc precum: rigiditatea arterială, vârsta, sexul feminin, fumatul, diabetul zaharat și boala vasculară periferică;
- variabilitatea tensiunii arteriale vizită de vizită este un predictor puternic atât pentru riscul de apariție a accidentului vascular cerebral, cât și pentru riscul de apariție a evenimentelor coronariene;
- variabilitatea tensiunii arteriale a fost mai redusă în grupul tratat cu amlodipină±perindopril, comparativ cu grupul tratat cu β-blocant±diuretic tiazidic;
- variabilitatea tensiunii arteriale mai mică în grupul tratat cu amlodipină±perindopril versus grupul tratat cu β-blocant±diuretic tiazidic poate explica reducerea semnificativ mai mare a riscului de evenimente cardiovasculare observată în studiul ASCOT, la pacienții hipertensivi tratați cu amlodipină±perindopril comparativ cu pacienții tratați cu β-blocant±diuretic tiazidic. (6,7)

CONCLUZII

După publicarea rezultatelor studiului ASCOT, investigatorii au încercat să explice de ce au existat diferențe semnificative în reducerea riscurilor relative de apariție a evenimentelor cardiovasculare între cele două grupuri de pacienți (tratați cu amlodipină±perindopril versus β-blocant±diuretic tiazidic), deși reducerea medie a tensiunii arteriale brahiale a fost similară în cele două grupuri.

Una dintre teoriile care ar putea explica aceste diferențe este aceea că presiunea centrală aortică a fost redusă semnificativ mai mult în grupul tratat cu amlodipină±perindopril comparativ cu grupul tratat cu β-blocant±diuretic tiazidic.

O altă teorie este corelată cu reducerea mai eficientă a tensiunii arteriale nocturne evaluate ambulator în grupul tratat cu amlodipină±perindopril comparativ cu grupul tratat cu β-blocant±diuretic tiazidic.

Cele mai recente articole publicate în prestigioasa revistă *The Lancet*, care au evaluat pacienții studiului ASCOT, au demonstrat că *variabilitatea tensiunii arteriale* a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu amlodipină±perindopril comparativ cu grupul tratat cu β-blocant±diuretic tiazidic.

fesor doctor Jean-Jacques Mourad recomandă Prestance astfel: „(...) combinația fixă perindopril/amlodipină reduce eficient tensiunea arterială și în acest moment este singura combinație de inhibitor al sistemului renină angiotensină/blocant al canalelor de calciu care a dovedit reducerea mortalității de orice cauză, precum și a evenimentelor cardiovasculare. Astfel, reprezintă o opțiune valoroasă în managementul hipertensiunii arteriale, în special la pacienți cu risc crescut“. (8)

PRESTANCE ÎN PRACTICA CLINICĂ

În lumina dovezilor adunate de-a lungul timpului, în special după publicarea studiului ASCOT, pro-



BIBLIOGRAFIE

1. **Björn Dahlöf, 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906
2. **Bahl VC, et al** - *Am J Cardiovascular Drugs*. 2009;9(3):135-142.
3. **Elwira Telejko, et al** - Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Current Medical Research and Opinions*. 2007; 23(5):953-960
4. **Bryan Williams, et al** - Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006;113:1213-1225.
5. **Eamon Dolan, et al** - Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *Journal of Hypertension*. 2009;27:876-885.
6. **Peter M. Rothwell et al** - Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic Hypertension. *Lancet*. 2010; 375: 895-905.
7. **Peter M. Rothwell et al** - Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*.2010;9:469-480.
8. **Jean-Jacques Mourad et al** - Combinations of inhibitors of the renin-angiotensin system with calcium channel blockers for the treatment of hypertension: focus on perindopril/amlodipine. *Curr. Med. Research&Opinion*.2010; 26(9):2263-2276.