

Postizanje ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka kombinacijom perindoprila s amlodipinom

Achieving blood pressure targets with the perindopril/amlodipine combination

Veronika Ljevar, Polona Knavs-Vrhunec, Breda Barbič-Žagar*

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija
Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia

SAŽETAK: Povišeni arterijski tlak (AT) jedan je od najvažnijih čimbenika rizika za kardiovaskularni (KV) pobol i smrtnost, a snižavanje vrijednosti AT povezano je sa smanjenjem učestalosti koronarnih događaja. Unatoč tome, manje od jedne trećine hipertenzivnih bolesnika u Europi imaju adekvatnu kontrolu vrijednosti AT. Poboljšanje stupnja primjerene kontrole AT, a time i smanjenje KV pobola i smrtnosti trenutačno predstavlja velik izazov u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Mnogim bolesnicima potrebna su dva ili više antihipertenziva za postizanje ciljnih vrijednosti AT preporučenih prema smjernicama. Rezultati istraživanja ukazuju da fiksna kombinacija (FDC) perindoprila s amlodipinom predstavlja učinkovito i dobro podnošljivo liječenje u bolesnika koji se ne mogu zadovoljavajuće kontrolirati monoterapijom te u bolesnika kod kojih su druge terapijske kombinacije neučinkovite. Fiksna kombinacija perindoprila s amlodipinom omogućava dobar stupanj kontrole vrijednosti AT u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Dobra učestalost kontrole vrijednosti AT bi se mogla objasniti sinergističkim djelovanjem dviju komponenti, što dovodi do povećanog smanjenja AT uz smanjenje učestalosti nuspojave, što može imati pozitivan utjecaj na pridržavanje liječenja. Fiksna kombinacija perindoprila s amlodipinom koju proizvodi Krka dostupna je u punom rasponu doza, pružajući fleksibilno i učinkovito liječenje arterijske hipertenzije.

KLJUČNE RIJEČI: arterijska hipertenzija, kontrola vrijednosti arterijskog tlaka, antihipertenzivna učinkovitost, perindopril, amlodipin.

SUMMARY: Elevated blood pressure (BP) is one of the most important risk factors for cardiovascular (CV) morbidity and mortality, and BP lowering is associated with reduction of coronary events. Despite this, less than one-third of hypertensive patients in Europe have adequate BP control. Improvement of the rates of adequate BP control and thereby a reduction of CV morbidity and mortality, currently represent a major challenge in the daily clinical practice. Many patients require two or more antihypertensives to achieve guideline-recommended BP targets. Findings from different studies have demonstrated that the fixed-dose combination (FDC) perindopril/amlodipine is an effective and well tolerated treatment in patients uncontrolled with monotherapy, and in patients inadequately managed on another combination therapy. The perindopril/amlodipine FDC provides good rates of BP control in daily clinical practice. These good rates of BP control could be explained by the synergistic mode of action of the two components, leading to enhanced BP lowering and reduced side effects, which may have a positive impact on treatment adherence. Krka's perindopril/amlodipine FDC is available in the full range of doses, providing a flexible and effective treatment of hypertension.

KEYWORDS: hypertension, blood pressure control, antihypertensive efficacy, perindopril, amlodipine.

CITATION: *Cardiol Croat.* 2013;8(5-6):229-232.

Arterijska hipertenzija (AH) još uvijek predstavlja glavni čimbenik koji doprinosi globalnom optečenju bolešću. Diljem svijeta prevalencija je 26%, što ukupno iznosi 1 milijardu osoba. Obzirom na očekivani porast udjela starijih osoba u svijetu do 2025. godine, predviđa se da će prevalencija AH porasti na 29%. Kardiovaskularne (KV) bolesti, uključujući i moždani udar, infarkt miokarda, i zatajivanje srca predstavljaju vodeći uzrok smrti i invalidnosti u svijetu; povišena vrijednost arterijskog tlaka (AT) uzrokuje 62% slučajeva moždanog udara i 49% slučajeva koronarne bolesti srca. Približno 7,6 milijuna smrtnih slučajeva (13% do 15% od

Hypertension remains a major contributor to the global burden of disease. The worldwide prevalence is 26%, totalling 1 billion people. Because a larger proportion of the world's population is expected to be older in 2025, the prevalence of hypertension has been projected to increase to 29% by that time. The cardiovascular (CV) disease, including stroke, myocardial infarction, and heart failure, is the leading cause of death and disability worldwide; elevated blood pressure (BP) accounts for 62% of stroke and 49% of coronary heart disease cases. Approximately 7.6 million deaths (13% to 15% of the total) and 92 million disability

svih ukupno) i 92 milijuna godina života zbog nesposobnosti u svijetu se pripisuju učinku AH u 2001.¹

Međutim, unatoč svim tim činjenicama i širokoj dostupnosti učinkovitih antihipertenzivnih lijekova, većina hipertenzivnih bolesnika diljem svijeta nema postignute kontrolirane vrijednosti AT. Čak i među hipertenzivnim bolesnicima koji se liječe, u većini zemalja najmanje polovica njih ne postignu trenutno preporučene ciljne vrijednosti AT. Nedavne kliničke studije su dokazale da je adekvatnu kontrolu vrijednosti AT moguće postići kod većine bolesnika, ako se primjeni kombinacija dva antihipertenziva.² Međutim, stupnjevi kontrole AT vidljivi u kliničkim ispitivanjima nisu tako uspješni kod svakodnevnih pacijenata.³

Snažni dokazi ukazuju na učinkovitosti kombinacije antihipertenziva iz skupina angiotenzin-konvertirajućeg enzima inhibitora (ACEI) i blokatora kalcijevih kanala (BKK) uz dodatna kardio- i renoprotektivna svojstva. Dokazi posebice ukazuju na to da fiksna kombinacija perindopрила s amlodipinom učinkovito smanjuje povišene vrijednosti AT.⁴

Izražena antihipertenzivna učinkovitost fiksne kombinacije perindopрила s amlodipinom je prikazana u studiji SYMBIO. To istraživanje je bilo sprovedeno s namjerom ocjene učinka snižavanja vrijednosti AT i podnošljivosti u stvarnim životnim uvjetima kliničke prakse.⁵ U tromjesečnoj studiji SYMBIO, optimizacija liječenja fiksnom kombinacijom perindopрила s amlodipinom je rezultirala kliničkim i statističkim značajnim smanjenjem vrijednosti AT u bolesnika s nedovoljnom kontrolom AH i/ili slabom podnošljivošću prethodne terapije s ACEI i/ili BKK. Evidentirane su značajne promjene u vrijednostima AT bez obzira na osnovnu težinu i osnovno liječenje. Srednje vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog AT snižene su sa $158.5 \pm 17.5/93.6 \pm 9.8$ mmHg na $132.9 \pm 10.6/80.7 \pm 6.2$ mmHg ($p < 0.0001$) unutar tri mjeseca liječenja. Ciljni AT je postignut kod 74% svih ispitanika, kod 84% ispitanika s AH 1. stupnja i kod 52% bolesnika s AH 3. stupnja. Liječenje je bilo dobro podnošljivo te je bilo povezano s 58% smanjenjem broja pacijenata koji su zbog amlodipina imali perimaleolarne edeme.⁵

Kliničke prednosti postizanje visoke učestalosti postizanja ciljnih vrijednosti AT primjenom fiksne kombinacije perindopрила s amlodipinom u širokom rasponu pacijenata bile su očite, osobito u onih koji su prethodno neuspješno liječeni primjenom više antihipertenziva. Fiksna kombinacija perindopрила s amlodipinom je vrlo učinkovita i jednostavna za korištenje mogućnosti dugoročnog liječenja AH.⁵

Također je i dobro shvaćena važnost pravovremene kontrole vrijednosti AT za dugoročno KV zdravlje. SYMBIO studija je pokazala klinički i statistički značajno smanjenje vrijednosti AT, što upućuje na moguće značajno smanjenje KV pobola i smrtnosti. Nadalje, podaci iz prethodne dugoročne ASCOT-BPLA studije ukazuju na dugoročnu dobrobit koja nastaje liječenjem primjenom fiksne kombinacije perindopri-

adjusted life-years worldwide were attributable to high BP in 2001.¹

However, despite these facts and the widespread availability of effective antihypertensive medications, the vast majority of hypertensive patients worldwide remain with uncontrolled BP. Even among hypertensive patients who receive treatment, in most countries at least half of them fail to reach currently recommended BP targets. Recent clinical trials have demonstrated that adequate BP control is possible to be achieved in a majority of patients if combinations of two antihypertensives are used.² However, the rates of BP control seen in clinical trials are not replicated in the community-settings.³

Strong evidence supports the antihypertensive efficacy of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-calcium channel blocker (CCB) combinations with additional cardioprotective and renoprotective properties. In particular, evidence suggests that the perindopril/amlodipine fixed-dose combination (FDC) effectively decreases BP.⁴

The pronounced antihypertensive efficacy of the perindopril/amlodipine FDC was demonstrated in the SYMBIO study. The study was designed to assess the BP lowering effects and tolerability under real-life clinical practice conditions.⁵ In a 3-month SYMBIO study, optimisation of treatment with perindopril/amlodipine FDC resulted in clinically and statistically significant decreases in BP in patients with insufficient hypertension control and/or poor tolerance to previous therapy with an ACE inhibitor and/or a CCB. Significant changes in BP were recorded regardless of baseline severity and baseline treatment. The mean systolic blood pressure (SBP)/diastolic blood pressure (DBP) had decreased from $158.5 \pm 17.5/93.6 \pm 9.8$ mmHg to $132.9 \pm 10.6/80.7 \pm 6.2$ mmHg ($p < 0.0001$) within 3 months. The target BP was reached in 74% of the overall patient population, in 84% of the patients with grade 1 hypertension, and in 52% of the patients with grade 3 hypertension. Treatment was well tolerated and was associated with a 58% reduction in the number of patients with amlodipine-related ankle edema.⁵

The clinical advantages of achieving high rates of BP treatment goals with the perindopril/amlodipine FDC in a broad range of patients were obvious, especially in patients previously unsuccessfully treated with multiple antihypertensive therapies. The perindopril/amlodipine FDC is highly effective and easy to use long-term treatment option for arterial hypertension.⁵

The importance of timely BP control for long-term cardiovascular health is also well understood. The SYMBIO study showed clinically and statistically significant reductions in BP, which suggests a potential significant decrease in CV morbidity and mortality. Furthermore, data from a previously reported long-term ASCOT-BPLA study suggested that long-term benefits would result from treatment with the

Table 1. Clinical evidence of pronounced antihypertensive efficacy and achievement of blood pressure goals with perindopril/amlodipine fixed-dose combination (Adapted from: *Clin Drug Investg.* 2012;32:603-12.).

Study	No of patients	Type of patients	Study duration	BP at inclusion (mmHg)	BP at the end of study (mmHg)	Mean BP reduction (mmHg)	Patients achieving BP goals (%) 140/90 mm Hg
SYMBIO	2138	uncontrolled	3 months	159/94	133/81	—26/13	74

la s amlodipinom. U ovoj studiji je petogodišnje liječenje amlodipinom i perindoprilom dovelo do statistički značajnog smanjenja kardiovaskularne smrtnosti (24%), moždanog udara (23%), ukupnih kardiovaskularnih događaja i intervencija (16%), zatajivanja srca (16%), ukupnog broja koronarnih događaja (13%) i ukupne smrtnosti (11%) u usporedbi s liječenjem s atenololom i bendroflumetiazidom. Dakle, dugoročno se može očekivati da će kod bolesnika liječenih fiksnom kombinacijom perindoprila s amlodipinom doći do poboljšanja u smislu KV pobola i smrtnosti povezanih s smanjenjem vrijednosti AT, kao i do specifičnih djelovanja perindoprila s amlodipinom na KV zdravlje.⁵

Krka je trenutno jedina generička tvrtka u Hrvatskoj koja nudi cijeli asortiman perindoprila kojim se omogućuje prilagođeni terapijski pristup kod velikog broja hipertenzivnih bolesnika. Od studenoga 2012. godine Krka u svom asortimanu perindoprila u Hrvatskoj ima dodanu novu fiksnu kombinaciju perindoprila s amlodipinom pod nazivom Dalneva®. Krkina fiksna kombinacija perindoprila s amlodipinom je dostupna u širokom rasponu doza (4 mg /5 mg, 8 mg /5 mg, 4 mg /10 mg i 8 mg /10 mg), pružajući fleksibilno i učinkovito liječenje hipertenzije kod bolesnika u Hrvatskoj. Dalneva® se indicira kao zamjenska terapija za liječenje AH i/ili stabilne koronarne bolesti srca kod bolesnika koji se već kontroliraju perindoprilom i amlodipinom kad se istodobno daje u istim dozama. Indikacija se temelji na vrsti postupka registracije. Sve trenutne kombinacije perindoprila s amlodipinom u Hrvatskoj imaju istu indikaciju.

Received: 21st Apr 2013

*Address for correspondence: Krka d. d., Dunajska 65, SLO-1000 Ljubljana, Slovenija.

Phone: +386-1-4571-339

E-mail: breda.zagar@krka.biz

perindopril/amlodipine FDC. In this study, five years of treatment with amlodipine/perindopril led to statistically significant decreases in CV mortality (24%), stroke (23%), total CV events and procedures (16%), heart failure (16%), total coronary events (13%) and all-cause mortality (11%) compared with treatment with atenolol/bendroflumethiazide. Thus, in the long term, patients treated with the perindopril/amlodipine FDC would be expected to benefit from improvements in CV morbidity and mortality associated with BP reduction as well as from perindopril/amlodipine-specific effects on CV health.⁵

Krka is currently the only generic company in Croatia that offers the entire perindopril portfolio which enables a tailored therapeutic approach in a broad range of hypertensive patients. Since November 2012, Krka has added to its perindopril portfolio in Croatia a new perindopril/amlodipine FDC named Dalneva®. Krka's perindopril/amlodipine FDC is available in the full range of doses (4 mg /5 mg, 8 mg /5 mg, 4 mg /10 mg, and 8 mg /10 mg), providing flexible and effective treatment of hypertension for the Croatian patients. Dalneva® is indicated as substitution therapy for the treatment of hypertension and/or stable coronary artery disease in patients already controlled with perindopril and amlodipine given concurrently at the same dose level. Indication is based on the type of registration procedure. All currently available perindopril/amlodipine FDCs in Croatia have the same indication.

Literature

1. Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension* 2011;58:522-38.
2. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407.
3. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(19):2534-44.
4. Mourad JJ, Le Jeune S, Pirolo A, 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 Res Opin*. 2010;26:2263-76.
5. Hatala R, Pella D, Hatalova K, et al. Optimization of blood pressure treatment with fixed-dose combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin Drug Investg*. 2012;32:603-12.