



U srcu liječenja arterijske hipertenzije: fiksne kombinacije koje sadržavaju blokatore reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskog sustava

In the heart of hypertension treatment: single-pill combinations containing a renin-angiotensin-aldosterone system blocker

 Teja Prijatelj,
 Breda Barbič-Žagar*

Krka, d. d., Novo mesto,
Slovenija

Krka, d. d., Novo mesto,
Slovenia

SAŽETAK: Iako su u cijelome svijetu porasle svijest o važnosti i uspješnost kontrole arterijske hipertenzije, poboljšanje stope postizanja ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka (AT) i dalje je nedostignut cilj. Zbog toga što arterijska hipertenzija ima višezročnu etiologiju, u većine bolesnika nije moguće ostvarivati ciljni AT s pomoću samo jednog lijeka. Slabo pridržavanje antihipertenzivnog liječenja, koje je u izravnoj korelaciji s brojem propisanih lijekova, jedan je od glavnih čimbenika koji pridonose slaboj kontroli vrijednosti AT-a. Potreba za poboljšanjem kontrole vrijednosti AT-a odražava se i u Smjernicama ESC/ESH iz 2018. za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije, u kojima je razvijena jednostavna i pragmatična strategija za učinkovitije i brže sniženje AT-a do ciljnih vrijednosti – što je najvažniji element u zbrinjavanju ove bolesti.

SUMMARY: Although the awareness and control of hypertension have increased, improved achievement rates for target blood pressure (BP) levels remain an unmet need worldwide. Due to a multifactorial etiology of hypertension, BP targets cannot be reached with a single agent in most patients. Low adherence to antihypertensive treatment, which is in direct correlation with the number of medications prescribed, has been recognized as a major contributor to poor BP control. The need to improve BP control is reflected in the 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, which developed a simple and pragmatic treatment strategy for a more effective and faster lowering of BP to target levels – the most important issue in the management of hypertension.

KLJUČNE RIJEČI: ciljne vrijednosti arterijskog tlaka, pridržavanje liječenja, smjernice, kombinacijsko liječenje, fiksna kombinacija.

KEYWORDS: target blood pressure, adherence, guidelines, combination therapy, single-pill combination.

CITATION: *Cardiol Croat.* 2018;13(11-12):526-531. | <https://doi.org/10.15836/ccar2018.526>

***ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Breda Barbič-Žagar, Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska 65, SLO-1000 Ljubljana, Slovenia. / Phone: +386-1-4751-339 / E-mail: breda.zagar@krka.biz

ORCID: Teja Prijatelj, <https://orcid.org/0000-0001-9759-2361> • Breda Barbič-Žagar, <http://orcid.org/0000-0002-1173-7361>

Uvod

Visoki arterijski tlak (AT) važan je izazov za zdravlje diljem svijeta zbog visoke zastupljenosti i posljedičnih kardiovaskularnih (KV) i kroničnih bubrenih bolesti.¹ Kako bi pružili uvide u svjetske trendove u vezi s visokim vrijednostima AT-a, istraživači su prikupili podatke iz 844 populacijske studije provedene u 154 države u razdoblju od 1990. do 2015. godine. Jedno od ključnih otkrića bila je procjena da je broj osoba s vrijednostima sistoličkog tlaka ≥ 140 mmHg porastao s 442 milijuna u 1990. do 874 milijuna u 2015. godini.² Broj osoba s visokim vrijednostima AT-a nastavit će rasti i u budućnosti zbog starenja populacije i nezdravoga stila života.³ Arterijska je hipertenzija vodeći čimbenik rizika za preuranjenu smrt i invalidnost u svijetu, no, usprkos nekim poboljšanjima, kontrola vrijednosti AT-a i dalje je neostvaren cilj.^{1,4} Kako su pokazali nedavni rezultati, samo je otprilike 40 % hipertoničara podvrgnuto liječenju neovisno o di-

Introduction

High blood pressure (BP) is an important global health challenge due to its high prevalence and resulting cardiovascular (CV) and chronic kidney disease.¹ To provide an insight into the global trends in high BP, investigators brought together data from 844 population-based studies conducted in 154 countries from 1990 to 2015. One of the key findings was that the number of people with systolic blood pressure (SBP) of 140 mmHg or higher was estimated to have increased from 442 million in 1990 to 874 million in 2015.² The number of people with high BP will continue to rise in the future due to population ageing and an unhealthy lifestyle.³ Hypertension is the leading preventable risk factor for premature death and disability worldwide, but despite some improvements, BP control remains an unmet goal.^{1,4} As shown by recent observations, irrespective of the world region, whether high- or low-income economies, only approximately 40% of patients with

RECEIVED:
October 15, 2018

ACCEPTED:
November 12, 2018



jelu svijeta i o visokoj ili niskoj razini ekonomskih prihoda u istraživanoj zemlji; u ispitivanih je bolesnika u otprilike 35 % slučajeva vrijednost AT-a kontrolirana na 140/90 mmHg ili niže. To je velika propuštena prilika za prevenciju KV bolesti u milijuna ljudi diljem svijeta.⁴ Postizanje optimalne kontrole AT-a najvažniji je pojedinačni cilj u liječenju hipertenzije, a u većine ga je hipertoničara teško ili nemoguće postići jednim lijekom. Primjerice, u velikome kliničkom ispitivanju *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack* (ALLHAT), u manje od 30 % od nešto više od 42 000 ispitanika postignute su ciljne vrijednosti AT-a (manje od 140/90 mmHg) primjenom monoterapije.⁵ Smjernicama Europskoga kardiološkog društva/Europskog društva za hipertenziju (ESC/ESH) za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije iz 2018. godine određene su ciljne vrijednosti AT-a u hipertenzivnih bolesnika na temelju podataka iz nedavne velike metaanalize randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja (RCT; prema eng. *randomized controlled trials*), koje su pružile snažnu potporu agresivnijemu snižavanju vrijednosti AT-a (sistolički tlak < 130 mmHg) u svrhu smanjivanja rizika od velikih KV događaja. Smjernice preporučuju da bi pri uporabi antihipertenzivnih lijekova prvi cilj trebao biti sniziti vrijednosti AT-a na manje od 140/90 mmHg u svih bolesnika. Ako se liječenje dobro podnosi, ciljno smanjenje AT-a trebalo bi postaviti na $\leq 130/80$ mmHg u većine bolesnika. U osoba starijih od 65 godina sistolički bi tlak trebao biti između 130 i 140 mmHg, a dijastolički tlak 80 mmHg ili niže. Ciljnu vrijednosti sistoličkoga tlaka u liječenju ne bi trebalo postavljati na 120 mmHg i niže.

U kontekstu novopostavljenih pragova i nužnosti poboljšanja kontrole vrijednosti AT-a, smjernice su razvile algoritam za liječenje zasnovan na dokazima za učinkovitije i brže postizanje ciljnih vrijednosti AT-a. Među ključnim je preporukama započinjanje liječenja kombinacijom lijekova u većine hipertoničara, pri čemu se prednost daje fiksним kombinacijama (SPC; prema eng. *single-pill combinations*) jer one poboljšavaju pridržavanje liječenja, što ima odlučujuću ulogu u postizanju terapijskih ciljeva.⁴

Kombinacija dvaju lijekova – prva crta liječenja za većinu bolesnika

Trenutačni podatci upućuju na to da najmanje tri četvrtine hipertoničara treba kombinacijsku terapiju da bi ostvarilo ciljne vrijednosti AT-a.⁶ Primjenjujući novoizdane smjernice koje naglašavaju važnost snižavanja vrijednosti AT-a do 120 – 129 mmHg u većine bolesnika, ovaj bi udio mogao biti i veći. Nove smjernice stoga preporučuju kombinaciju dvaju lijekova kao prvu crtu liječenja u većine bolesnika. Zbog pozitivnih učinaka dokazanih u velikim RCT-ima, smjernice daju prednost primjeni kombinacije dvaju lijekova koja se sastoji od blokatora reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskog sustava (RAAS) i blokatora kalcijevih kanala (BKK) ili diuretika kao preporučenih klasa antihipertenziva (**slika 1**). Monoterapiju bi sada trebalo primjenjivati samo u bolesnika niskog rizika s hipertenzijom prvoga stupnja (sistolički tlak do 150 mmHg), u onih s visoko normalnim vrijednostima AT-a i dijagnosticiranim KV bolestima te u vrlo starih ili slabih bolesnika.⁴

Koji je najvažniji razlog za primjenu kombinacijske terapije u kliničkoj praksi? Arterijska je hipertenzija multifaktorska bolest, a kako mnogi patofiziološki čimbenici pridonose visokim vrijednostima AT-a, kombinacija antihipertenzivnih lijekova s različitim mehanizmima djelovanja nudi potpuniju blokadu

hipertenzion; of these, only approximately 35% are controlled to a BP of 140/90 mmHg or lower. This is a major missed opportunity for CV disease prevention in millions of people across the world.⁴ Achieving optimal BP control is the most important single concern in the management of hypertension, and in most hypertensive patients, it is difficult or impossible to control BP with a single medicine. For example, in the large Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT) trial, less than 30% of more than 42,000 participants achieved BP targets (below 140/90 mmHg) on monotherapy.⁵ Based on the evidence from recent large meta-analyses of randomized controlled trials (RCTs), which have provided strong support for more aggressive BP lowering (SBP below 130 mmHg) in terms of reducing the risk of major CV events, the 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension set target BP ranges in treated patients. The guidelines recommend that when BP lowering drugs are used, the first objective should be to lower BP below 140/90 mmHg in all patients. If the treatment is well-tolerated, treated BP should be targeted to 130/80 mmHg or lower in most patients. In patients older than 65 years SBP should be between 130 and 140 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) 80 mmHg or lower. Treated SBP should not be targeted to 120 mmHg or lower.

In the context of new BP thresholds and the necessity to improve BP control, the guidelines developed an evidence-based treatment algorithm for more effective and faster achievement of BP targets. Among key recommendations is initiation of therapy with a combination in a majority of hypertensive patients, and the preference of single-pill combinations (SPCs), as they improve adherence, which has a determinant role in achieving therapeutic goals.⁴

Two-drug combination – first-line treatment for the majority of patients

The current data suggest that at least three quarters of hypertensive patients require combination therapy to achieve BP targets.⁶ In light of new guidelines, emphasizing the importance of reducing BP to 120-129 mmHg in most patients, this proportion might be even bigger. From this viewpoint the new guidelines suggest a two-drug combination as the first-line treatment strategy in the majority of patients. Due to the benefits demonstrated in large event-based RCTs, the guidelines favor the use of a two-drug combination of a renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blocker and a calcium channel blocker (CCB) or diuretic as the preferred classes of antihypertensives (**Figure 1**). Monotherapy should now be considered only in low-risk patients with grade 1 hypertension (SBP up to 150 mmHg), patients with high-normal BP and established CV disease or in very old or frail patients.⁴

What is the most important rationale for using combination therapy in clinical practice? Hypertension is multifactorial and since many pathophysiologic factors contribute to high BP, a combination of agents with different mechanisms of action provides more complete blockade of pressor mechanisms with less activation of counter-regulatory mechanisms.⁵ By combining two agents with complementary mechanisms of action, an antihypertensive effect of two to five times greater than that obtained by monotherapy is possible.⁷ Combination therapy also improves tolerability by reducing dose-dependent adverse reactions (clinical or metabolic) of individual

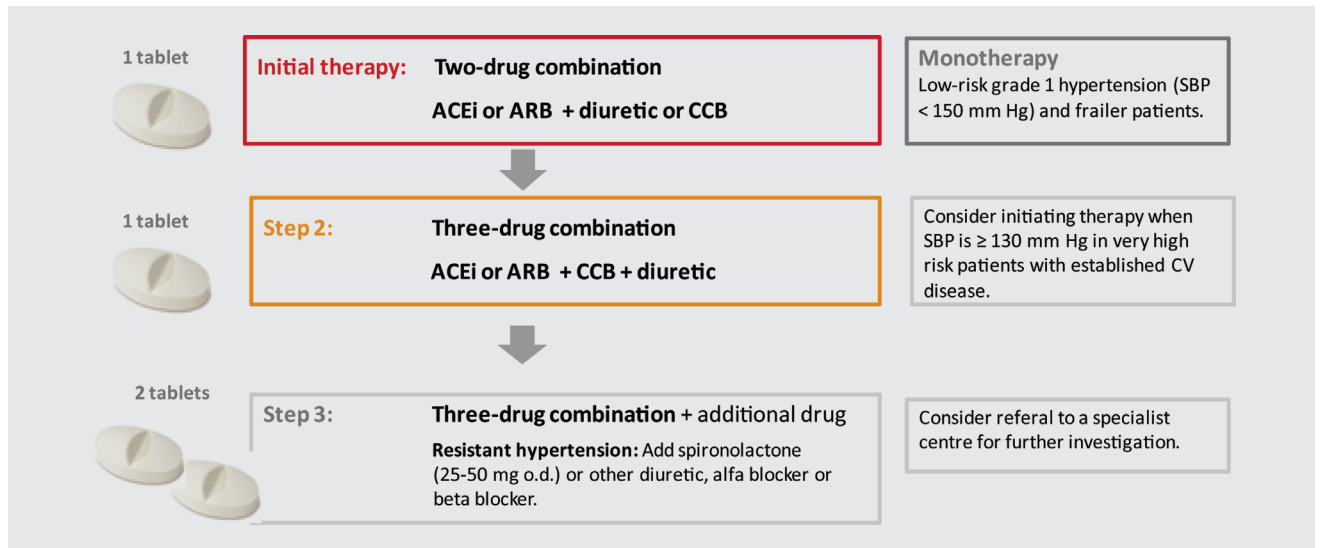


FIGURE 1. Core medication treatment strategy for uncomplicated hypertension according to 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.

ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CCB = calcium-channel blocker; HMOD = hypertension-mediated organ damage; o.d. = omni die (every day); PAD = peripheral artery disease.

i manju aktivaciju proturegulacijskih mehanizama.⁵ Kombiniranjem dvaju lijekova s komplementarnim mehanizmima djelovanja moguć je antihipertenzivni učinak koji je dva do pet puta veći nego onaj koji se može postići monoterapijom.⁷ Kombinacijska terapija također poboljšava podnošljivost time što smanjuje neželjene učinke (kliničke ili metaboličke) ovisne o dozi koje proizlaze iz pojedinačnih komponenata lijeka. Titracija porastom doze lijeka kako bi se izbjeglo uvođenje dodatnog antihipertenziva često uzrokuje neželjene učinke ovisne o dozi te posljedični prekid liječenja. Primjerena kombinacija lijekova također može poboljšati podnošljivost ako jedna komponenta može poništiti neželjene učinke koje izaziva drugi lijek.⁵ Nadalje, velika kohortna istraživanja pokazale su da početno liječenje kombinacijskom terapijom uzrokuje smanjenje prekida liječenja i manji rizik od KV događaja u usporedbi s početnom monoterapijom uz postupno povećanje doze.⁴ Povećanje doze kod monoterapije smanjuje koronarne događaje za 29 %, a cerebrovaskularne za 40 %, dok ih početna kombinacijska terapija smanjuje za 40 %, odnosno 54 %.⁷

Fiksne kombinacije radi boljeg pridržavanja liječenja ključ su uspješnosti antihipertenzivne terapije

Loše pridržavanje preporučenog liječenja pri kroničnim bolestima globalni je problem.⁸ Istraživanjem je utvrđeno da pri posjetu liječniku obiteljske medicine trećina bolesnika dobije preporuku za barem dva lijeka, a u 10 % bolesnika preporuča se četiri ili više lijekova.⁵ Loše pridržavanje liječenja osobito je zabrinjavajuće pri arterijskoj hipertenziji, kada otprilike polovica bolesnika kojima je propisan antihipertenziv prestane s uzimanjem tog lijeka unutar godine dana.⁸ Prikupljeni podaci pokazuju da je loše pridržavanje liječenja najveći razlog nedovoljne kontrole vrijednosti AT-a, a neupitno je da na pridržavanje liječenja izravno utječu broj tableta i složenost režima liječenja.^{4,5} Nedavno je istraživanje pokazalo da je udio

komponenti. Upward dose titration in an attempt to avoid the addition of a second agent often leads to increases in dose-dependent adverse reactions, resulting in discontinuation of therapy. Appropriate combination therapy can also improve tolerability if one component can neutralize the adverse reactions of the second agent.⁵ Furthermore, the studies from large hypertension cohorts in usual care have shown that initial combination treatment results in reduced treatment discontinuations and a lower risk of CV events than initial monotherapy followed by the traditional stepped-care approach.⁴ Increasing the dose of monotherapy reduces coronary events by 29% and cerebrovascular events by 40%, while the initial combination reduces them by 40% and 54%, respectively.⁷

Single-pill combinations for better adherence, the key to therapeutic success

Low adherence to treatments for chronic diseases is a global problem.⁸ A survey showed that one-third of patients receive at least two prescriptions and 10% of patients receive four or more prescriptions on a visit to a primary care physician.⁵ Low adherence is of particular concern in hypertension, with about half of the patients prescribed an antihypertensive drug stopping taking it within one year.⁸ The collected data demonstrate that low adherence is the major cause of poor BP control, unequivocally being directly affected by the number of pills and complexity of treatment regimen.^{4,5} A recent study showed that non-adherence was usually less than 10% with a single pill, rising to approximately 20% with two pills, approximately 40% with three pills, and very high rates of partial or complete non-adherence in patients receiving five or more pills.⁴ The essential need for simple-to-follow and pragmatic treatment regimens is also highlighted in the new guidelines. They suggest the use of SPCs whenever applicable because they simplify medication taking, significantly improve medication adherence and increase the rate of BP control, which is

bolesnika koji se ne pridržavaju liječenja najčešće <10 % pri primjeni 1 tablete, dok s 2 tablete raste na oko 20 %, na otprilike 40 % s 3 tablete te na vrlo visoki udio djelomičnog ili potpunog nedostatka pridržavanja liječenja u bolesnika koji primaju 5 ili više tableta.⁴ Nove smjernice također ističu iznimnu važnost jednostavnih i pragmatičnih režima liječenja kojih je lako pridržavati se. Preporučuje se primjena SPC-a kad god je to moguće zbog toga što pojednostavnjuju uzimanje lijeka, znatno poboljšavaju pridržavanje liječenju te učestalost kontrole vrijednosti AT-a, što je osnovni preduvjet za smanjenje rizika od KV događaja – krajnjeg cilja liječenja hipertenzije.^{4,8}

Krkinge fiksne kombinacije koje sadržavaju blokatore reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskog sustava – učinkovit, siguran i jednostavan izbor za svakog bolesnika s hipertenzijom

Prošlo je 30 godina otkako je Krka plasirala na tržište enalapril (Enap[®]), koji je dugo bio „zlatni standard“ u liječenju arterijske hipertenzije.⁹ Otad je Krka redovito uvodila nove i poboljšane lijekove u svoj portfolio blokatora RAAS-a. Danas je Krka jedan od vodećih proizvođača blokatora RAAS-a, s 21 SPC-om koji sadrže blokator RAAS-a (11 SPC-a s diuretikom, 8 SPC-a s BKK-om i 2 trostruka SPC-a s BKK-om i diuretikom), što omogućuje liječenje prilagođeno pojedincu za više od 11 milijuna hipertenzivnih bolesnika. U Hrvatskoj je dostupno 20 Krkinih blokatora RAAS-a, od koji je 12 SPC-ova.¹⁰

Krka je 2011. godine plasirala perindopril (Perineva[®]) i SPC koji sadržava metabolički neutralni diuretik indapamid (Co-Perineva[®]) na hrvatsko tržište, gdje ta molekula dotad nije bila u široko rasprostranjenom uporabi.¹¹ Hrvatski su liječnici prihvatili perindopril kao korak naprijed u liječenju hipertenzije jer lijek ima pozitivne učinke (postupan početak djelovanja i normalizacija AT-a tijekom sva 24 sata, blagotvorne pleiotropne učinke koje dovode do bolje zaštite organa, bolje ishoda te pozitivan sigurnosni profil) koji nisu registrirani nijednim drugim ACE inhibitorom.¹² Potencijal perindoprila je općeprihvaćen u kliničkom kontekstu, što ga danas čini jednim od najprimjenjivijih ACE inhibitora u Hrvatskoj. Sve je to u skladu s navikama propisivanja lijekova koje imaju liječnici u velikom dijelu Europe.¹⁰ Krkin se perindopril proizvodi u obliku erbuminske soli, koja se smatra dokazanim klasičnim perindoprilom. Sva velika klinička istraživanja (>55 000 ispitanika) s perindoprilom u kojima su ustanovljeni smrtnost i pobol kao krajnji ishod i čine osnovu za širu uporabu perindoprila u kliničkoj praksi, provedena su s perindopril erbuminom.¹³⁻¹⁸ Krka je 2012. godine plasirala na hrvatsko tržište SPC perindoprila i amlodipina (Dalneva[®]), jednu od najprimjenjivijih kombinacija u liječenju hipertenzije.^{10,19}

Krkinga kombinacija perindoprila, amlodipina i indapamida u jednoj tableti – jednostavan pristup liječenju bolesnika koji trebaju liječenje kombinacijom triju lijekova

Istraživanja pokazuju da kombinacijska terapija dvama lijekovima kontrolira vrijednosti AT-a u otprilike dvije trećine bolesnika. Za bolesnike u kojih vrijednosti AT-a nisu primjerenom kontrolirane kombinacijom dvaju lijekova, logični je korak unaprijeđenje liječenja na kombinaciju triju antihipertenziva. Takav pristup podržavaju i smjernice te navode blokator

the basic prerequisite for reducing the risk of CV events – the ultimate goal of hypertension treatment.^{4,8}

Krka's single-pill combinations containing renin-angiotensin-aldosterone system blocker – an effective, safe and simple choice for any hypertensive patient

It is 30 years since Krka introduced enalapril (Enap[®]), which had long been the gold standard in the treatment of hypertension.⁹ Since then, new and improved medicines have continuously been added to Krka's RAAS portfolio. Krka is today one of the leading global RAAS blocker producers with 21 SPCs containing a RAAS blocker (11 SPCs with a diuretic, eight SPCs with a CCB and two triple SPCs with a CCB and a diuretic), which enable individually-tailored treatment of more than 11 million hypertensive patients. In Croatia there are 20 Krka's RAAS products available, among which 12 are SPCs.¹⁰

In 2011 Krka introduced perindopril (Perineva[®]) and a SPC containing the metabolically neutral diuretic indapamide (Co-Perineva[®]) to Croatia, where this molecule had earlier not been widely used.¹¹ The Croatian professionals accepted perindopril as a step forward in the hypertension treatment, since perindopril exerts benefits (gradual onset of action and 24-hour BP normalization, advantageous pleiotropic properties translated into better organ protection and improved outcomes, as well as a favorable safety profile), which are not observed with any other ACE inhibitor.¹² The potential of perindopril has been widely recognized in the clinical settings, making it one of the preferred ACE inhibitors in Croatia today. This is in parallel with the prescription habits of physicians in a big part of Europe.¹⁰ Krka's perindopril is produced in the form of erbumine salt, considered as the proven classic perindopril. All major perindopril clinical studies with morbidity and mortality endpoints, which included more than 55,000 patients, and which were the basis for wide use of perindopril in clinical practice, were conducted with perindopril erbumine.¹³⁻¹⁸ In 2012 Krka introduced a SPC of perindopril and amlodipine (Dalneva[®]), one of the most favored combinations in the treatment of hypertension.^{10,19}

Krka's single-pill combination of perindopril, amlodipine and indapamide – a simple therapeutic approach for patients who need three-drug combination therapy

Studies suggest that two-drug combination therapy will control BP in approximately two-thirds of patients. For patients whose BP is not adequately controlled by two-drug combination therapy, the logical continuation is the upgrade of treatment to three-drug combination therapy. This approach is supported by the guidelines, suggesting a RAAS blocker, a CCB and a diuretic as the preferred components of three-drug combinations, ideally in a SPC.⁴

Already in 2013 Krka registered a triple SPC of perindopril, amlodipine and indapamide as the first company to offer such a combination in Europe.²⁰ In Croatia Krka's triple SPC of perindopril, amlodipine and indapamide (Co-Dalneva[®]) was introduced in 2018 and it possesses all the qualities of other Krka's perindopril products. Co-Dalneva is registered as the

RAAS-a, BKK i diuretik kao preporučene komponente u kombinaciji triju lijekova, idealno u jednoj tableti.⁴

Krka je već 2013. godine registrirala trojnu kombinaciju SPC perindoprila, amlodipina i indapamida kao prva tvrtka koja je ponudila takvu kombinaciju u Europi.²⁰ U Hrvatskoj je Krkina trojna kombinacija SPC perindoprila, amlodipina i indapamida (Co-Dalneva[®]) plasirana 2018. godine te sadržava sve kvalitete ostalih proizvoda s perindoprilom. Co-Dalneva je registrirana kao novi SPC odobrenih aktivnih supstancija.²¹⁻²³ Trostruki SPC jednostavno je rješenje za najzahtjevnije slučajeve hipertenzije.⁴

Nedavno je objavljeno otvoreno prospektivno istraživanje u kojemu je primijenjena Co-Dalneva[®]. Istraživanje je uključivalo 44 hipertoničara s visokim i vrlo visokim rizikom od KV događaja koji nisu postigli ciljnu vrijednost AT-a s prethodnom kombiniranom terapijom (dvije pojedinačne tablete/jedna SPC ili tri pojedinačne tablete). Mjerali su se vrijednosti AT-a, pridržavanje liječenja, biokemijski parametri, razina upalnih biljega (CRP, IL-6, IL-10) i disfunkcije endotela (sVCAM-1, VEGF) u svih bolesnika na početku istraživanja i nakon šest mjeseci liječenja. Mjesec dana nakon uvođenja trojne kombinacije SPC perindoprila, amlodipina i indapamida, 47,7 % bolesnika postiglo je ciljne vrijednosti AT-a, što je poraslo na 93 % nakon 3 mjeseca liječenja. Do kraja istraživanja svi su bolesnici postigli ciljne razine AT-a (slika 2). Pulsni AT, koji pokazuje elastičnost arterija, bio je znatno snižen tijekom liječenja (za 30,3 mmHg). Liječenje je bilo povezano sa znatno poboljšanom razinom pridržavanja liječenja – učestalost bolesnika koji se nije pridržavao liječenja snizio se s 86,4% na početku, no samo 4,5% na kraju istraživanja. Nije bilo značajnih promjena u biokemijskim parametrima i upalnim biljezima. Koncentracija sVCAM-1 bila je znatno snižena (od 1063,5 ± 442,4 na 898,67±433,5 ng/mL). Istraživanje je dokazalo učinkovito sniženje vrijednosti AT-a na ciljne vrijednosti i smanjenje pulsnog AT-a, povećanje stope pridržavanja, dobru podnošljivost, metaboličku neutralnost te poboljšanu funkciju vaskularnog endotela.²⁴

Zaključak

Arterijska je hipertenzija najčešći rizični čimbenik za KV smrtnost i invalidnost i u razvijenim i u zemljama u razvoju,

new SPC of the approved active substances.²¹⁻²³ Triple SPC is a simple solution for the most demanding hypertension cases.⁴

Recently, an open-label prospective study with Co-Dalneva[®] was published. The study included 44 patients with arterial hypertension and at high and very high risk of CV events who did not achieve their BP targets with the previous combined therapy (double free/single-pill or triple free combination). BP levels, the level of adherence to treatment, biochemical parameters, levels of inflammation markers (CRP, IL-6, IL-10) and endothelial dysfunction (sVCAM-1, VEGF) were assessed in all patients at baseline and after six months of therapy. A month after initiating the triple SPC of perindopril, amlodipine and indapamide, 47.7% of the patients achieved their target BP levels, rising to 93% of the patients after 3 months of therapy. By the end of the study all the patients had target BP levels (Figure 2). Pulse BP, which reflects arterial elasticity, was reduced significantly during therapy (by 30.3 mmHg). The treatment was associated with substantially improved level of adherence – the percentage of non-adherent patients decreased from 86.4% at baseline to only 4.5% at the end of the treatment. No significant changes of biochemical parameters and markers of inflammation were observed. The levels of sVCAM-1 significantly decreased (from 1063.5±442.4 to 898.67±433.5 ng/mL). The study demonstrated effective lowering of BP to target levels and reduction of pulse BP, increase in adherence level, good tolerability and metabolic neutrality as well as improved vascular endothelial function.²⁴

Conclusion

Hypertension is the most common risk factor for CV death and disability in both developed and developing countries and control of BP significantly reduces these risks.⁵ Despite the efforts to improve BP control, still less than 40% of treated patients achieve the recommended BP targets. Among the main reasons for low BP control rates are the high number of undiagnosed hypertensive patients, suboptimal treatment regimens (monotherapy can effectively reduce BP in a minority of patients) and non-adherence as the most frequent cause of failure to achieve BP goals in treated patients. The latest guidelines

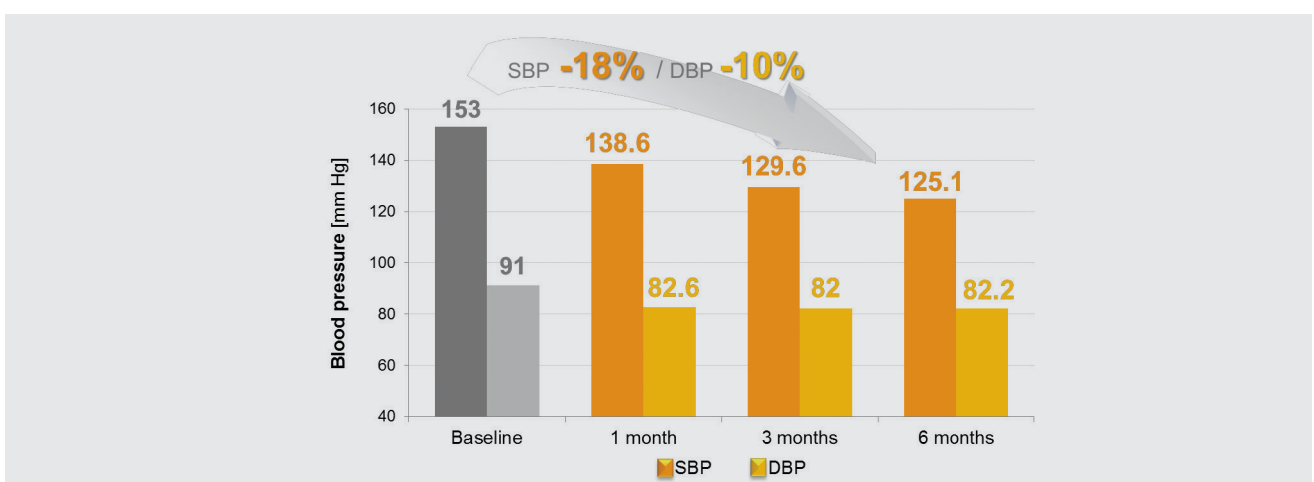


FIGURE 2. Significant reduction of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) after the first month of treatment with Krka's SPC of perindopril, amlodipine and indapamide, and target blood pressure levels with a mean SBP of 125.1 mmHg and a mean DBP of 82.2 mmHg after 6 months.

a kontrola vrijednosti AT-a znatno smanjuje te rizike.⁵ Usprkos naporima da se poboljša kontrola AT-a, još uvijek manje od 40 % liječenih hipertoničara postiže preporučene ciljne vrijednosti AT-a. Među glavnim razlozima za lošu učestalost kontrole AT-a visok su broj nedijagnosticiranih hipertoničara, neoptimalni režimi liječenja (monoterapija može učinkovito smanjiti AT samo u manjine bolesnika) te nedostatak pridržavanja liječenju kao najčešći razlog neuspjeha. Najnovije Smjernice nude rješenja za učinkovitije i brže postizanje ciljnih vrijednosti AT-a kako bi se poboljšalo globalno stanje s KV bolestima kao vodećim uzrokom smrtnosti.⁴ S pomoću svojega složenog perindoprijskog portfolija u brojnim kombinacijama i različitim snagama, Krka omogućuje visokokvalitetno liječenje arterijske hipertenzije sukladno preporukama iz najnovijih Smjernica.^{4,10}

offered solutions for more effective and faster achievement of BP targets to improve the global picture of CV diseases as a dominant cause of death.⁴ Krka with its complex perindopril portfolio in numerous combinations and strengths enables a high-quality hypertension treatment according to the latest guideline recommendations.^{4,10}

LITERATURE

- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):441-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
- Krumholz HM, reviewing Forouzanfar MH et al. *JAMA* 2017. The worldwide burden of hypertension; 2017 [cited 2018 Oct 09]. Available from: <https://www.jwatch.org/na43235/2017/03/23/worldwide-burden-hypertension>
- Poulter N. Multiple combination therapy in hypertension, 2014.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Pimenta E, Oparil S. Fixed combinations in the management of hypertension: patient perspectives and rationale for development and utility of the olmesartan-amlodipine combination. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):653-664. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S2586>
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL, Materson BJ, Black HR, et al. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2010 Mar-Apr;4(2):90-8. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2010.03.001>
- Guerrero-García C, Rubio-Guerra AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context*. 2018 Jun 6;7:212531. <https://doi.org/10.7573/dic.212531>
- Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current situation of medication adherence in hypertension. *Front Pharmacol*. 2017 Mar 18;100. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00100>
- Enap (enalapril, 10 mg) Marketing Authorisation No: 231/1, 1988, Enap (enalapril, 20 mg) Marketing Authorisation No. 233/1, 1988, Yugoslavia.
- CEGEDIM, ePharma Market, INTELLIX, IQVIA, MEDICUBE, PHARMAZOOM, PHARMSTANDART 1-6 2018.
- Perineva (perindopril), 2mg, Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: HR-H-370834919, Perineva (perindopril), 4mg: HR-H-841697345, Perineva (perindopril), 8mg: HR-H-181147871, Co-Perineva (perindopril/indapamid), 2mg/0,625 mg: HR-H-718684996, Co-Perineva (perindopril/indapamid), 4mg/1,25mg): HR-H-678166951, Co-Perineva (perindopril/indapamid), 8mg/2,5mg: HR-H-982356038, Hrvatska
- DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, O'Keefe JH. Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. *Postgrad Med*. 2013 Jul;125(4):154-68. <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.07.2687>
- 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 Sep 6;362(9386):782-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14286-9)
- 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 Sep 29;358(9287):1033-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06178-5)
- PREAMI: Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction: study rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2000;14(6):671-9. <https://doi.org/10.1023/A:1007879201470>
- Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, 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):829-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8)
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, 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 Sep 10;366(9489):895-906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2338-45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250>
- Dalneva (perindopril/amlodipin, 4mg/5mg) Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: HR-H-963289860, Dalneva (perindopril/amlodipin, 4mg/10mg): HR-H-224301348, Dalneva (perindopril/amlodipin, 8mg/5mg): HR-H-937284186, Dalneva (perindopril/amlodipin, 8mg/10mg) Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: HR-H-649255626, Hrvatska
- Co-Dalnessa (perindopril/indapamide/amlodipine, 2/0.625/5 mg) Marketing Authorisation No: OGYI-T-22577/01-09, Co-Dalnessa (perindopril/indapamide/amlodipine, 4/1.25/5 mg) Marketing Authorisation No: OGYI-T-22577/10-18, Co-Dalnessa (perindopril/indapamide/amlodipine, 4/1.25/10 mg) Marketing Authorisation No: OGYI-T-22577/19-27, Co-Dalnessa (perindopril/indapamide/amlodipine, 8/2.5/5 mg) Marketing Authorisation No: OGYI-T-22577/28-36, Co-Dalnessa (perindopril/indapamide/amlodipine, 8/2.5/10 mg) Marketing Authorisation No: OGYI-T-22577/37-45, Hungary.
- Summary of product main characteristics for Co-Dalneva.
- HALMED. Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku. Available from: http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijekovi_docs/Javno-izvjesce-o-ocjeni-Co-Dalneva-2068.pdf (October 10, 2018).
- HZZO. Osnovna lista lijekova HZZO-a (NN 14/2018).
- Chukayeva II, Spirayakina YaG, Glibko KV, Orlov DA, Bayramova AS, Logunova IYu. Achieving the main treatment goals in triple fixed-dose combination therapy with amlodipine, indapamide and perindopril (Co-Dalneva) in patients with arterial hypertension. *Системные гипертензии* 2017;14(2):36-40. https://doi.org/10.26442/2075-082X_14.2.36-40