

*Doprinos Krkinih ACE inhibitora
u liječenju arterijske hipertenzije:
25 godina iskustva*

Krka

u medicini
i farmaciji

Uvod

U svojoj povijesti dugoj 60 godina, Krka se iz malog farmaceutskog laboratorija razvila u jednu od vodećih generičkih farmaceutskih tvrtki u svijetu. Krkini inovativni generički lijekovi, odnosno generički lijekovi s dodanom vrijednosti, razvijaju se temeljem tvrtkinih vlastitih znanja i umijeća (know-how). Time se osigurava da se Krkini proizvodi istaknu ključnim prednostima pred konkurentnim proizvodima, što je rezultat razvoja novih tehnologija koje se primjenjuju u proizvodnji djelatnih sastojaka i farmaceutskih oblika. U Krki razvijamo nove farmaceutske oblike (raspadljive tablete za usta, tablete s produljenim oslobađanjem, kapsule s peletama itd.), koji olakšavaju primjenu lijekova i omogućuju nove načine njihove upotrebe. Prilikom planiranja svog asortimana proizvoda, pažljivo pratimo najčešće bolesti modernoga svijeta. Omogućujemo liječnicima i bolesnicima odabir između širokog spektra pakiranja, koncentracija i fiksnih kombinacija doza. Terapijska ekvivalentnost Krkinih proizvoda s proizvodom originatora dokazana je u in vivo ispitivanjima bioekvivalentnosti.

U Krki provodimo međunarodna interventna klinička ispitivanja (INTER-ARS, HEMERA, PAN-STAR, ESOLAS, ROSU-PATH, VICTORY), kojima pružamo odgovore na razna pitanja. U neinterventnim kliničkim ispitivanjima pratimo bolesnike u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U ovim ispitivanjima, odabir bolesnika, metode liječenja, odabir lijeka i njegova režima propisivanja, dizajn ispitivanja i praćenje bolesnika ne razlikuju se ni na koji način od utvrđenog liječenja. Rezultati ispitivanja koja su obuhvatila više od 250 000 bolesnika u 27 zemalja pokazuju da su Krkini lijekovi djelotvorni i sigurni u različitim grupama bolesnika. Rezultati ispitivanja dokumentiraju se, analiziraju i objavljuju u međunarodnim medicinskim časopisima i već desetljećima pridonose povjerenju koje stručna javnost i bolesnici imaju u Krkine lijekove. Sastavili smo zbirku znanstvenih radova pod naslovom „Krka u medicini i farmaciji“, u kojoj predstavljamo bogato iskustvo koje smo stekli u kliničkim ispitivanjima Krkinih lijekova. Ispred vas je jedan odabrani članak iz ove publikacije. Nadamo se da će vam poslužiti kao još jedan dodatak u mozaiku Krkinih dodanih vrijednosti.

Breda Barbič-Žagar
medicinska direktorica i 
glavna urednica izdanja „Krka u medicini i farmaciji“

Doprinos Krkinih ACE inhibitora u liječenju arterijske hipertenzije: 25 godina iskustva

Veronika Hribar,
Darja Milovanović Jarh

Ključne riječi

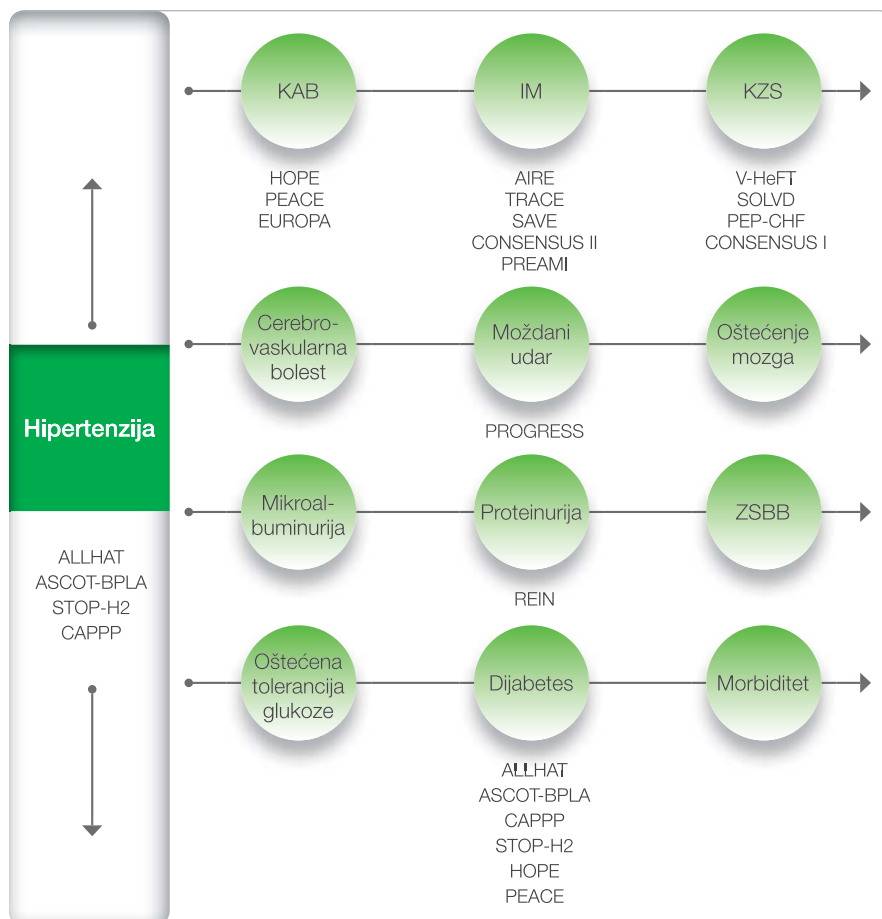
Hipertenzija, medicina temeljena na dokazima, ACE inhibitori, enalapril, ramipril, perindopril

Sažetak

Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) prvi su put uvedeni u kliničku praksu za liječenje hipertenzije prije više od četvrt stoljeća. Danas su ne samo prepoznati zbog najšireg djelovanja među svim lijekovima u kardiovaskularnoj medicini, već ih također podupiru vrlo čvrsti podaci glede njihovih profila sigurnosti i podnošljivosti. Klinička ispitivanja s Krkinim enalaprilom, ramiprilom i perindoprilom te njihovim kombinacijama potvrdila su njihovu visoku djelotvornost i dobru podnošljivost u liječenju hipertenzije u stvarnoj kliničkoj praksi. Uz nalaze ispitivanja opisane u ovom članku, željeli bismo predstaviti doprinos Krkinih ACE inhibitora u liječenju hipertenzije tijekom više od 25 godina. Također je važno da rezultati Krkinih kliničkih ispitivanja podupiru potrebu za optimizacijom liječenja hipertenzije.

Uvod

Širom svijeta, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) postali su dominantna terapija za hipertenziju, infarkt miokarda (IM) i kongestivno zatajenje srca.¹ ACE inhibitori prvi su put uvedeni u kliničku praksu za liječenje hipertenzije prije više od četvrt stoljeća. Otad, uz sve veće razumijevanje osnovne patobiologije kardiovaskularne bolesti (KVB), razvijene su i nove primjene ACE inhibitora. Doista, svojim djelovanjem na sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) i njihova lokalna djelovanja, ACE inhibitori znatno su poboljšali prognozu za bolesnike u cijelom kardiovaskularnom kontinuumu, uključujući hipertenziju, stabilnu koronarnu arterijsku bolest (KAB), IM i zatajenje srca. Također su primjenjivani za prevenciju moždanog udara i dijabetesa i za odgađanje ili smanjenje disfunkcije bubrega. Snaga dostupnih kliničkih podataka jest takva da smjernice udruženja stručnjaka za liječenje sada preporučuju primjenu ACE inhibitora u liječenju hipertenzije, koronarne i aterosklerotske vaskularne bolesti, IM i zatajenja srca. Novi ACE inhibitori s farmakološkim profilima koji se razlikuju od onih starijih lijekova pridonijeli su jednostavnosti primjene i relativnoj sigurnosti tih lijekova i kod smanjenja simptoma i za poboljšanje ishoda. Iako i drugi lijekovi koji moduliraju RAAS mogu osigurati neke preklapajuće farmakološke učinke i važne kliničke koristi, ACE inhibitori ostaju jedinstveni u rasponu svojih dokazanih koristi, čime opravdavaju svoju središnju ulogu u liječenju bolesti kardiovaskularnog sustava.² Trenutačno ACE inhibitori nisu samo prepoznati zbog svog najšireg djelovanja među svim lijekovima u kardiovaskularnoj medicini, već ih također podupiru vrlo čvrsti podaci glede njihovih profila sigurnosti i podnošljivosti.³



AIRE, ispitivanje djelotvornosti ramiprila kod akutnog infarkta; ALLHAT, ispitivanje antihipertenzivnog liječenja i liječenja koje snižava lipide zbog prevencije srčanog udara; ASCOT-BPLA, anglo-skandinavsko ispitivanje kardijalnih ishoda – dio o snižavanju krvnog tlaka; KAB, koronarna arterijska bolest; CAPP, preventivski projekt s kaptoprilom; KZS, kongestivno zatajenje srca; CONSENSUS, kooperativno ispitivanje o preživljavanju s enalaprilom u sjevernoj Skandinaviji; EUROPA, europsko ispitivanje smanjenja kardijalnih događaja uz perindopril među bolesnicima sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću; ZSBB, posljednji stadij bolesti srčanih ishoda; IM, infarkt miokarda; PEACE, prevencija događaja s ACE inhibitorima; PEP-CHF, perindopril u starijih osoba s kroničnim zatajenjem srca; PREAMI, perindopril i remodeliranje u starijih osoba s akutnim infarktom miokarda; PROGRESS, zaštita perindoprilom od ponovnog moždanog udara; REIN, djelotvornost ramiprila kod nefropatije; SAVE, ispitivanje preživljavanja i ventrikularnog povećanja; SOLVD, ispitivanja disfunkcije lijevog ventrikula; STOP-H2, švedsko ispitivanje u starijih bolesnika s hipertenzijom; TRACE, ispitivanje kardijalne analize s trandolaprilom; V-HeFT, ispitivanje vazodilatatora – zatajenja srca.

Slika 1. Velika ispitivanja ACE inhibitora u kontinuumu KVB-a²

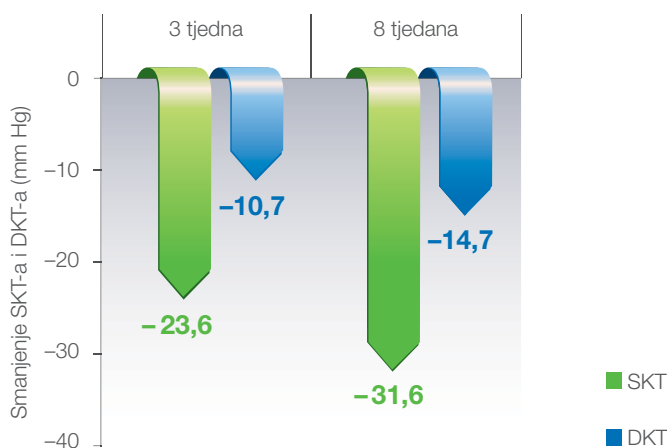
Krka ima više od 25 godina iskustva u proizvodnji visokokvalitetnih ACE inhibitora i postala je jedan od vodećih proizvođača ACE inhibitora u Europi.^{4,5} Danas gotovo jedan od deset bolesnika u Europi koji se liječe zbog hipertenzije uzima Krkine lijekove.⁴ Krka provodi vlastita klinička ispitivanja, kao i postautorizacijska ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti, kako bi nadzirala djelotvornost i sigurnost svojih proizvoda unutar opsega doktrine, omogućila liječnicima da steknu vlastito iskustvo s njima te dokazala njihovu učinkovitost i sigurnost u kliničkoj praksi. Dosada su klinička ispitivanja koja su uključivala više od 30.000 bolesnika potvrdila djelotvornost i sigurnost Krkinih ACE inhibitora.⁶ U ovom preglednom članku predstavljamo ključne rezultate i zaključke glavnih ispitivanja provedenih s trima Krkinim ACE inhibitorima: enalaprilom, ramiprilom i perindoprilom.

Više od 25 godina kliničkog iskustva s Krkinim enalaprilom

Krkin prvi lijek s djelovanjem na RAAS bio je enalapril, koji je na tržište uveden 1988. g. U više od 25 godina kliničke primjene, Krkin enalapril^A stalno se dokazivao djelotvornim i sigurnim kao monoterapija i u fiksnim kombinacijama doza s hidroklorotiazidom (HCTZ) u svakodnevnoj kliničkoj praksi, kao i u mnogim kliničkim ispitivanjima s više od 20.000 bolesnika iz više od 25 zemalja.⁶ U 14 prospektivnih kliničkih ispitivanja bilo je uključeno gotovo 3.000 bolesnika s hipertenzijom. Krvni tlak najjače se snižavao tijekom prvog tjedna liječenja. Slijedilo je postupno i kontinuirano snižavanje krvnog tlaka tijekom ostatka liječenja. U bolesnika u kojih krvni tlak nije zadovoljavajuće snižen nakon 2 tjedna liječenja Krkinim enalaprilom od 10 mg, kombinirana terapija HCTZ-om rezultirala je znatnim snižavanjem krvnog tlaka. Krkin enalapril općenito se dobro podnosio, s profilom sigurnosti koji je bio u skladu s onim zabilježenim u drugim ispitivanjima.¹⁵ Značajnije nuspojave uz Krkin enalapril primjećene su samo kod malog postotka bolesnika (kašalj kod 4 do 10% i kožni osip kod < 1%). Stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je od 1,7% do 3,6%.⁷

^A U Hrvatskoj se proizvod na tržište stavlja pod zaštićenim nazivom Enap.

Jedno od najvećih ispitivanja s Krkinim fiksnim kombinacijama enalapрила bilo je ispitivanje GARANT, u koje je bilo uključeno 3288 bolesnika. Liječenje je započelo s 20 mg enalapрила i 12,5 mg HCTZ-a. Nakon 3 tjedna, ta je terapija promijenjena na 10 mg enalapрила i 25 mg HCTZ-a kod svih bolesnika koji nisu reagirali na terapiju. U bolesnika čiji se krvni tlak znatno smanjio, terapija je promijenjena na 10 mg enalapрила i 12,5 mg HCTZ-a. Nakon 8 tjedana liječenja, sistolički krvni tlak (SKT) snizio se za $31,6 \pm 0,3$ mm Hg, a dijastolički krvni tlak (DKT) za $14,7 \pm 0,2$ mm Hg ($p < 0,0001$) (slika 2).⁸



Slika 2. Smanjenje SKT-a i DKT-a uz fiksne kombinacije Krkina enalapрила u ispitivanju GARANT

Podnošljivost fiksnih kombinacija doza Krkina enalapрила bila je jako dobra. Štoviše, terapija tim lijekovima dokazala se metabolički neutralnom, uz pozitivne učinke na razine glukoze, kolesterola, kreatinina i kalija.⁸

Još jedno ispitivanje s fiksnim kombinacijama doza Krkina enalapрила, koje je uključivalo 200 visokorizičnih bolesnika s hipertenzijom, bilo je ispitivanje DOGMA. Fiksna kombinacija doza s 20 mg enalapрила i 12,5 mg HCTZ-a pokazala je bolju djelotvornost i sigurnost i dala manje metaboličkih nuspojava, ne samo kod niskorizičnih bolesnika, već i kod onih s višim rizikom (bolesnici s metaboličkim sindromom i dijabetičari) u usporedbi s kombinacijom različitih antihipertenzivnih lijekova.⁹ Krkin enalapril podupiru jaki klinički dokazi iz vlastitih kliničkih ispitivanja. Istovremeno, njegova prava vrijednost leži u više od 25 godina kliničke primjene i u desetljećima osobnog iskustva liječnika i bolesnika s tim lijekom širom svijeta.

Opširna zbirka dokaza za Krkin ramipril u različitim populacijama bolesnika

Krkin ramipril^B prvi je put uveden prije deset godina u Sloveniji. Danas se primjenjuje u liječenju bolesnika u više od 35 europskih i azijskih zemalja.¹⁰ Krkin ramipril jedinstven je među generičkim ramiprilima, jer je klinički ispitan u 15 ispitivanja provedenih u osam zemalja na približno 9.000 bolesnika.⁶

Poznata je velika baza dokaza koja podupire primjenu ramiprila kao učinkovitog i dobro podnošljivog ACE inhibitora za liječenje hipertenzije i konkomitantnih bolesti. Takva baza dokaza također je utvrđena i za Krkin ramipril. Ta su ispitivanja dala važne rezultate i opširnu bazu podataka koja nije dostupna ni za jedan drugi generički ramipril. Većina opisanih ispitivanja dizajnirana je da bi potvrdila i nadopunila nalaze o djelotvornosti i sigurnosti Krkina ramiprila u rutinskoj kliničkoj praksi u različitim skupinama bolesnika.¹¹⁻²⁰

Bolesnici s blagom do umjerenom hipertenzijom

Djelotvornost i sigurnost Krkina ramiprila u bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom u stvarnim životnim uvjetima praćene su u dvama postautorizacijskim ispitivanjima djelotvornosti i

^B U Hrvatskoj se proizvod na tržište stavlja pod zaštićenim nazivom Ampril.

sigurnosti. Prvo je uključivalo 2.798 bolesnika. Ispitivana populacija sastojala se od novootkrivenih i prethodno neliječenih bolesnika i hipertenzivnih bolesnika neuspješno liječenih prethodnom terapijom. Na početku ispitivanja srednji SKT bio je $164 \pm 16,1$, a srednji DKT $96,1 \pm 10,1$ mm Hg. Nakon 3 mjeseca liječenja Krkinim ramiprilom, SKT se snizio na srednju razinu od $137,7 \pm 11$, a DKT na srednju razinu od $83,3 \pm 7,3$ mm Hg. Srednja vrijednost snižavanja SKT-a bila je 16%, a DKT-a 13%.¹¹

Ciljana vrijednost krvnog tlaka ili snižavanje SKT-a za barem 10 mm Hg i DKT-a za barem 5 mm Hg postignute su kod 95% bolesnika. Bolesnici su jako dobro podnosili liječenje Krkinim ramiprilom. Blage nuspojave zabilježene su kod 3,5% bolesnika. Većina nuspojava bila je prolazna.¹¹

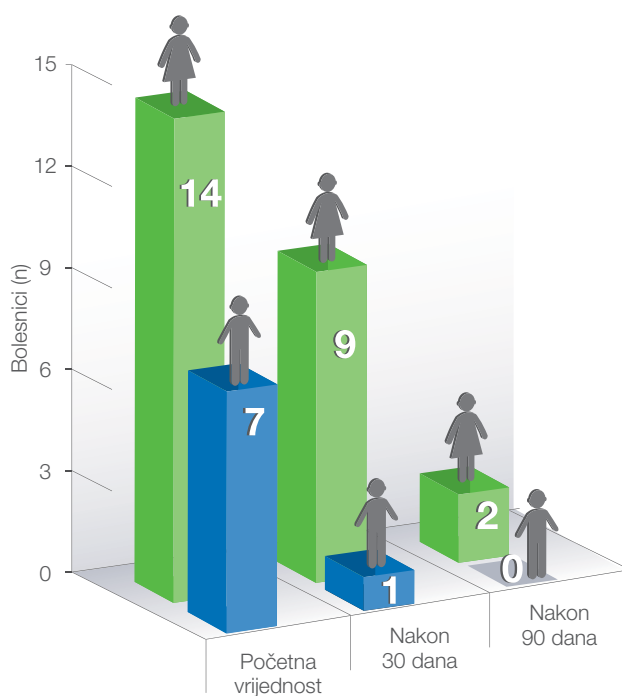
Djelotvornost i sigurnost Krkina ramiprila i njegovih fiksnih kombinacija s HCTZ-om također su potvrđene u ispitivanju na 943 bolesnika s hipertenzijom. Tri mjeseca liječenja Krkinim ramiprilom ili njegovim fiksnim kombinacijama s HCTZ-om rezultirala su smanjenjem i SKT-a i DKT-a za 15%, odnosno 13%. U ovom ispitivanju, više od 87% bolesnika doseglo je ciljani krvni tlak bez ikakvih nuspojava. Krkin ramipril dobro se podnosio, i imao je sigurnosni profil koji je bio u skladu s profilom iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja.¹²

Bolesnici s hipertenzijom nakon IM-a

Glavni cilj ispitivanja KALYPSO, koje je uključivalo 60 bolesnika s hipertenzijom nakon doživljenog infarkta miokarda, bio je ispitati utjecaj rane primjene Krkina ramiprila na učestalost kardijalnih i cerebrovaskularnih komplikacija kod osoba koje su preživjele IM. Nakon 3 mjeseca terapije Krkinim ramiprilom, znatno su smanjeni SKT i DKT za 13%, odnosno 9%, te je znatno smanjen i KAB. Osim toga, razina C-reaktivnog proteina smanjena je za 87,6%, razina ukupnog kolesterola za 8,1% i LDL kolesterola za 7,8%, dok su se razine HDL kolesterola povećale za 8,4%.¹³ Povoljni učinci liječenja Krkinim ramiprilom bili su čak znatniji u produženom razdoblju od 12 mjeseci (ispitivanje KALYPSO II).¹⁴

Bolesnici s hipertenzijom i ishemijskom bolesti srca

Nefroprotektivni učinak Krkina ramiprila u bolesnika s hipertenzijom i KVB-om analiziran je u ispitivanju koje je trajalo 90 dana. Doza na kraju ispitivanja koja je dala najbolje rezultate bila je doza od 10 mg Krkina ramiprila. Nakon 3 mjeseca liječenja 86% bolesnika postiglo je ciljnu razinu krvnog tlaka.



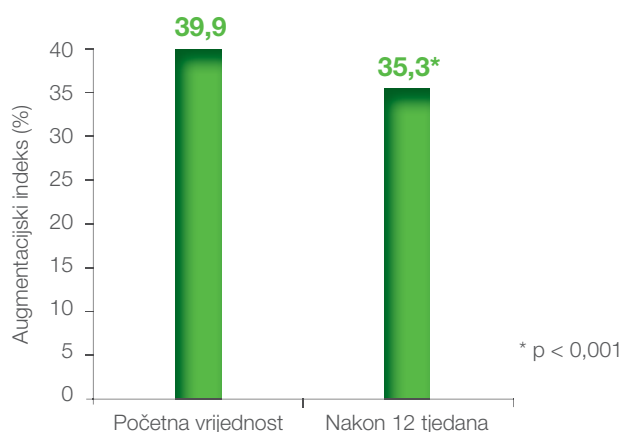
Slika 3. Broj bolesnika s proteinurijom nakon dodavanja Krkina ramiprila osnovnoj terapiji¹⁵

Dodavanje Krkina ramiprila osnovnoj terapiji pomoglo je poboljšati funkciju bubrega – smanjile su se razine proteinurije i mikroalbuminurije (slika 3). Na kraju liječenja, 74% bolesnika osjećalo se dobro ili odlično. Krkin ramipril dokazao se sigurnim i djelotvornim antihipertenzivnim lijekom za bolesnike s ishemijskom bolesti srca i oštećenom funkcijom bubrega, jer je učinkovito smanjio proteinuriju.¹⁵

U cilju dokazivanja da eliminacija simptoma KAB-a nije dovoljna, 30 hipertenzivnih bolesnika s KAB-om uključeno je u jedno drugo ispitivanje Krkina ramiprila. To je ispitivanje pokazalo da dodavanje Krkina ramiprila standardnoj terapiji u bolesnika s hipertenzijom i KAB-om dovodi do dodatnih povoljnih učinaka, kao što su: potencijacija antiishemijskih učinaka (poboljšana tolerancija tjelovježbe za 34,7%, smanjenje epizoda angine pectoris za 40,5% i potrebe za nitratima za 50,9%), poboljšanje endotelne funkcije, smanjenje ventrikularnih ektopičnih otkucaja (kod 83% bolesnika) i supraventrikularnih aritmija.¹⁶

Bolesnici s dijabetesom melitusom ili metaboličkim sindromom

Hemodinamički i metabolički poremećaji mogu uzrokovati oštećenje endotela krvnih žila. Zato je ispitivan utjecaj Krkina ramiprila na poboljšanje parametara elastičnosti arterijske stijenke smanjenjem arterijskog tlaka u bolesnika s dijabetesom melitusom tipa 2. Srednja vrijednost krvnog tlaka na početku ispitivanja bila je 148/85 mm Hg. Krkin ramipril učinkovito je smanjio krvni tlak na ciljne razine (SKT na 129,7 mm Hg i DKT na 74,9 mm Hg ($p < 0,0001$)) te je imao dodatan pozitivan učinak na endotelnu funkciju (slika 4). Osim visoke djelotvornosti Krkina ramiprila, ispitivanje je pokazalo njegovu vrlo dobru podnošljivost, jer je zabilježena niža incidencija nuspojava.¹⁷

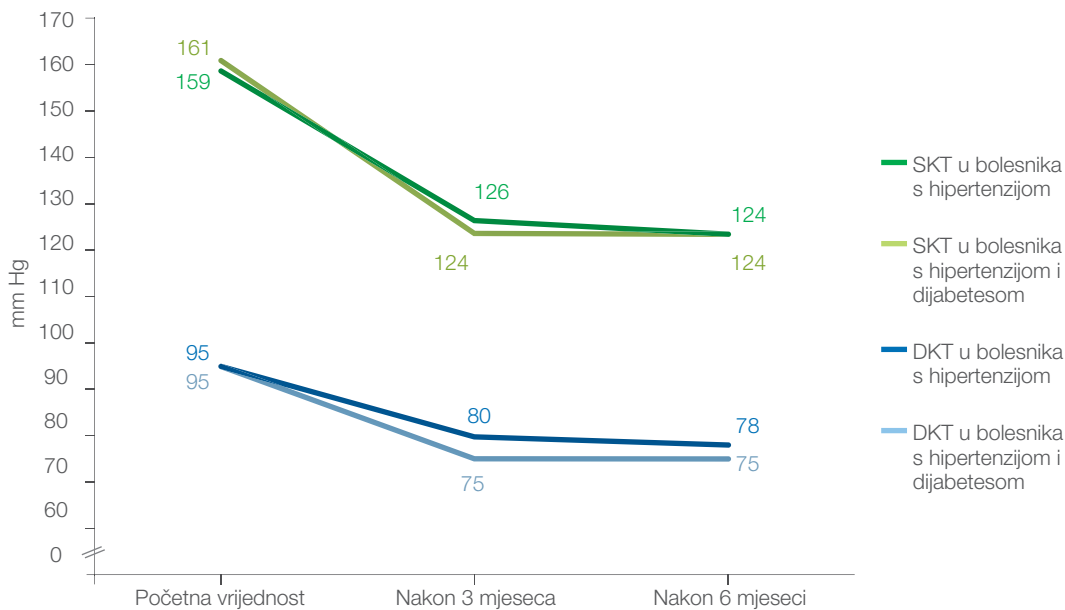


Slika 4. Poboljšanje elastičnosti krvnih žila (niži augmentacijski indeks znači poboljšanu elastičnost žila i endotelnu funkciju) tijekom liječenja Krkinim ramiprilom¹⁷

Rezultati ispitivanja koje je istraživalo učinke kombinacije Krkina ramiprila i Krkina amlodipina^c pokazali su da ta kombinacija ima snažan antihipertenzivni učinak i kod bolesnika s hipertenzijom i hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom (slika 5). Osim toga, kombinacija je poboljšala dinamiku funkcija endotela i bubrega i smanjila simpatičko-adrenalnu aktivnost. Rezultati su upućivali na smanjenje debljine intime medije u karotidnim arterijama u objema skupinama bolesnika.¹⁸

Utjecaj kombinirane terapije Krkinim ramiprilom i Krkinim amlodipinom na vazodilacijsku funkciju endotela, metabolički profil i hipertenziju također je ispitivan kod žena s hipertenzijom i metaboličkim sindromom u razdoblju nakon menopauze. Krkin ramipril u kombinaciji s Krkinim amlodipinom učinkovito je smanjio krvni tlak (prosječno smanjenje SKT-a za 25,8% i DKT-a za 20,9%) i bio je povezan s pozitivnim metaboličkim (smanjen ukupan kolesterol za 8,2%, LDL kolesterol za 8,6% i trigliceridi za 8,3%) i vazoprotektivnim (obnova vazodilacijske endotelne funkcije i povećanje proizvodnje NO metabolita za 29,5%) učincima u bolesnika s metaboličkim sindromom.¹⁹

^c U Hrvatskoj se proizvod na tržište stavlja pod zaštićenim nazivom Tenox.



Slika 5. Smanjenje srednje vrijednosti SKT-a i DKT-a kod različitih tipova bolesnika liječenih kombinacijom Krkina ramiprila i Krkina amlodipina¹⁸

Visokorizični bolesnici

Ispitivanje RIMS analiziralo je učinke Krkina ramiprila u liječenju visokorizičnih bolesnika (hipertenzija u kombinaciji sa stabilnom anginom, metaboličkim sindromom i izraženom dijastoličkom miokardijalnom disfunkcijom koju potvrđuje Doppler test tkiva). Ciljne razine krvnog tlaka dosegnute su kod svih bolesnika. Osim toga, zabilježeno je izraženo poboljšanje dijastoličkih, atrijalnih i endotelnih funkcija i smanjenje lijeve ventrikularne miokardijalne hipertrofije. U bolesnika liječenih Krkinim ramiprilom također su se poboljšali funkcionalna aktivnost, opće zdravstveno stanje i društvena aktivnost.²⁰

Pregledana ispitivanja dala su važne rezultate i opširnu bazu podataka o primjeni Krkina ramiprila kod različitih skupina bolesnika koji dijele zajedničko stanje – hipertenziju. Iako je Krkin ramipril pokazao različite prednosti u specifičnim situacijama, također je zadržao pod kontrolom krvni tlak u svim skupinama bolesnika, bez obzira na tip.

Opsežno kliničko iskustvo s Krkinim perindoprilom i njegovim kombinacijama

Perindopril, otkriven u ranim 1980-ima, jedan je od najbolje ispitanih ACE inhibitora i u prekliničkim i u kliničkim uvjetima. Prvotno je razvijen za liječenje hipertenzije, ali brojna ispitivanja morbiditeta i mortaliteta otkrila su da perindopril pokazuje koristi u bolesnika sa širokim rasponom kardiovaskularnih stanja, od hipertenzije, koja je važan kardiovaskularni rizični faktor, do završnih stadija KVB-a (slika 6).²¹ Zbog svog opsežnog raspona indikacija u svim stadijima kardiovaskularnog kontinuuma, perindopril je postao iznimno popularan širom svijeta.³

Krka je uvela svoj perindopril^D 2005. godine kao prvi generički perindopril dostupan na europskim tržištima.²² Dvije godine poslije, slijedila je Krkina fiksna kombinacija doza perindoprila/indapamida^E.²³ Godine 2011. Krka je plasirala jednu od najomiljenijih fiksnih kombinacija doza za liječenje hipertenzije – fiksna kombinacija doza perindoprila/amlodipina^F – opet kao prvu i u to doba jedinu generičku fiksnu kombinaciju doza perindoprila/amlodipina u Europi.²⁴ Posljednja Krkina fiksna kombinacija doza jest kombinacija tri doze koja sadrži perindopril, indapamid i amlodipin^G. Ona sadrži kombinaciju triju lijekova iz preferiranih klasa antihipertenziva (ACE inhibitor, diuretik i

^D U Hrvatskoj se proizvod na tržište stavlja pod zaštićenim nazivom Perineva.

^E U Hrvatskoj se proizvod na tržište stavlja pod zaštićenim nazivom Co-Perineva

^F U Hrvatskoj se proizvod na tržište stavlja pod zaštićenim nazivom Dalneva.

^G Proizvod nije dostupan u Hrvatskoj.

blokator kalcijevih kanala) u jednoj tableti, što omogućuje univerzalno i pojednostavljeno liječenje hipertenzije. Krka je bila prva farmaceutska tvrtka u svijetu koja je ponudila svoju trostruku kombinaciju liječnicima i bolesnicima.^{25–27} Dobra svakodnevna klinička praksa, kao i djelotvornost i sigurnost pokazane u kliničkim ispitivanjima, učinile su Krkin perindopril i njegove fiksne kombinacije doza najčešće propisivanim proizvodima generičkog perindoprila u Europi.^{4, 28–32}

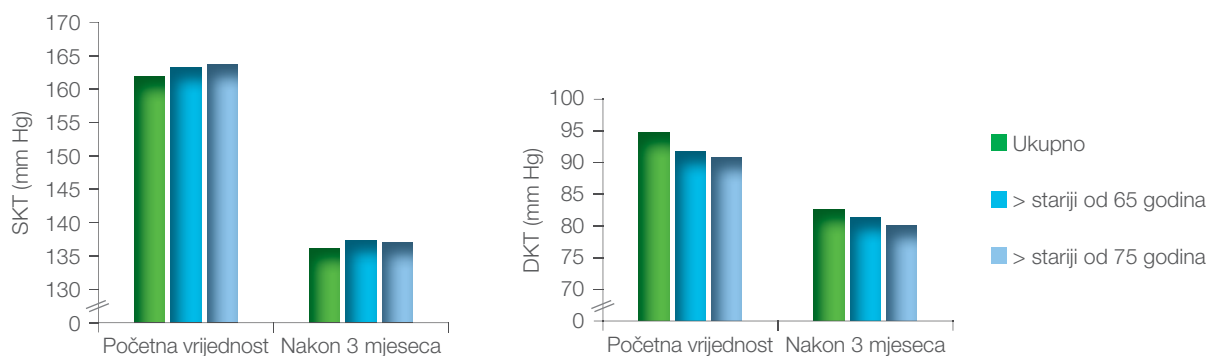


Slika 6. Kardiovaskularni kontinuum²¹

Prvo ispitivanje s Krkinim perindoprilom bilo je ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti Krkina perindoprila u liječenju blage do umjerene arterijske hipertenzije. Ispitivanje je uključivalo 2.664 bolesnika, čija je prosječna dob bila $61,5 \pm 12,7$ godina. Statistički značajno smanjenje i SKT-a i DKT-a zabilježeno je nakon 3 mjeseca liječenja. Srednja vrijednost smanjenja SKT-a bila je 26 mm Hg (15,4%), a srednja vrijednost smanjenja DKT-a bila je 12 mm Hg (12,2%). Statistički značajna smanjenja također su uočena u populaciji starijih bolesnika (slika 7). Ti rezultati pružaju dokaze da je antihipertenzivno liječenje Krkinim perindoprilom također korisno u bolesnika starih 75 godina i starijih. Sveukupna klinička djelotvornost Krkina perindoprila ocijenjena je odličnom, vrlo dobrom ili dobrom u gotovo 90% bolesnika. Krkin perindopril bolesnici su dobro podnosili bez obzira na svoju dob, jer su se u tijeku ispitivanja javile samo blage i prolazne nuspojave.²⁸

Drugo ispitivanje nije samo analiziralo djelotvornost i sigurnost Krkina perindoprila, već i Krkine fiksne kombinacije doza perindoprila/indapamida u liječenju blage do umjerene arterijske hipertenzije. Ispitivanje je uključivalo 4.574 bolesnika. Njihova srednja dob bila je $62 \pm 12,3$ godina. Statistički značajno smanjenje i SKT-a i DKT-a zabilježeno je nakon 4 mjeseca liječenja. Srednja vrijednost smanjenja SKT-a bila je 22,8 mm Hg (sa 157,5 na 134,7 mm Hg; srednje relativno smanjenje 14,7%), a srednja vrijednost smanjenja DKT-a bila je 10,4 mm Hg (s 91,8 na 81,4 mm Hg; srednje relativno smanjenje 11,3%).²⁹

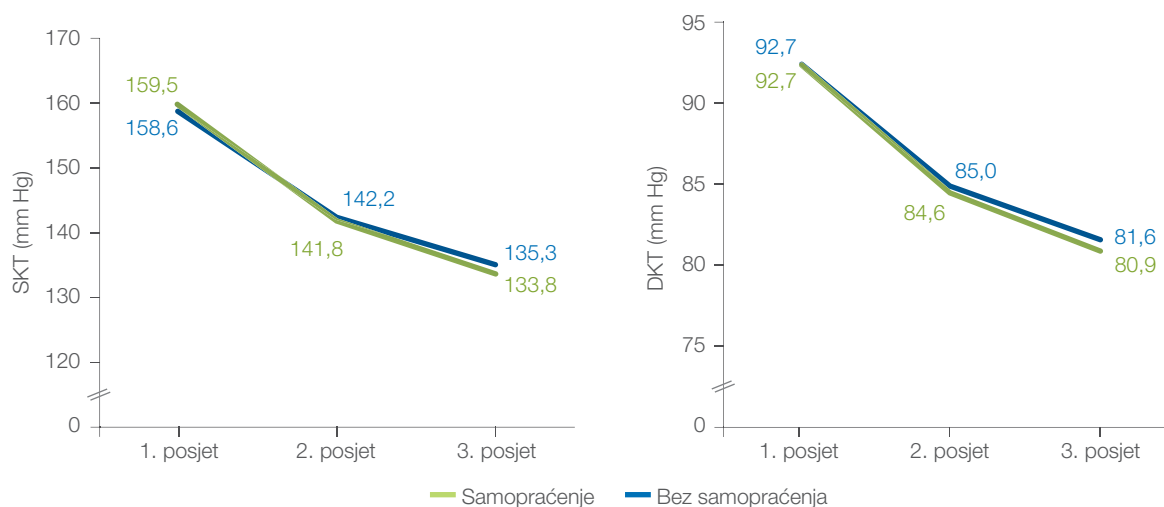
Na kraju ispitivanja, 78% bolesnika imalo je krvni tlak 140/90 mm Hg ili niži i nije bilo zabilježenih nuspojava. Najčešće primjenjivane doze bile su Krkin perindopril od 4 mg i Krkina fiksna kombi-



Slika 7. Smanjenje SKT-a i DKT-a u različitim subpopulacijama bolesnika²⁸

nacija perindopрила/indapamida od 4 mg/1,25 mg, što znači da je u većine bolesnika doziranje bilo uspješno do kraja (nakon 4 mjeseca liječenja) ispitivanja. Liječenje Krkinim perindoprilom i Krkinom fiksnom kombinacijom doza perindopрила/indapamida povezano je s odličnom stopom adherencije s liječenjem, jer se 72,5% bolesnika potpuno pridržavalo protokola liječenja i uzimalo sve propisane doze. Samo 17,5% bolesnika zaboravilo je uzeti lijek jednom, a samo 9,6% dva puta. To se također može pripisati dobroj podnošljivosti tog lijeka, jer 97% bolesnika nije imalo nuspojave.²⁹

Zanimljivo je da je tijekom praćenja približno polovica bolesnika redovito i neovisno sama pratila i bilježila svoje vrijednosti krvnog tlaka. Kod tih je bolesnika uočena statistički značajna razlika ($p < 0,0001$) u smanjenju krvnog tlaka u usporedbi sa skupinom koja nije nezavisno pratila svoje vrijednosti krvnog tlaka (slika 8). Na temelju tih rezultata možemo zaključiti da je samopraćenje bolesnika također moglo pridonijeti dobrim stopama kontrole krvnog tlaka.²⁹

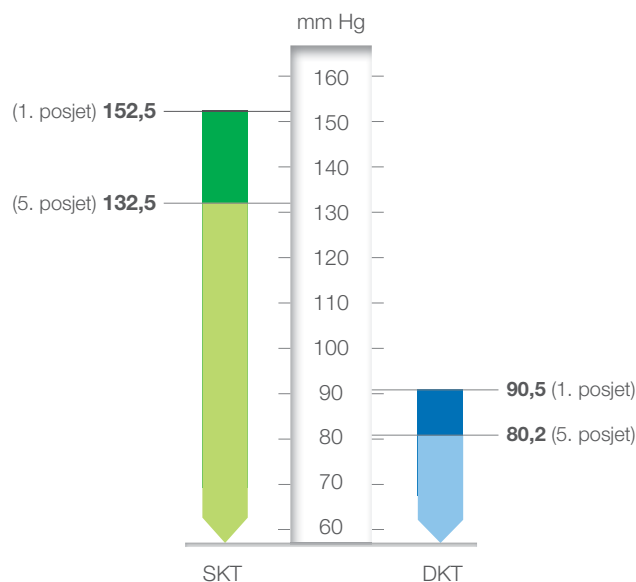


Slika 8. Smanjenje vrijednosti SKT-a i DKT-a u bolesnika koji su sami pratili svoj krvni tlak u usporedbi s bolesnicima koji nisu sami pratili svoj krvni tlak²⁹

Krkin perindopril također je bio uključen u jedno od najvećih neinterventnih kliničkih ispitivanja s Krkinim kardiovaskularnim lijekovima. Ispitivanje ATRACTIV simuliralo je dobro poznato ispitivanje ASCOT, koje je bilo najveće europsko ispitivanje ikada provedeno na hipertenziji.³³ Ispitivanje ATRACTIV, koje je istraživalo djelotvornost složenog i modernog pristupa smanjenju kardiovaskularnog rizika u primarnoj skrbi, provedeno je na više od 4.400 bolesnika u Češkoj Republici.^{30, 31}

Poboljšana briga o arterijskoj hipertenziji u ispitivanju ATRACTIV bila je povezana sa značajnom srednjom vrijednosti smanjenja SKT-a od 20,0 mm Hg (sa 152,5 na 132,5 mm Hg; relativno smanjenje 13,1%) i srednjom vrijednosti smanjenja DKT-a od 10,3 mm Hg (s 90,5 na 80,2 mm Hg;

relativno smanjenje 11,4%) (slika 9).^{30,31} Važnost kontrole krvnog tlaka za dugoročno kardiovaskularno zdravlje dobro je shvaćena.³⁴ U ispitivanju ASCOT-BPLA, 5 godina liječenja amlodipinom i perindoprilom dovelo je do statistički značajnih smanjenja u kardiovaskularnom mortalitetu, moždanom udaru, ukupnim kardiovaskularnim događajima i postupcima, zatajenju srca, ukupnim koronarnim događajima i mortalitetu od svih uzroka u usporedbi s liječenjem atenololom i bendroflumetiazidom. Stoga, dugoročno govoreći, za bolesnike koji se liječe perindoprilom i amlodipinom očekivalo bi se da će imati korist od poboljšanja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta povezanih sa smanjenjem krvnog tlaka, kao i od učinaka na kardiovaskularno zdravlje specifičnih za perindopril i amlodipin.³⁵



Slika 9. SKT i DKT tijekom 1. i 5. posjeta u ispitivanju ATRACTIV^{30,31}

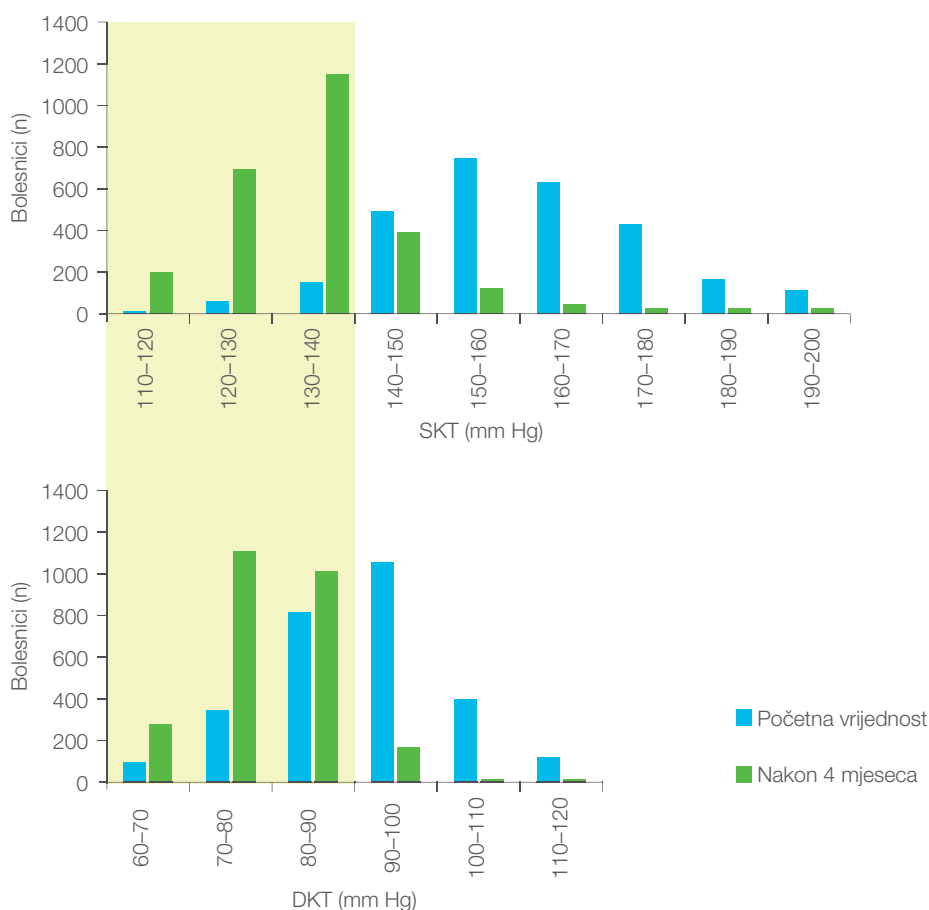
Početno kliničko iskustvo također je nedavno stečeno za Krkinu fiksnu kombinaciju perindoprila/amlodipina. Cilj 4-mjesečnog, neinterventnog kliničkog ispitivanja bio je ocijeniti njezinu djelotvornost i sigurnost u stvarnoj kliničkoj praksi. U ispitivanju je sudjelovalo 2.880 bolesnika, čija je prosječna dob bila $63,9 \pm 11,8$ godina. Dvanaest posto bolesnika prethodno nije bilo liječeno zbog hipertenzije, a 88% bolesnika već je uzimalo neke antihipertenzive. Najviše propisivana početna doza na početku liječenja bila je doza perindoprila/amlodipina od 4 mg perindoprila/5 mg amlodipina.³²

Gotovo polovica bolesnika dosegla je ciljni krvni tlak nakon 1 mjeseca liječenja. Četiri mjeseca poslije, 70% bolesnika doseglo je ciljni krvni tlak, 21% nije doseglo ciljni krvni tlak, a za 9% bolesnika nije bilo dostupnih podataka. Na kraju ispitivanja, najčešće je propisivana doza još uvijek bila Krkina fiksna kombinacija doza perindoprila/amlodipina od 4 mg perindoprila/5 mg amlodipina. Ti podaci pokazuju da je tijekom ispitivanja adherencija za liječenje bila dobra i nije bilo mnogo potrebe prilagođavati dozu da bi se postigao ciljni krvni tlak. U oba slučaja, i SKT i DKT statistički su se značajno smanjili. Srednja vrijednost smanjenja SKT-a bila je 27,9 mm Hg (sa 163,9 na 136 mm Hg; relativna promjena 17%) i srednja vrijednost smanjenja DKT-a bila je 12,2 mm Hg (s 93,4 na 81,2 mm Hg; relativna promjena 13,1%). Krkina fiksna kombinacija perindoprila/amlodipina učinkovita je u smanjenju krvnog tlaka unutar raspona kontroliranih razina kod većine bolesnika tijekom 4 mjeseca (slika 10). Također, profil sigurnosti liječenja bio je vrlo dobar nakon 4 mjeseca, jer 91% bolesnika nije imalo nuspojave.³²

Statistički značajno smanjenje krvnog tlaka također je zabilježeno u subpopulaciji (1.154 bolesnika) koja je prethodno liječena ili perindoprilom ili amlodipinom. Više od polovice tih bolesnika doseglo je svoj ciljni krvni tlak već 1 mjesec nakon početka liječenja Krkinom fiksnom kombinacijom doza perindoprila/amlodipina. Četiri mjeseca poslije, 71% bolesnika doseglo je svoj ciljni

krvni tlak, 21% nije doseglo svoj ciljni krvni tlak, a za 8% bolesnika nije bilo dostupnih podataka. I SKT i DKT bili su statistički značajno smanjeni. Srednja vrijednost smanjenja SKT-a bila je 25,9 mm Hg (sa 161,7 na 135,8 mm Hg; relativna promjena 16%), a srednje smanjenje DKT-a bilo je 11,3 mm Hg (s 92,1 na 80,8 mm Hg; relativna promjena 12,3%).³²

Sveukupna klinička djelotvornost Krkine fiksne kombinacije perindoprila/amlodipina ocijenjena je odličnom, vrlo dobrom ili dobrom kod 85% bolesnika.³² Ti rezultati potvrđuju glavnu prednost te kombinacije, odnosno odličan učinak smanjenja krvnog tlaka i dobar profil podnošljivosti i u bolesnika koji monoterapijom ne dosegnu svoj ciljni krvni tlak.



Slika 10. Distribucija krvnog tlaka tijekom 4 mjeseca liječenja Krkinom fiksnom kombinacijom perindoprila/amlodipina³²

Rezultati tih ispitivanja jasno pokazuju da su Krkin perindopril, fiksna kombinacija perindoprila/indapamida i fiksna kombinacija perindoprila/amlodipina djelotvorni i sigurni antihipertenzivni lijekovi. Budući da je neprikladno liječenje jedan od najvažnijih razloga za neadekvatnu kontrolu krvnog tlaka, visoka djelotvornost i sigurnost Krkina perindoprila i njegova dostupnost u raznolikim dozama i fiksnim kombinacijama, mogle bi olakšati brigu o hipertenziji i poboljšati adherenciju bolesnika.

Zaključci

Krkina ispitivanja s enalaprilom, ramiprilom, perindoprilom, fiksnom kombinacijom doza perindoprila/indapamida i fiksnom kombinacijom doza perindoprila/amlodipina potvrdila su rezultate mnogih prethodnih ispitivanja u kliničkoj praksi. Klinička ispitivanja Krkina enalapрила, ramipрила i perindoprila te njihovih kombinacija potvrdila su njihovu djelotvornost i dobru podnošljivost u liječenju hipertenzije u stvarnoj kliničkoj praksi. Rezultati tih ispitivanja pokazali su važan 25 godina dug doprinos Krkinih ACE inhibitora u liječenju hipertenzije te podupiru potrebu za optimizacijom liječenja hipertenzije.

Literatura

- ¹ LeBlanc JM, Dasta JF, Pruchnicki MC et al. Impact of disease states on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 968–80.
- ² Borer JS. Angiotensin-converting enzyme inhibition: A landmark advance in treatment for cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl.* 2007; 9: E2–E9.
- ³ Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 15–29.
- ⁴ CEGEDIM, ePharma market, IMS, Intellix, Medicube, PharmStandart, PharmaZoom 2013.
- ⁵ Enap (enalapril, 10 mg) Marketing Authorisation No: 231/1, 1988, Enap (enalapril, 20 mg) Marketing Authorisation No: 233/1, 1988, Yugoslavia.
- ⁶ Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia. 2013.
- ⁷ Žagar B, Klinične izkušnje z Enapom, Enapom-H in Enapom-HL v zdravljenju arterijske hipertenzije in srčnega popuščanja. *Krka Med Farm* 2001; 22 (32): 49–61.
- ⁸ Shalnova SA, Deev AD et al. Fixed-dose combinations of enalapril and hydrochlorothiazide: effects on arterial hypertension treatment. GARANT Study, Part II. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2007; 6 (8), 26–31.
- ⁹ Nedogoda SV, Chalyabi TA, Brel UA et al. Fixed-dose combination of enalapril maleate and hydrochlorothiazide: potential in achieving target blood pressure among hypertensive patients. DOGMA study. *Cardiovascular therapy and prevention (Кардиоваскулярная терапия и профилактика)*, 2008; 7 (6): 18–24.
- ¹⁰ National drug register of each of 35 countries.
- ¹¹ Barbič-Žagar B, Vozelj S. Ramipril – an effective drug for the treatment of arterial hypertension, *Kardio List* 2008; 3 (4–5): 39–40.
- ¹² Barbič-Žagar B, Vozelj S, Golob J. Ramipril and ramipril fixed-dose combinations with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertensive patients, *Kardio List*, 2010; 5 (7): 100–3.
- ¹³ Vertkin AL, Skotnikov AS. Investigation of converting enzyme inhibitors in patients, survivors of myocardial infarction. *Kardiologija (Кардиология)*, 2008; 48 (7): 14–7.
- ¹⁴ Vertkin AL, Skotnikov AS. The role of ACEi in the treatment of acute myocardial infarction and during post infarction period. *RMJ, Kardiologija (PMЖ Кардиология)*, 2009; 17 (19): 1–6.
- ¹⁵ Majanska SD, Kukumadžan NV, Majer SV. Comparative evaluation of nephroprotective effect of ramipril in men and women with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Problems in women's health* 2008; 2 (3): 68–73.
- ¹⁶ Malchikova SV, Tarlovskaya YI, Sheshukova SD. Pleiotropic potential of Amprilan in systemic hypertension in combination with ischemic heart disease. *Rossiyskie medicinskie vesti (Российские Медицинские Вести)* 2010; 15 (1): 27–32.
- ¹⁷ Vikulova OK, Yarek-Martynova IR, Trubitsina NP et al. Improvement of the parameters of the elasticity of the arterial wall by correction of arterial pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kardiologija (Кардиология)* 2008; 48 (11): 47–52.
- ¹⁸ Tkacheva ON, Barabashkina AV, Novikova IM et al. The study of the effects of the combination of Amprilan and Tenox in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologija* 2009; 5: 40–47.
- ¹⁹ Ishmanova AP, Zakhirova AN, Karamova IM et al. The influence of the therapy with Amprilan (ramipril) and Tenox (amlodipine) on vasodilatory endothelial function, metabolic profile and arterial hypertension and metabolic syndrome in post-menopausal period. *Kardiovaskuljarnaja terarija i profilaktika (Кардиоваскулярная терапия и профилактика)*, 2010; 9 (1): 58–63.
- ²⁰ Drapkina OM, Ashikhmin YI, Ivashkin VT. Complexities of clinical diagnostics and treatment of diastolic chronic heart failure in patients with systemic hypertension. *Rossiyskie Medicinskie Vesti* 2009; Vol 9 (2): 14–28.
- ²¹ Fox K. Contribution of perindopril to cardiology: 20 years of success. *Eur Heart J Suppl.* 2007; 9: E10–E19.
- ²² Krka, d. d., Novo mesto. Annual report 2006. [internet]. [cited 2014 Apr 24]. Available from: http://www.krka.biz/media/doc/en/for_investors/2012/AR_2006_full.pdf
- ²³ Krka, d. d., Novo mesto. Annual report 2007. [internet]. [cited 2014 Apr 24]. Available from: http://www.krka.biz/media/doc/en/for_investors/2012/LP_2007_EN.pdf
- ²⁴ Krka, d. d., Novo mesto. Annual report 2011. [internet]. [cited 2014 Apr 24]. Available from: http://www.krka.biz/media/doc/en/for_investors/2012/KRKA_2011_Annual_report_link.pdf
- ²⁵ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J of Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia. [internet] 2013. [cited 2014 Apr 24]. Available from: <http://www.krka.biz/en/media-centre/press-releases/krkas-business-performance-in-2013/6719/>
- ²⁸ Final report. Postmarketing surveillance study of the efficacy and safety of perindopril (Prenessa®) in the treatment of mild to moderate arterial hypertension. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2007.
- ²⁹ Final report. Postmarketing surveillance study of the efficacy and safety of perindopril (Prenessa®) or perindopril and indapamide (Prenewel®) in the treatment of arterial hypertension. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2010.
- ³⁰ Vrablík M, Freiberg T, Lánská V et al. Projekt Atractiv: zlepšení kardiovaskulární prevence v podmínkách primární péče v České republice. *Vnitř lék* 2008; 54 (12).
- ³¹ The Atractiv project: improved cardiovascular prevention in the context of primary health care in the Czech Republic. Available from: www.aactiv.eu (24. 4. 2014.)
- ³² Final report. Postmarketing surveillance study of the efficacy and safety of fixed dose combination perindopril and amlodipine (Amlessa®) in the treatment of arterial hypertension. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2014.
- ³³ 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: 895–906.
- ³⁴ Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* 2004; 363 (9426): 2049–51.
- ³⁵ 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.

Autori

Veronika Hribar, dipl. ing. kemijske tehnologije, MBA; Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenija
Darja Milovanović Jarh, dipl. ing. biologije; Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenija

Krka u medicini i farmaciji

Izdavač:

Krka, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto, Slovenija

Glavni urednik:

Breda Barbič-Žagar

Hribar V, Milovanović Jarh D. Contribution of Krka's ACE inhibitors to the treatment of hypertension: 25 years of experience. *Krka Med Farm* 2014; 26 (38): 14–25.

Abstract available from: <http://cobiss6.izum.si/scripts/cobiss?command=DISPLAY&base=99999&rid=3765105&fmt=11&lani=si>

ISSN 0351-6040

Krkini lijekovi stavljaju se na tržište u različitim zemljama pod različitim zaštićenim imenima.

Neki proizvodi nisu dostupni u svim zemljama zbog važeće patentne zaštite.

Za detaljne informacije o proizvodu, molimo pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka koje možete dobiti od stručnih suradnika Krka-farme d.o.o.

Krka
u medicini
i farmaciji

