

EFFECT OF SINGLE-PILL COMBINATIONS ON CENTRAL SYSTOLIC BLOOD PRESSURE

J. Brguljan¹, I. E. Chazova², Z. Gaciong³, D. Simic⁴, P. Vajer⁵, P. Zelveian⁶, B. Jelakovic⁷

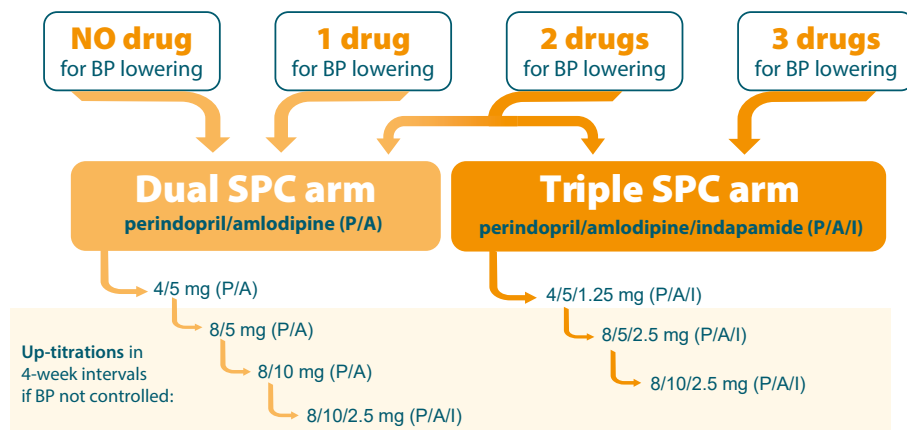
AMLESSA[®]
perindopril in amlodipine

AMLEWEL[®]
perindopril, amlodipine in indapamide

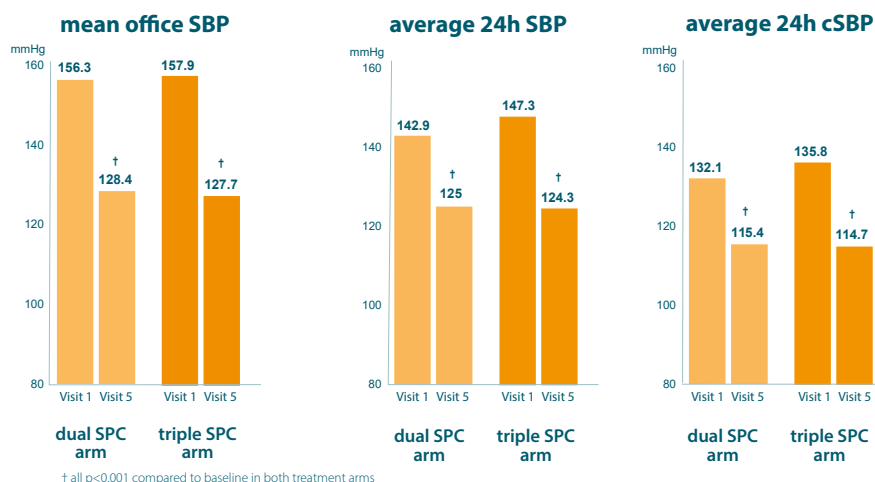
► Trial design

440 patients with essential hypertension*

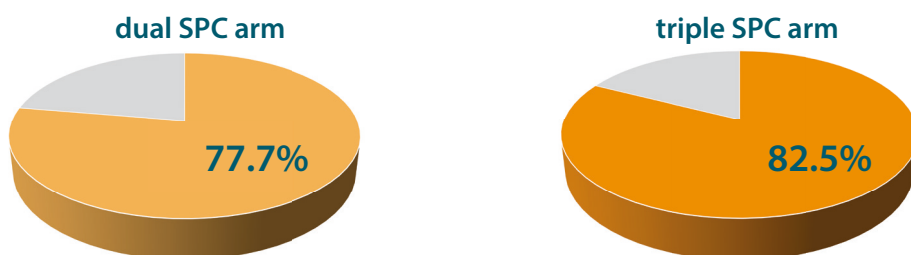
Prior treatment and treatment allocation



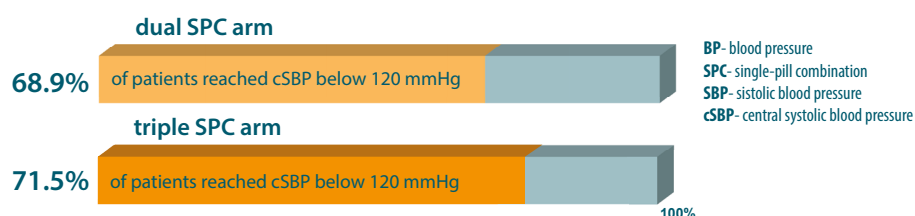
► Blood pressure reduction in 16 weeks



► Reaching normal office BP values in 16 weeks



► Reduction of cSBP below 120 mmHg



BP- blood pressure
SPC- single-pill combination
SBP- systolic blood pressure
cSBP- central systolic blood pressure



interventional, open-label,
prospective, international,
multicentre clinical trial

OBJECTIVE

Central systolic blood pressure (cSBP) is considered an important haemodynamic parameter and a relevant prognostic risk factor. Data about control of cSBP with single-pill combination (SPC) treatment are lacking. Therefore we assessed the effect of perindopril/amlodipine (P/A; dual SPC arm) and perindopril/amlodipine/indapamide (P/A/I; triple SPC arm) in naïve and uncontrolled hypertensive patients on 24-hour cSBP compared to office BP.

DESIGN AND METHOD

440 adults* with essential hypertension were assessed in the 16-week interventional, open-label, prospective, international, multicentre trial PRECIOUS. ABPM was performed at the baseline and end of the trial (Mobilograph PWA). At inclusion, naïve patients or patients uncontrolled on previous mono or dual therapy other than P/A were assigned to dual SPC arm with initial dose of 4/5 mg P/A. Patients uncontrolled on previous dual or triple therapy were assigned to triple SPC arm with initial dose of 4/5/1.25 mg P/A/I. If office BP control was not reached, initial dose was up titrated in 4-week intervals to 8/5 mg, 8/10 mg P/A or 8/10/2.5 mg P/A/I in dual SPC arm and to 8/5/2.5 mg or 8/10/2.5 mg P/A/I in triple SPC arm.

RESULTS

In 16 weeks, mean office BP decreased from $156.3 \pm 10.9/98.6 \pm 8$ mmHg to $128.4 \pm 9.4/81.7 \pm 7.2$ mmHg in dual SPC arm and from $157.9 \pm 12.6/97.5 \pm 9.5$ mmHg to $127.7 \pm 11.4/80.3 \pm 7.5$ mmHg in triple SPC arm. The average cSBP decreased from 132.1 ± 9.4 mmHg to 115.4 ± 8.9 mmHg in dual SPC arm and from 135.8 ± 11.1 mmHg to 114.7 ± 9.8 mmHg in triple SPC arm. All BP reductions were statistically significant ($p < 0.001$). 77.7% of patients achieved normal office BP values in dual SPC arm and 82.5% in triple SPC arm. A reduction of cSBP below 120 mmHg was reached by 68.9% of patients in dual SPC and by 71.5% in triple SPC arm.

CONCLUSIONS

In triple SPC arm, a higher proportion of patients reached target office BP, which was reflected also in lower cSBP compared to dual SPC arm. This important information shows the advantageous effect especially of triple SPC on cSBP. Clinical usefulness of this additional information will need to be proven in longer patient follow-ups.

*University Medical Centre Ljubljana, Department of Hypertension, Medical University Ljubljana, Slovenia (on behalf of Precious trial investigators). ²Federal State Budgetary Institution "National Research Medical Centre for Cardiology" of Ministry of Health, 121552, Moscow, Russia. ³University Clinical Centre of the Medical University of Warsaw, Department of Internal Medicine, Hypertension and Vascular Diseases, 1a Banacha Street, 02-097 Warsaw, Poland. ⁴Clinical Centre of Serbia, Pasterova 2, 11000 Belgrade, Serbia. ⁵General Practitioner's Office, 2051 Batorbágy, Tánács u. 1, Hungary. ⁶Centre of Preventive Cardiology, Research Institute of Cardiology, Paruyr Sevak St. 5, Yerevan 044, Armenia. ⁷University Hospital Centre Zagreb, Department of Internal Medicine, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Croatia.

*The number of patients has been changed as well as the entire statistical analysis and final report due to inadequate inclusion criteria in one of the research centres.

AMLESSA®

perindopril in amlodipin

tablete, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Sestava Ena tableta vsebuje 4 mg ali 8 mg perindopрила v obliki terc-butilaminijevga perindoprilata in 5 mg ali 10 mg amlodipina v obliki amlodipinijevega besilata. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Amlessa je indicirano kot nadomestno zdravilo za zdravljenje esencialne hipertenzije in/ali stabilne koronarne arterijske bolezni pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem perindopрила in amlodipina z isto kombinacijo jakosti. **Odmerjanje in način uporabe** Običajni odmerek je ena tableta na dan. Zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov ni priporočljivo za začetno zdravljenje. **Način uporabe** Zdravilo je priporočljivo jemati peroralno zjutraj pred obrokom. **Kontraindikacije** Povezane s perindoprilom Preobčutljivost za perindopril ali katerikoli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE). Angioedem v anamnezi v povezavi z zdravljenjem z zaviralci ACE. Dedni ali idiopatski angioedem. Drugo in tretje trimesečje nosečnosti. Sočasno jemanje s kombinacijo sakubitril in valsartan. Ekstrakorporealno zdravljenje, ki vodi v stik krvi z negativno nabitno površino. Pomembna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice. Povezane z amlodipinom Huda hipotenzija. Preobčutljivost za amlodipin ali katerikoli drug dihidropiridin. Šok, vključno s kardiogenim šokom. Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hujša aortna stenoza). Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu. Povezane z zdravilom Amlessa Vse zgoraj navedene kontraindikacije za posamezno učinkovino se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo zdravila Amlessa. Preobčutljivost za katerokoli pomožno snov v zdravilu. Sočasno jemanje zdravila Amlessa in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirano pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla. Izjemno previdni moramo biti pri predpisovanju perindopрила bolnikom s kolageno žilno boleznijo, bolnikom, ki se zdravijo z imunosupresivi, in bolnikom, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob ledvični okvari. Kot velja tudi za druge zaviralce ACE, morate biti previdni pri dajanju perindopрила bolnikom s stenozo mitralne zaklopke in oviranim iztokom iz levega prekata, npr. s stenozo aorte ali hipertrofično kardiomiopatijo. Med jemanjem zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Sočasna uporaba perindopрила s kombinacijo sakubitril in valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Kombinacije sakubitrila in valsartana se ne sme uvesti prej kot 36 ur po prejemu zadnjega odmerka perindopрила. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom), se lahko poveča tveganje za angioedem. Zdravilo Amlessa lahko med večjimi kirurškimi posegi ali anestezijo s sredstvom, ki povzroča hipotenzijo, zaradi kompenzacijskega sproščanja renina zavre tvorbo angiotenzina II. Zdravljenje je treba prekiniti en dan pred operacijo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali inzulin, morate v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci ACE pazljivo spremljati urejenost glukoze v krvi. Dvojna blokada RAAS s sočasnim jemanjem zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena ni priporočljiva. Pri nekaterih bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povečanje vrednosti kalija v serumu. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkalemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšanje ledvičnega delovanja, starost (več kot 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem vrednosti kalija v serumu (npr. heparin, kotrimoksazol). Kot velja za vse kalcijeve antagoniste, je tudi razpolovni čas amlodipina pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem podaljšan. Pri teh bolnikih se priporočata počasno povečevanje odmerka in pozorno spremljanje. Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčno-žilne zaplete in smrt. Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana Aliskiren. Ekstrakorporealno zdravljenje. Sakubitril in valsartan. Kombinacije, ki jih ne priporočamo Litij, diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalij (kalijeve soli), estramustin, kotrimoksazol. Kombinacije, pri katerih moramo biti previdni Antidiabetična zdravila, nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z acetilsalicilno kislino (≥ 3 g na dan), racekadotril, zaviralci mTOR, diuretiki, simpatomimetiki, zlato, zaviralci CYP3A4, spodbujevalci CYP3A4, zaviralci receptorjev beta pri zdravljenju srčnega popuščanja, baklofen, vazodilatatorji, kortikosteroidi, zaviralci receptorjev alfa, amifostin, triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki, grenivkin sok, dantrolen, takrolimus, klaritromicin, ciklosporin, simvastatin. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Zdravilo je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Zdravila ni priporočljivo jemati med dojenjem. **Neželeni učinki** Učinki zelo pogosto sta edem in periferni edem. Pogosto se pojavijo somnolenca, glavobol (še posebno na začetku zdravljenja), omotica, vrtoglavica, parastezija, motnje vida (vključno z diplopijo), tinitus, palpitacije, zardevanje, hipotenzija (in z njo povezani učinki), kašelj, zasoplost, siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, motnje okusa, dispneja, driska, zaprtje, alergijske reakcije, mišični krči, otekanje gležnjev, občutek utrujenosti, izpuščaj. Ostali se pojavijo občasno, redko ali zelo redko. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 in 90 tablet po 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg in 8 mg/10 mg perindopрила in amlodipina. **Datum zadnje revizije besedila** 22. 8. 2022.

AMLEWEL®

perindopril, amlodipin in indapamid

tablete, 2 mg/5 mg/0,625 mg, 4 mg/5 mg/1,25 mg, 4 mg/10 mg/1,25 mg, 8 mg/5 mg/2,5 mg, 8 mg/10 mg/2,5 mg

Sestava Ena tableta vsebuje 2 mg, 4 mg ali 8 mg perindopрила v obliki terc-butilaminijevga perindoprilata, 5 mg ali 10 mg amlodipina v obliki amlodipinijevega besilata in 0,625 mg, 1,25 mg ali 2,5 mg indapamida. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Amlewel je indicirano kot nadomestno zdravilo za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem fiksne kombinacije perindopрила in indapamida ter amlodipina v enakih jakostih kot v tem zdravilu. **Odmerjanje in način uporabe** **Odmerjanje** Zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov ni primerno za začetno zdravljenje. Če je treba spreminiti odmerek, je treba titracijo izvesti s posameznimi učinkovinami. Največji priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg na dan. Pri starejših in bolnikih z ledvično okvaro je izločanje perindoprilata zmanjšano. Običajno zdravniško spremljanje naj zato zajema pogoste meritve vrednosti kreatinina in kalija. Zdravilo Amlewel lahko jemljejo bolniki s kreatininskim očistkom ≥ 60 ml/min. Pri hudi jetrni okvari je zdravljenje kontraindicirano. Odmerne sheme pri bolnikih z zmerno jetno okvaro niso ugotovljali, zato moramo zdravilo Amlewel pri njih uporabljati previdno. Varnost in učinkovitost zdravila Amlewel pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. **Način uporabe** Peroralna uporaba. Ena tableta na dan, najbolje zjutraj pred obrokom. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za perindopril ali katerikoli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), indapamid ali katerikoli drug sulfonamid, amlodipin ali derivat dihidropiridinov ali za katerokoli pomožno snov v zdravilu. Angioedem v anamnezi v povezavi z zdravljenjem z zaviralci ACE. Dedni ali idiopatski angioedem. Huda hipotenzija. Šok (vključno s kardiogenim šokom). Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hujša aortna stenoza). Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu. Huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min); jakosti 8 mg/5 mg/2,5 mg in 8 mg/10 mg/2,5 mg sta kontraindicirani pri hudi in zmerni ledvični okvari (kreatininski očistek < 60 ml/min). Jetrna encefalopatija. Huda jetna okvara. Hipokalemija. Drugo in tretje trimesečje nosečnosti. Dojenje. Na splošno velja, da to zdravilo ni priporočljivo v kombinaciji z zdravili, ki niso uvrščena med antiaritmike in povzročajo torsades de pointes. Ker ni dovolj izkušenj pri zdravljenju, zdravila Amlewel ne smejo jemati bolniki na dializi in bolniki z nezdravljenim dekompenziranim srčnim popuščanjem. Sočasno jemanje zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirano pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji ali agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Izjemno previdni moramo biti pri predpisovanju perindopрила bolnikom s kolageno žilno boleznijo, bolnikom, ki se zdravijo z imunosupresivi, in bolnikom, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti če imajo tudi ledvično okvaro. Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla ter o pojavu intestinalnega angioedema. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom), se lahko poveča tveganje za angioedem. Kombinacije perindopрила in diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali kalijevih soli običajno niso priporočljive. Pri bolnikih z okvaro jetnega delovanja lahko tiazidni in sorodni diuretiki povzročijo jetno encefalopatijo. Pri tiazidnih in sorodnih diuretikih so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij. Ledvično odpoved so ugotovljali predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali primarno ledvično odpovedjo, vključno s stenozo ledvične arterije. Zaviralce ACE je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zaporo v iztoku iz levega prekata. Med zdravljenjem z zaviralci ACE so poročali o suhem kašlju, za katerega je značilno, da je trdovraten in da po prenehanju zdravljenja mine. Zaviralci ACE lahko med anestezijo povzročijo hipotenzijo. Pri tiazidnih in sorodnih diuretikih veliko tveganje predstavlja brezurna izguba kalija s hipokalemijo. Hipokalemija, ugotovljena v povezavi z zmanjšano koncentracijo magnezija v serumu, se lahko ne odziva na zdravljenje, če se koncentracija magnezija v serumu ne izboljša. Diuretiki lahko zmanjšajo tudi izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno povečanje koncentracije kalcija v plazmi. Pri bolnikih s hiperurikemijo se lahko poveča nagrenost k napadom protina. Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakojem. Športnike moramo opozoriti, da zdravilo vsebuje učinkovino (indapamid), ki lahko povzroči pozitiven izvid dopinskih testov. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Kombinacije, ki jih ne priporočamo Litij, diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalijeve dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, estramustin, racekadotril, kotrimoksazol, zaviralci mTOR. Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost Nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z acetilsalicilno kislino v velikih odmerkih), antidiabetična zdravila, zdravila, ki povzročajo torsades de pointes, zdravila, ki znižujejo raven kalija, srčni glikozidi, metformin, jodirana kontrastna sredstva, kalcij (soli), ciklosporin, zaviralci encima CYP3A4, spodbujevalci encima CYP3A4, grenivkin sok, dantrolen (infuzija), simvastatin. Kombinacije, ki zahtevajo previdnost Imipramin podobni (triciklični) antidepresivi, nevroleptiki, kortikosteroidi, tetrazokolid, druga antihipertenzivna zdravila, alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi in prokainamid, anestetiki. Kombinacije, ki jih moramo pretehtati Diuretiki, simpatomimetiki, zlato. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Jemanje zdravila Amlewel v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljivo. Zdravilo je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti in v obdobju dojenja. **Neželeni učinki** Glavobol, somnolenca, omotica, vrtoglavica, motnje vida (vključno z dvojnimi vidmi), tinitus, zardevanje, parastezija, hipotenzija (in z njo povezani učinki), kašelj, dispneja, bruhanje, bolečine v trebuhu, bolečine v žilici, slabost, suha usta, disgevizija, dispneja, driska, zaprtje, pruritus, izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, mišični krči, edem, periferni edem, utrujenost, astenija, otekanje gležnjev. Ostali se pojavijo občasno, redko ali zelo redko. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 in 90 tablet po 2 mg/5 mg/0,625 mg, 4 mg/5 mg/1,25 mg, 4 mg/10 mg/1,25 mg, 8 mg/5 mg/2,5 mg, 8 mg/10 mg/2,5 mg perindopрила, amlodipina in indapamida. **Datum zadnje revizije besedila** 2. 9. 2022.

Samo za strokovno javnost. Celotna povzetka glavnih značilnosti zdravil Amlessa in Amlewel sta objavljena na www.krka.si.

Vir: Brguljan J, Chazova I, Gaciong Z, Simic D, Vajer P, Zelveian P, Jelaković B. Effect of Single Pill Combinations on Central Systolic Blood Pressure. Journal of Hypertension 40(Suppl 1):p e304, June 2022. | DOI: 10.1097/01.jjh.0000838696.92081.37. Dostopno tudi na https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2022/06001/EFFECT_OF_SINGLE_PILL_COMBINATIONS_ON_CENTRAL.851.aspx

