

## **Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte/Noliterax: dovezi de eficacitate antihipertensivă și beneficii de protecție a organelor țintă**

### *Noliprel Arg/Norliprel Arg Forte/Noliterax: evidence of antihypertensive effectiveness and benefits for protection of target organs*

Conf. Farm. Dr. Simona NEGREȘ

Combinăția fixă Noliprel Arg combină efectul vasodilatator și acțiunea la nivelul microcirculației ale inhibitorului de enzimă de conversie perindopril cu efectul depleției de volum al diureticului tiazidic-like neutru metabolic indapamida, cu minimizarea dezechilibrului de potasiu seric.

Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte au demonstrat reducerea eficientă a tensiunii arteriale și reducerea afectării de organe țintă la o varietate largă de pacienți: pacienți cu hipertensiune arterială esențială necomplicată (1,2), pacienți cu hipertensiune arterială și hipertrofie ventriculară stângă (HVS) (3), pacienți hipertensivi cu albuminurie și diabet zaharat (4).

În studiul STRATHE (1), studiu randomizat realizat la pacienții cu hipertensiune arterială esențială necomplicată, după nouă luni de tratament, Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte a redus tensiunea arterială sistolică (TAS) cu 26,6 mmHg față de strategia pas cu pas și strategia secvențială iar rata de normalizare a tensiunii arteriale a fost de 62%. Tratamentul cu Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte s-a dovedit a fi semnificativ mai eficient decât alte două strategii terapeutice cu care acesta s-a comparat: strategia pas cu pas și strategia secvențială.

În studiul PREMIER (4) care a inclus 457 pacienți hipertensivi diabetici cu nefropatie diabetică, Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte a determinat după un an de tratament reducerea TAS și a tensiunii arteriale diastolice (TAD) cu 14,8/8,8 mmHg față

de o reducere de 12,3/7,3 mmHg obținută cu enalapril 10 mg/20 mg/40 mg ( $p<0,05$ ).

În studiul ADVANCE (5) – cel mai mare trial de morbi-mortalitate realizat cu o combinație fixă de antihipertensive la diabetici – au fost incluși pacienți diabetici cu sau fără hipertensiune arterială. Adăugarea Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte la tratamentul preexistent (antihipertensiv, hipolipemiant, antiagregant plachetar) a determinat după 4,3 ani de tratament reducerea tensiunii arteriale la 134,7/74,8 mmHg comparativ cu grupul placebo în care tensiunea arterială s-a redus la 140,3/77 mmHg ( $p<0,001$ ).

Aceste rezultate sunt cu atât mai notabile cu cât tensiunea arterială la includerea în studiu a fost relativ mică, 145/81 mmHg, datorită faptului că 75% dintre pacienți primeau deja terapie antihipertensivă. (5)

Protecția organelor țintă este esențială pentru reducerea riscului cardiovascular iar beneficiile cardiace și renale obținute cu Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte sunt foarte importante.

Beneficiile tratamentului cu Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte asupra remodelării cardiace au fost demonstrate în studiile PICXEL (3) și REASON (6) în care s-au inclus pacienți hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă.

În studiul PICXEL (3) realizat la 556 pacienți hipertensivi cu HVS, indicele de masă ventriculară stângă a scăzut semnificativ mai mult în grupul pacienților tratați cu Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte

față de grupul pacienților tratați cu enalapril în doza de 10 mg, 20 mg sau 40 mg (-13,6 vs -3,9 g/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ). Aceste modificări au fost însoțite de o reducere semnificativă a diametrului intern al ventriculului stâng și a grosimii peretelui posterior și a septului interventricular.

În mod similar în studiul REASON (6), în grupul celor 70 pacienți hipertensivi cu HVS, Noliprel Arg a determinat după un an de tratament o regresie medie a HVS cu 22,5 g față de regresia doar cu 8,9 g obținută în grupul de 54 pacienți tratați cu atenolol în doza de 50 mg sau 100 mg ( $p < 0,009$ ).

Beneficiile de reducere a remodelării cardiace obținute cu Noliprel Arg pot fi explicate în parte prin îmbunătățirea funcției microvasculare și macrovasculare.

În două sudii în care s-a evaluat perfuzia coronariană (parametru al funcției microvasculare) prin metoda tomografiei cu emisie de pozitroni, Noliprel Arg a determinat după 6 luni de tratament la pacienți hipertensivi cu HVS creșterea semnificativă a perfuziei coronariene (7,8).

Mai mult, în studiul REASON (9), care a inclus 471 pacienți hipertensivi, Noliprel Arg a determinat după 12 luni de tratament îmbunătățirea structurii arterelor mari și scăderea rigidității arteriale superioară atenolului, prin reducerea semnificativă a indicelui de augmentare, reducerea vitezei undei pulsului și a undei reflectate și reducerea TAS centrale, brahiale și a presiunii pulsului.

Beneficiile Noliprel Arg asupra funcției renale au fost evaluate în studiile PREMIER și ADVANCE.

În studiul PREMIER (4) tratamentul cu Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte timp de un an a determinat reducerea, semnificativă și independentă de reducerea tensiunii arteriale, a ratei de excreție a albuminei (REA) comparativ cu enalaprilul 10 mg, 20 mg sau 40 mg (-42% vs -27%;  $p < 0,002$ ).

În studiul ADVANCE strategia terapeutică ce a inclus Noliprel Arg a redus apariția a noi cazuri de microalbuminurie cu 21% ( $p < 0,0001$ ), progresia albuminuriei cu 22% ( $p < 0,0001$ ) și a determinat regresia albuminuriei cu 16% ( $p = 0,0017$ ). (10)

Noliterax, combinația fixă dintre perindopril arginină 10 mg și indapamidă 2,5 mg, este acum disponibil pe piața farmaceutică din România. Noliterax asigură beneficii clinice suplimentare pacienților deja tratați cu Noliprel Arg Forte, și care au nevoie de titrarea dozelor, de exemplu pacienți hipertensivi care au risc CV adițional (nefropatie diabetică, diabet zaharat de tip 2). Noliterax a demonstrat în studii precum PREMIER (4) și PICXEL (3) faptul că Noliterax reduce suplimentar tensiunea

arterială la pacienții hipertensivi comparativ cu Noliprel Arg sau Noliprel Arg Forte. Mai mult, o proporție deloc neglijabilă de pacienți care nu au răspuns la dozele terapeutice de Noliprel Arg sau Noliprel Arg Forte au răspuns la Noliterax iar rata de normalizare a tensiunii arteriale a crescut. Luând în considerare rata redusă de control a tensiunii arteriale la nivelul populației generale, rezultatele obținute cu Noliterax pot avea implicații semnificative pentru sănătatea publică. (11)

În plus, Noliterax a dovedit beneficii semnificative cardiace și renale. Datorită legăturii strânse între afectarea organelor țintă și progresia bolilor cardiovasculare, protecția organelor țintă ar trebui să fie un obiectiv esențial al oricărei strategii terapeutice de succes în hipertensiunea arterială.

Disponibilitatea celui de-al treilea dozaj din gama combinației fixe perindopril arginină/indapamidă Noliterax, poate oferi medicilor o mai mare flexibilitate cu creșterea opțiunilor terapeutice disponibile pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.

## **NOLIPREL ARG/NOLIPREL ARG FORTE/ NOLITERAX ÎN PRACTICA CLINICĂ**

Prevalența și incidența mereu în creștere a diabetului zaharat, la nivel mondial, dar și complicațiile diabetului vor avea drept consecință afectarea calității vieții și creșterea mortalității.

În ultimii ani, managementul pacienților diabetici urmărește găsirea de strategii terapeutice care să asigure un control mai bun al factorilor de risc cardiovascular printre care hipertensiunea arterială și controlul glicemiei.

Studiul ADVANCE (5) realizat la 11 140 pacienți hipertensivi diabetici este un trial de referință care a abordat aceste aspecte și a furnizat răspunsuri clare prin utilizarea unei strategii terapeutice noi, simple și pragmatice. În studiul ADVANCE, adăugarea combinației fixe Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte împreună cu gliclazid MR la terapia curentă antihipertensivă, antidiabetică și a altor terapii de prevenție a determinat beneficii clinice suplimentare, indiferent de tensiunea arterială inițială și alte caracteristici ale pacienților: reducerea mortalității de orice cauză cu 14% ( $p = 0,025$ ), reducerea riscului relativ de deces cardiovascular cu 18% ( $p = 0,027$ ), reducerea riscului relativ de evenimente coronariene cu 14% ( $p = 0,02$ ) și reducerea riscului relativ de evenimente renale cu 21% ( $p < 0,0001$ ). Aceste beneficii de reducere a tensiunii arteriale și de protecție a afectării organelor țintă observate în studiul

ADVANCE au fost similare cu cele raportate în studiile în care s-au evaluat endpointuri surogat atât la pacienții hipertensivi cât și la cei diabetici. (1-4)

Noliprel Arg și Noliprel Arg Forte au potențialul de a salva mii de vieți: pentru fiecare un milion de pacienți diabetici care primesc terapie cu Noliprel Arg Forte timp de 4,3 ani, se estimează că ar putea fi evitate 15,000 decese cardiovasculare, 13300 evenimente coronariene și 50000 evenimente renale iar 12650 vieți ar putea fi salvate. (5)

## STABILITATEA MEDICAMENTOASĂ CRESCUTĂ PENTRU NOLIPREL ARG/ NOLIPREL ARG FORTE/NOLITERAX

Stabilitatea redusă a sării de terțbutilamină în condiții climatice extreme (de temperatură și umiditate), din Noliprel (perindopril terțbutilamină, indapamidă) a condus la căutarea și cercetarea de compuși mai stabili. (12)

S-a dezvoltat astfel o nouă formulare farmaceutică ce conține perindopril L-arginină. L-arginina a

fost aleasă deoarece cu ajutorul acestui compus, producătorul a reușit realizarea unui echilibru optim între stabilitatea produsului și higroscopicitate. Complexul perindopril – L-arginină este stabil la temperaturi mai ridicate, de aproximativ 40°C. (12)

Utilizarea complexului perindopril cu sarea de arginină din Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte permite îmbunătățirea cu 50% a stabilității produsului medicamentos în diferite zone climatice, creând astfel posibilitatea prelungirii perioadei de valabilitate de la 2 la 3 ani și a folosirii aceleiași ambalaj utilizat industrial pentru toate zonele climatice. Mai mult, garantează biodisponibilitatea produsului medicamentos în condiții de temperatură și umiditate relativă crescute, precum și eficacitatea, siguranța și acceptabilitatea.

În plus studiile au arătat că există o preferință a pacienților pentru utilizarea cutiilor de Noliprel Arg/Noliprel Arg Forte/Noliterax în locul blisterelor utilizate inițial pentru Noliprel (perindopril sare de terțbutilamină și indapamidă). (12)

## BIBLIOGRAFIE

1. Mourad JJ, et al – Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped care approach. *J Hypertens* 2004; 22:2379-86.
2. Mallion JM, et al – Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring efficacy of perindopril/indapamide first line combination in hypertensive patients: the REASON study. *Am J Hypertens* 2004; 17:245-51.
3. Dahlof B, et al – On behalf of PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005;23:2063-70
4. Mogensen CE, et al – Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. *Hypertension* 2003;41:1063-71
5. Chalmers J et al – Effects of a fixed dose combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-40.
6. De Luca N, et al – REASON Project. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination. The REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004;17:660-7
7. Neglia D, et al – Coronary microvascular dysfunction in HT patients with LVH can be reversed by treatment with a fixed combination of perindopril and indapamide. *Eur Heart J* 2008; 29 (Abstr Suppl):103
8. Mourad JJ, et al – Improvement of impaired coronary vasodilator reserve in HT patients by low-dose ACE inhibitor/diuretic therapy: a pilot PET study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4:94-5.
9. Asmar RG, et al – Improvement in BP, arterial stiffness and wave reflection with a very low dose perindopril/indapamide combination in HT patients: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38:922-6.
10. de Galan, et al – Lowering BP reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:882-92.
11. Mourad JJ et al – Evaluation of high dose of perindopril-indapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients. *Current Medical Research and Opinion* 2009; 25(9):2271-2280.
12. Telejko E, et al – Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23:953-60.