Concor® – добавена ефективност с amlodipine или HCTZ

Проф. Иван Груев дм
НМТБ “Цар Борис III”

Мерк е спонсор на презентацията.
Лекторът представя материала от името на Мерк.
Лекторът представя информация, която е в съответствие с приложимото законодателство и кодекси.

Concor® е лекарствен продукт по лекарско предписание
Притежател на разрешението за употреба: Мерк България ЕАД
София, бул. Ситняково 48
Дата на последно одобрение на КХП: 28.01.2021
BG-CONCO-00091‘March’21
ИАЛ-17162/02.04.2021

British Heart Foundation

Global Heart & Circulatory Diseases Factsheet

January 2021

Global Risk Factors for Heart & Circulatory Diseases (CVD)

Associated or attributable burden relating to heart and circulatory disease mortality (ICD-10 I00-99 only)

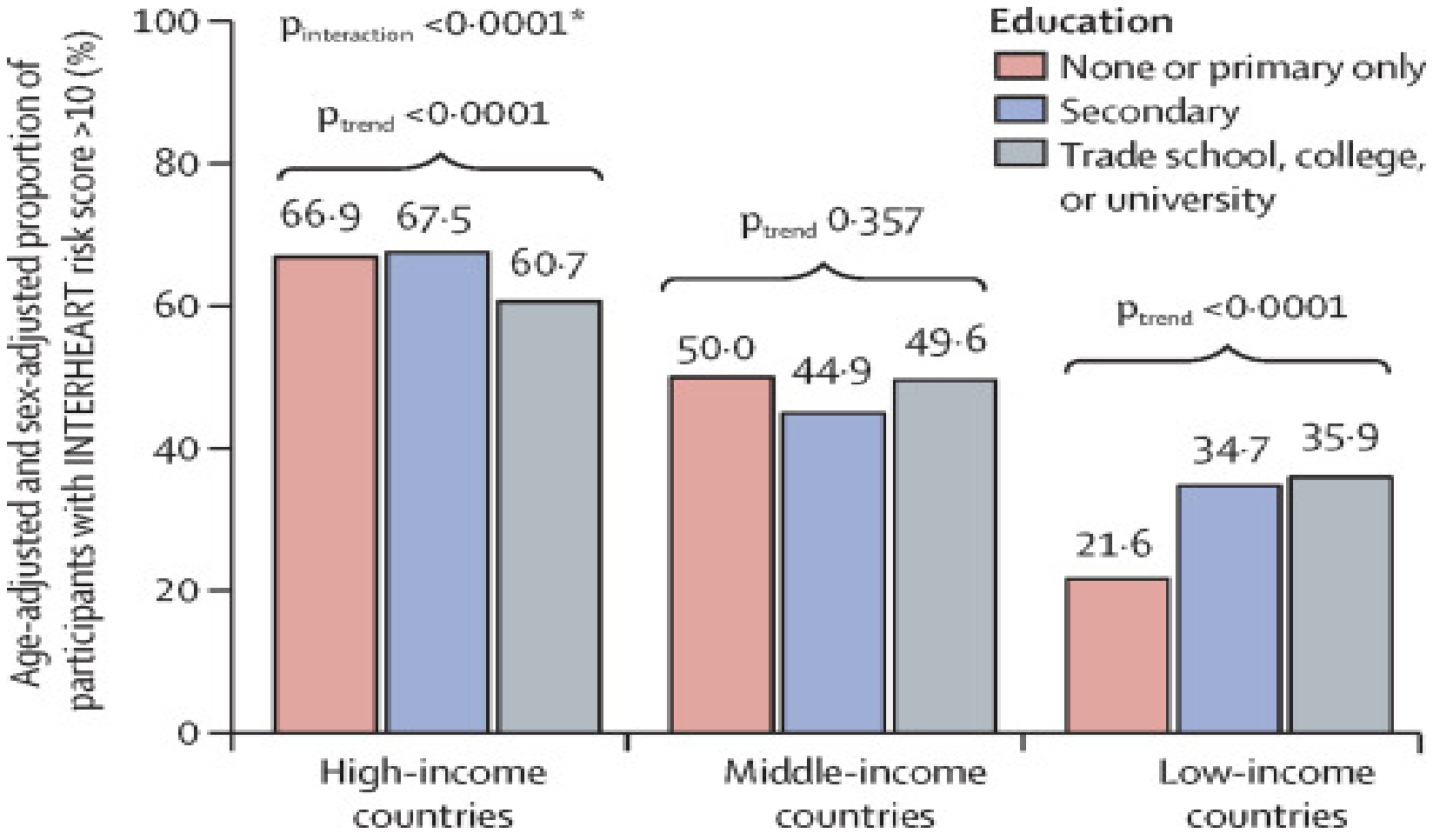
	MODIFIABLE RISK FACTOR & ATTRIBUTABLE BURDEN	2019 CVD DEATHS	% OF BURDEN
1	High systolic blood pressure (hypertension)	10 million	54%
2	Dietary risks (poor diet)	6.9 million	37%
3	High LDL cholesterol (raised cholesterol)	4.4 million	24%
4	High fasting plasma glucose (diabetes)	3.8 million	20%
5	Air pollution (particulate matter pollution)	3.5 million	19%
6	High body-mass index (obesity and excess weight)	3.2 million	17%
7	Tobacco (cigarette smoking; second-hand smoke)	3.2 million	17%
8	Kidney dysfunction (renal failure)	1.7 million	9%

- Other modifiable risk factors include physical inactivity, built environment and alcohol misuse.

https://www.bhf.org.uk/what-we-do/our-research/heart-statistics

MERCK

Контрол на АХ в световен мащаб- ИНТЕРХАРТ



Rosengren, Annika, et al. "Education and risk for acute myocardial infarction in 52 high, middle and low-income countries: INTERHEART case-control study." *Heart* 95.24 (2009): 2014-2022.

MERCK

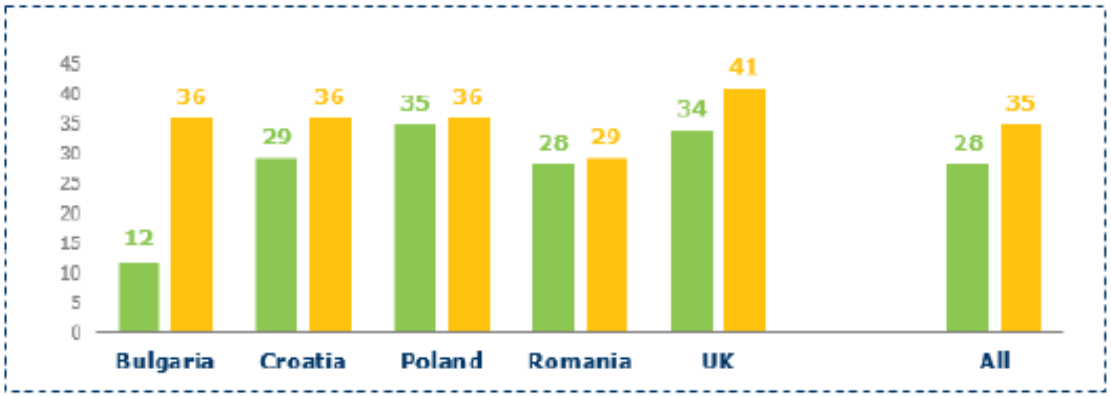
HYPERTENSION HIGHLIGHTS

BLOOD PRESSURE CONTROL IN EUROPE

Comparing EUROASPIRE II and IV

THERAPEUTIC CONTROL OF BLOOD PRESSURE* (%) EUROASPIRE III VS. IV

Bulgaria	Croatia	Poland	Romania	UK	Overall	P
+23.5%	+6.3%	+0.9%	+0.7%	+7.0%	+8.5%	P=0.12



* SBP/DBP <140/90 mmHg in patients using blood pressure lowering drugs
140/80 mmHg in diabetes

https://www.eshonline.org/

MERCK

Неадекватният контрол на АН се свързва с повишен риск от фатални събития

n=5128 Изцяло коригирани модели §	Hazard ratio (95% CI)	
Степен на хипертония	**Обща смъртност**	**СС смъртност**
Лекувана, контролирана	**1.00**	**1.00**
Лекувана, неконтролирана	**1.57 (1.28-1.91)***	**1.74 (1.36-2.22)***
Нелекувана	**1.34 (1.12-1.62)***	**1.37 (1.04-1.81)****

Рискът от СС смъртност се повишава с 74% при пациенти с неконтролирана хипертония[1]

Данни от проучването NHANES III в САЩ при възрастни хипертоници (1988-2006)
§ коригирани по отношение на възраст, пол/етническа принадлежност, тютюнопушене, хиперхолестеролемия, затлъстяване, диабет, хронична бъбречна болест, сърдечна недостатъчност, инсулт
* $p<0.01$; ** $p<0.05$

1. Gu Q *et al. Am J Hypertens* 2010;23:38-45..

MERCK

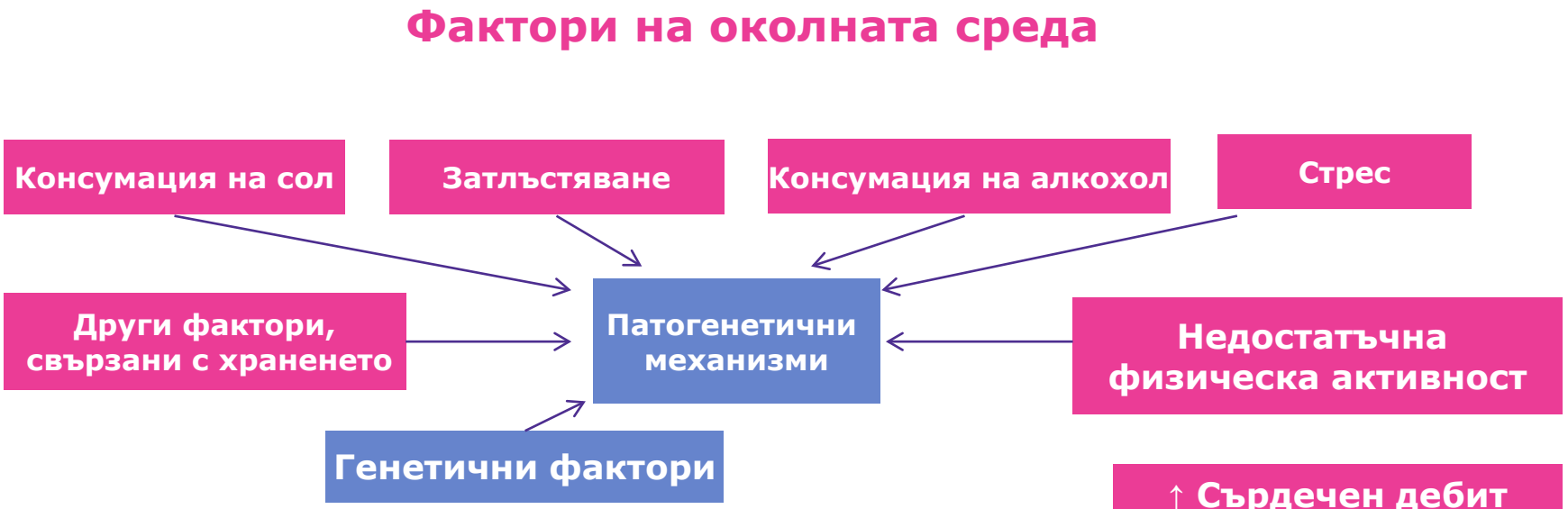
Причини за неадекватен контрол на АН

Пациент/общество	Неправилна диагноза	Лекар
Бедност, липса на здравно осигуряване	Неизправни средства за измерване на АН	Лекарска инертност, недобра мотивация за образоване на пациента
Ниска образованост, предразсъдъци, свързани със здравето	Синдром на бялата престилка	Голям брой ръководства за лечение
Трудности в промяната на начина на живот	Маскирана хипертония	Недостатъчно използване на комбинирани терапии или недостатъчно дозиране
Проблеми с комплайънса към лечението, свързани с цената, нежелани реакции, неудобен прием, „бремето на хапчето“		Неуспешно диагностициране на вторична хипертония Автентична резистентна хипертония
		Взаимодействия с други назначени терапии

Адаптирано по Elijovich F *et al. Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3:231-40.

MERCK

Патофизиология на есенциалната хипертония: множество подлежащи причини



- Авторегулация
- Инхибитори на йонния транспорт
- Симпатикусова нервна система
- РААС
- Други хормонални системи
- Бъбречни механизми
- Контрактилитет и структура на съдовата стена

↑ Сърдечен дебит или периферно съпротивление

↑ Артериално налягане

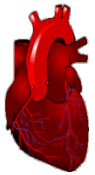
Adapted from Sever P, Messerli FH. *Eur Heart J* 2011;32:2499-506.

Повишената симпатикусова активност играе основна роля в патофизиологията на сърдечно-съдовите заболявания

⇧Симпатикусова нервна активност

Освобождаване на норадреналин от невроните

Стимулация на бета-1 рецепторите



⇧ Сърдечна честота
⇩ Вариабилност на сърдечната честота
⇧ Контрактилитет

Механично/ съдово увреждане

- Пулсово напрежение върху съдовата система
- Задълбочаване на атеросклерозата
- Руптура на плаки
- Риск от сърдечна исхемия

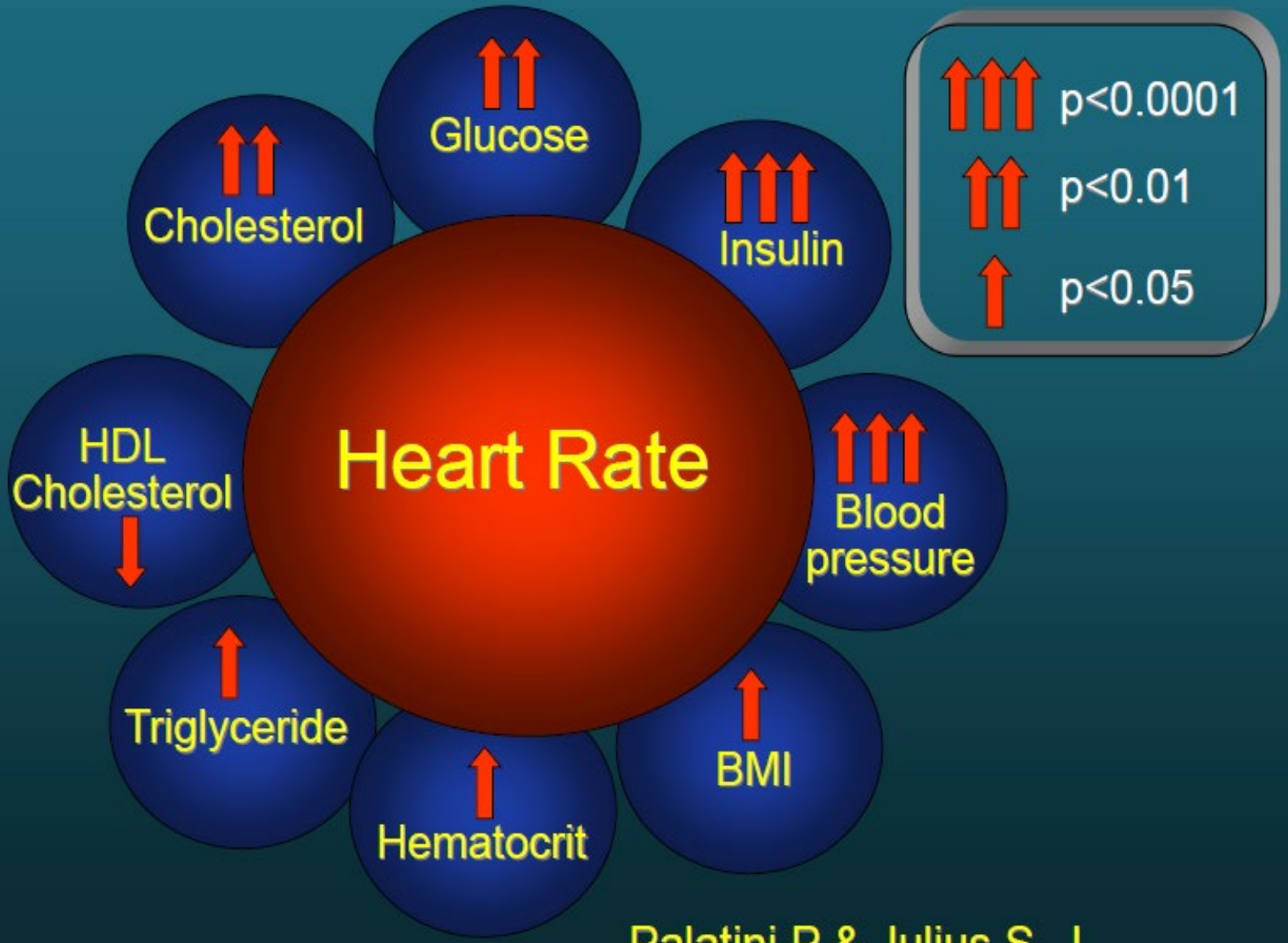
Стимулация на бета-1 рецепторите

⇧ Освобождаване на ренин
⇧ Ангиотензин
⇧ Артериално налягане
⇧ Левокамерна хипертрофия
⇧ Сърдечна недостатъчност

Egan BM, Basile J, Chilton RJ et al. Cardioprotection: the role of β-blocker therapy. J Clin Hypertens. 2005;7(7):409–16.; Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension. Hypertension. 2009;54(4):690–7.; Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The 'neuroadrenergic hypothesis' in hypertension: current evidence, Exp Physiol. 2010;95(5):581–6.; Palatini P. Heart rate and the cardiometabolic risk. Curr Hypertens Rep. 2013;15:253–59.

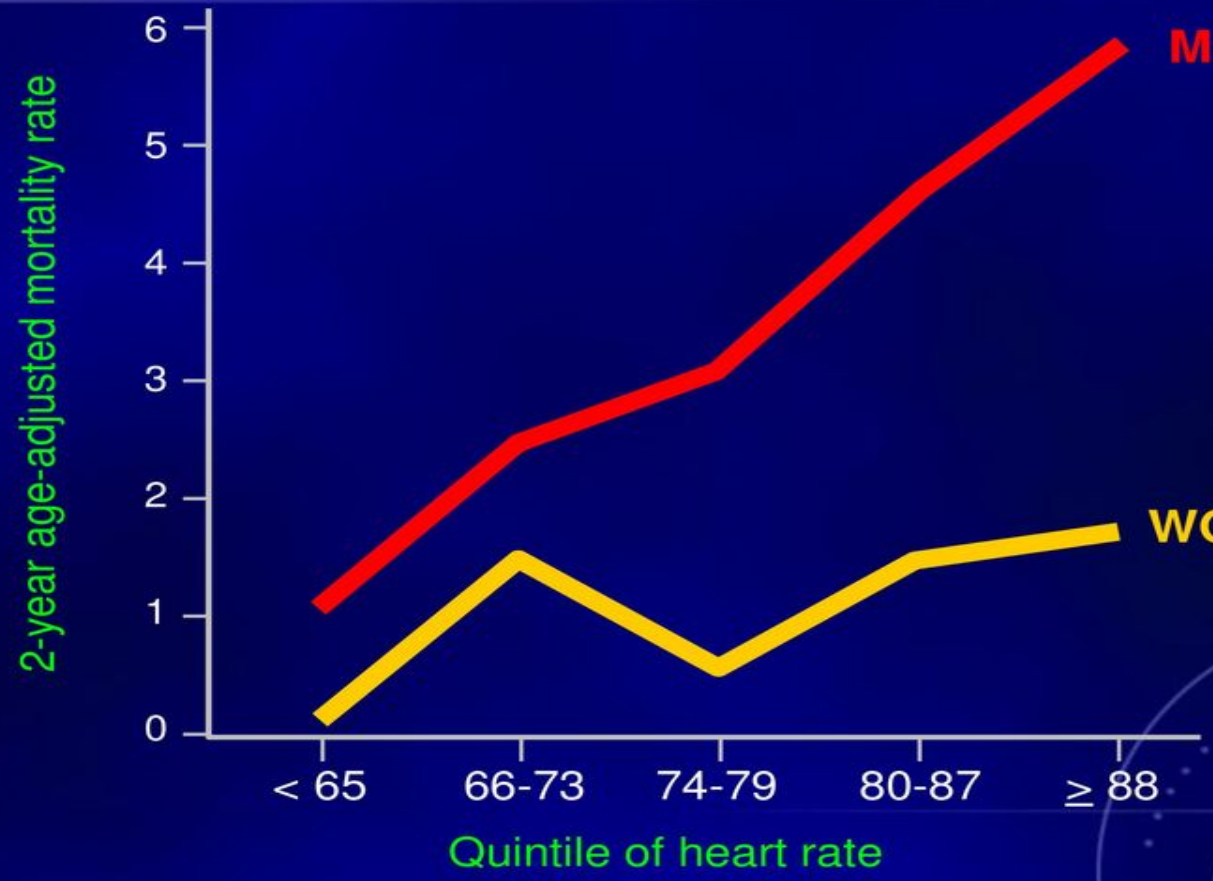
MERCK

Association Between Heart Rate and Other Risk Factors for Atherosclerosis



Palatini P & Julius S, J

Elevated HR Predicts Male Sudden Death



Adapted from Kannel et al., Am Heart J., 1985

MERCK

Table 4 Factors influencing cardiovascular risk in patients with hypertension

Demographic characteristics and laboratory parameters
Sex[a] (men >women)
Age[a]
Smoking (current or past history)[a]
Total cholesterol[a] and HDL-C
Uric acid
Diabetes[a]
Overweight or obesity
Family history of premature CVD (men aged <55 years and women aged <65 years)
Family or parental history of early-onset hypertension
Early-onset menopause
Se[illegible]ary lifestyle
Ps[illegible]social and socioeconomic factors
Heart rate (resting values >80 beats/min)

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension; European Heart Journal(2018) 00,1-98

MERCK

Recommendations	Class	Level
Among all antihypertensive drugs, **ACE inhibitors, ARBs, beta-blockers, CCBs, and diuretics** (thiazides and thiazide-like such as chlortalidone and indapamide) have demonstrated effective reduction of BP and CV events in RCTs, and thus are indicated as the basis of antihypertensive treatment strategies.	I	A
Combination treatment is recommended for most hypertensive patients, as initial therapy. Preferred combinations should comprise a RAS blocker (either an ACE inhibitor or an ARB) with a CCB or diuretic. Other combinations of the five major classes can be used.	I	A
It is recommended that beta-blockers are combined with any of the other major drug classes when there are specific clinical situations, e.g. angina, post-myocardial infarction, heart failure, or heart-rate control.	I	A
It is recommended to initiate an antihypertensive treatment with a two-drug combination, preferably in a SPC. Exceptions are frail older patients and those at low risk and with grade 1 hypertension (particularly if SBP is < 150 mmHg).	I	B
It is recommended that if BP is not controlled with a two-drug combination, treatment should be increased to a three-drug combination, usually an RAS blocker + CCB + thiazide/thiazide-like diuretic, preferably as an SPC.	I	A
It is recommended that if BP is not controlled with a three-drug combination, treatment should be increased by the addition of spironolactone or, if not tolerated, other diuretics such as amiloride or higher doses of other diuretics, a beta-blocker, or an alpha-blocker.	I	B
The combination of two RAS blockers is not recommended.	III	A

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension; European Heart Journal(2018) 00,1-98 doi: 10.1093/euzheartj/ehy339

MERCK

Постигането на прицелни нива на АН изисква мултитерапия[1]

	Брой лекарствени продукти, необходими за постигане на АН 140/90 mmHg				
Пациенти	**1**	**2**	**3**	**4**	**5 +**
Мъже (всички възрасти) n	**333**	**400**	**408**	**248**	**104**
Мъже (всички възрасти) %	**22.3%**	**26.8%**	**27.3%**	**16.6%**	**7.0%**
Жени (всички възрасти) n	**154**	**263**	**387**	**317**	**219**
Жени (всички възрасти) %	**11.5%**	**19.6%**	**28.9%**	**23.7%**	**16.3%**

Монотерапията постига ефективно понижение на АН само при ограничен брой пациенти с хипертония.[3]

≥75% от пациентите се нуждаят от мултитерапия за постигане на прицелни нива на АН.[2]

1. Adapted from Marshall T. *J Hum Hypertens* 2005;19:317-9.
2. Gradman A *et al. J Am Soc Hypertens* 2010;4:42-50.
3. Mancia G *et al*. *J Hypertens* 2009*; 27:2121-58*

MERCK

Основания за прилагане на комбинирана терапия[1-3]

- **Комбиниране на лекарствени продукти с действие върху различни физиологични системи за постигане на по-висока ефективност[1]**
- **Блокиране на контра-регулаторните отговори[1]**
- **Ефективно лечение на умерена/тежка хипертония**
- **Намаляване вариабилитета на АН в сравнение с монотерапия [1,3]**

>75% от пациентите се нуждаят от комбинирана терапия за постигане на прицелни нива на АН[2]

1. Sever P, Messerli FH. *Eur Heart J* 2011;32:2499-506.
2. Gradman A *et al. J Am Soc Hypertens* 2010;4:42-50.
3. Rothwell P et al., Lancet 2010, 375: 895-905

MERCK

Критерии за оптимална комбинирана терапия[1,2]

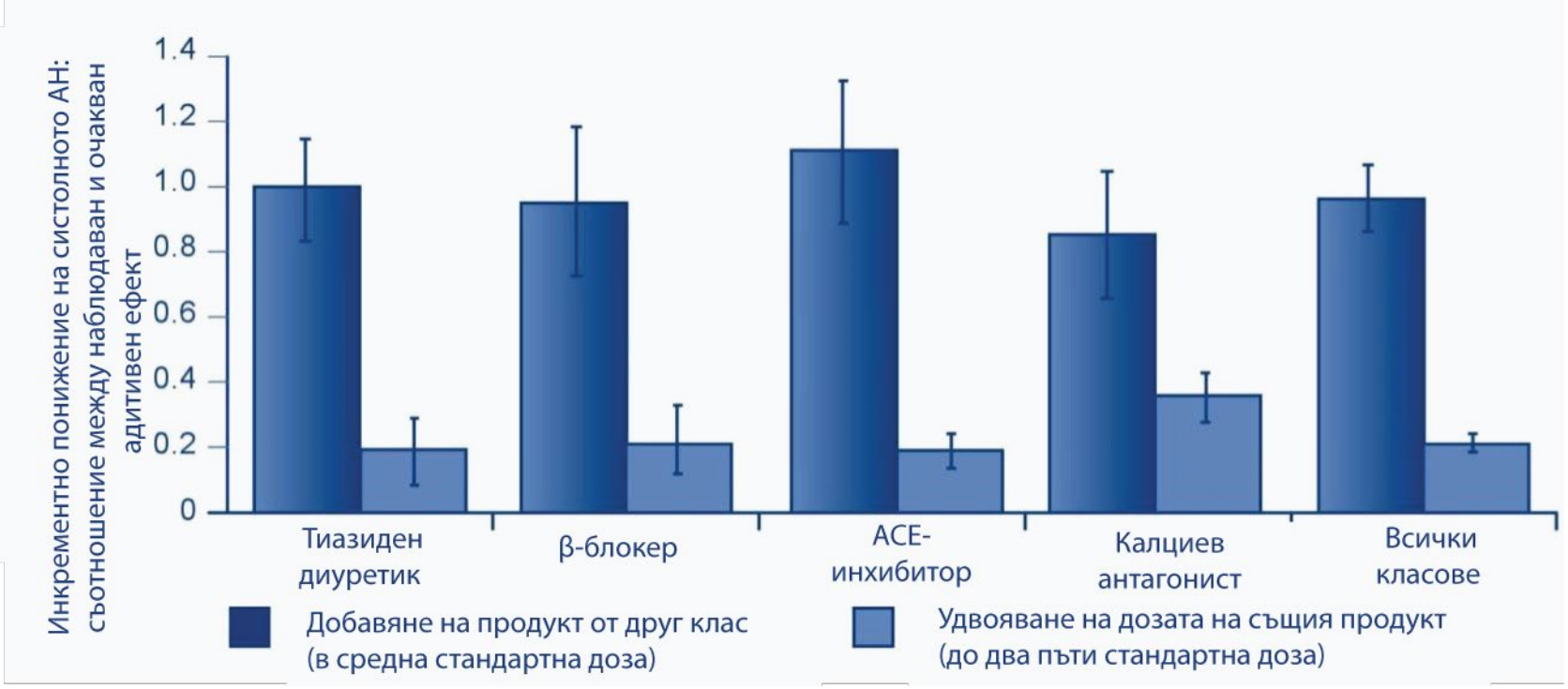
- **Различни и допълващи се механизми на действие на съставните лекарствени продукти**
- **Постигане на по-висок антихипертензивен ефект при комбинирана терапия в сравнение с този на всеки от компонентите в монотерапия**
- **Намаляване или поне неувеличаване на честотата на нежелани реакции**
- **Ефективност на комбинацията при еднократен дневен прием**
- **Прилагане на фиксирани дозови комбинации в една таблетка, за подобряване на придържането към лечението**

Комбинираната терапия се препоръчва от ръководствата на ESH/ESC[2]

1. Struijker-Boudier H *et al. Int J Clin Pract* 2007;61:1592-602.
2. Mancia G *et al*. *J Hypertens* 2013;31:1281–357.

MERCK

Комбинираната терапия е по-ефективна от увеличаването на дозата при монотерапия



Метаанализ на 42 изпитвания с 10968 пациенти показва, че комбинацията от две антихипертензивни средства от различни лекарствени класове постига почти 5 пъти по-голямо допълнително понижение на АН в сравнение с удвояване на дозата при монотерапия.

Адпатирано по Wald D *et al. Am J Med* 2009;122:290-300.

Фиксираните дозови комбинации подобряват комплайънса и придържането към лечението

Ретроспективен анализ на кохорта от 14 449 пациенти с хипертония, получавали фиксирана дозова комбинация и преминали на свободна комбинация

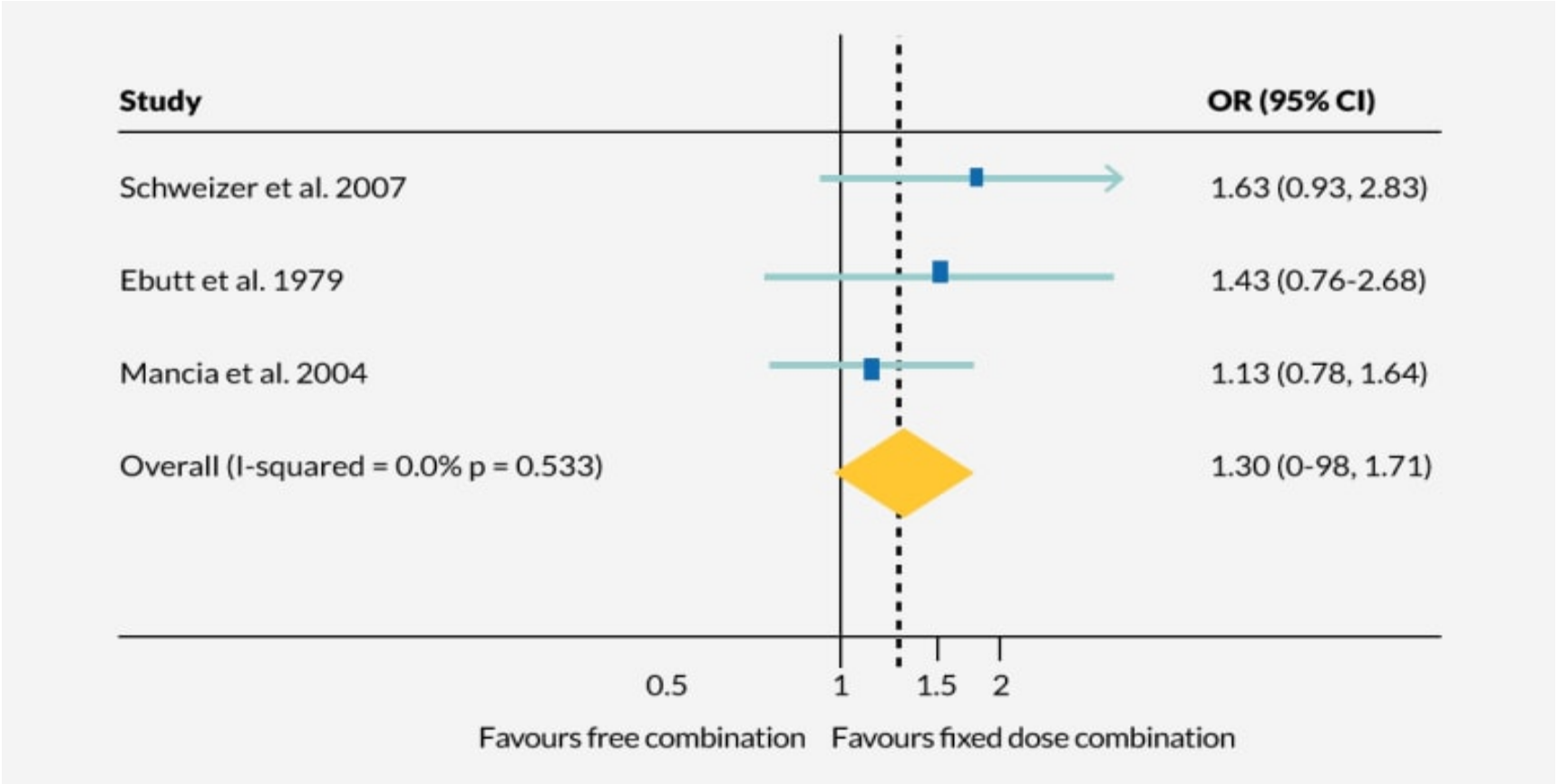
*Пациентите са били считани за придържащи се към лечението, ако са останали на терапията през последния месец

** Комплайънс, оценяван според съотношението на притежаване на лекарството (MPR)

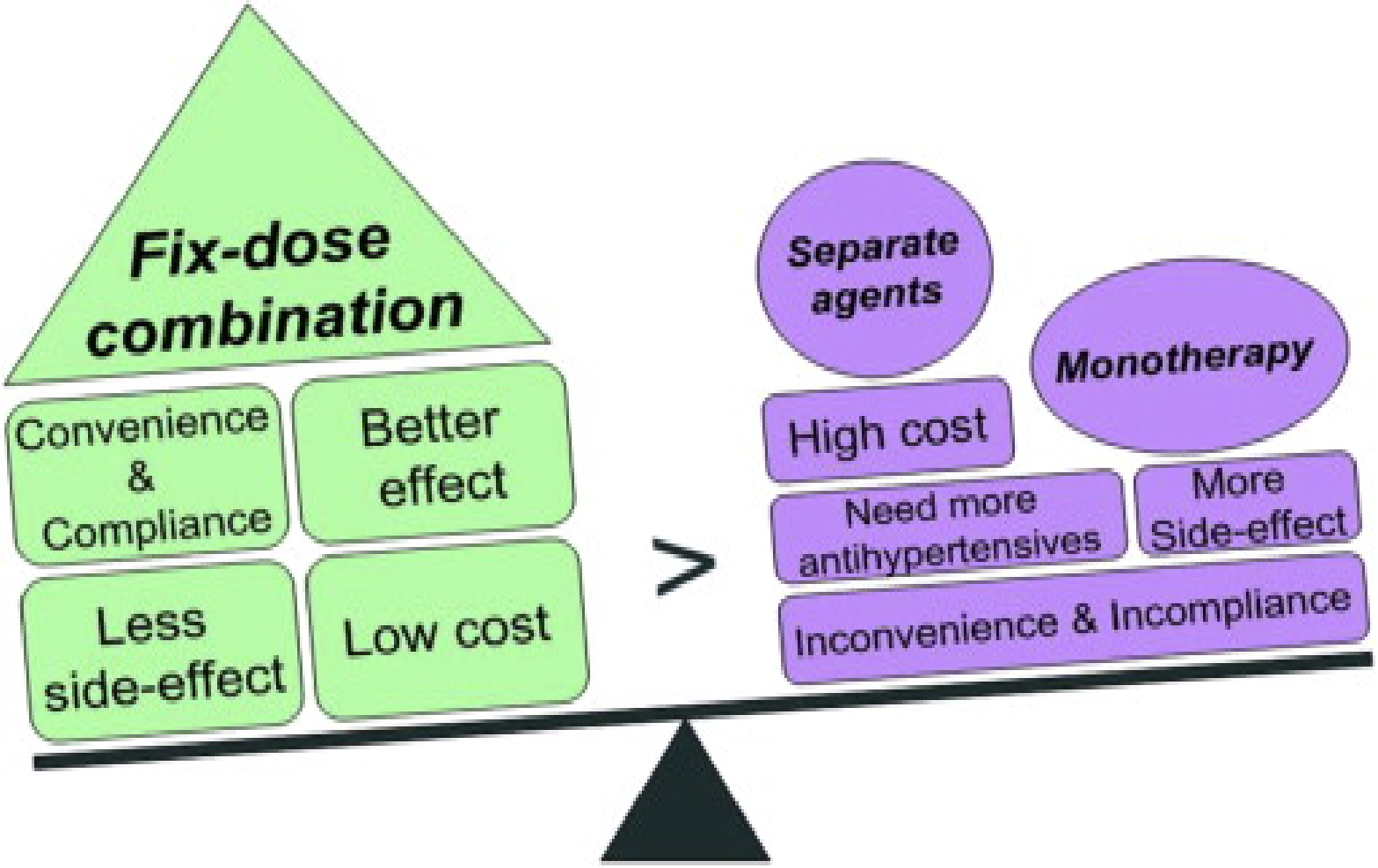
Адаптирано по Hess G. *Pharmacy & Therapeutics* 2008;33:652-66.

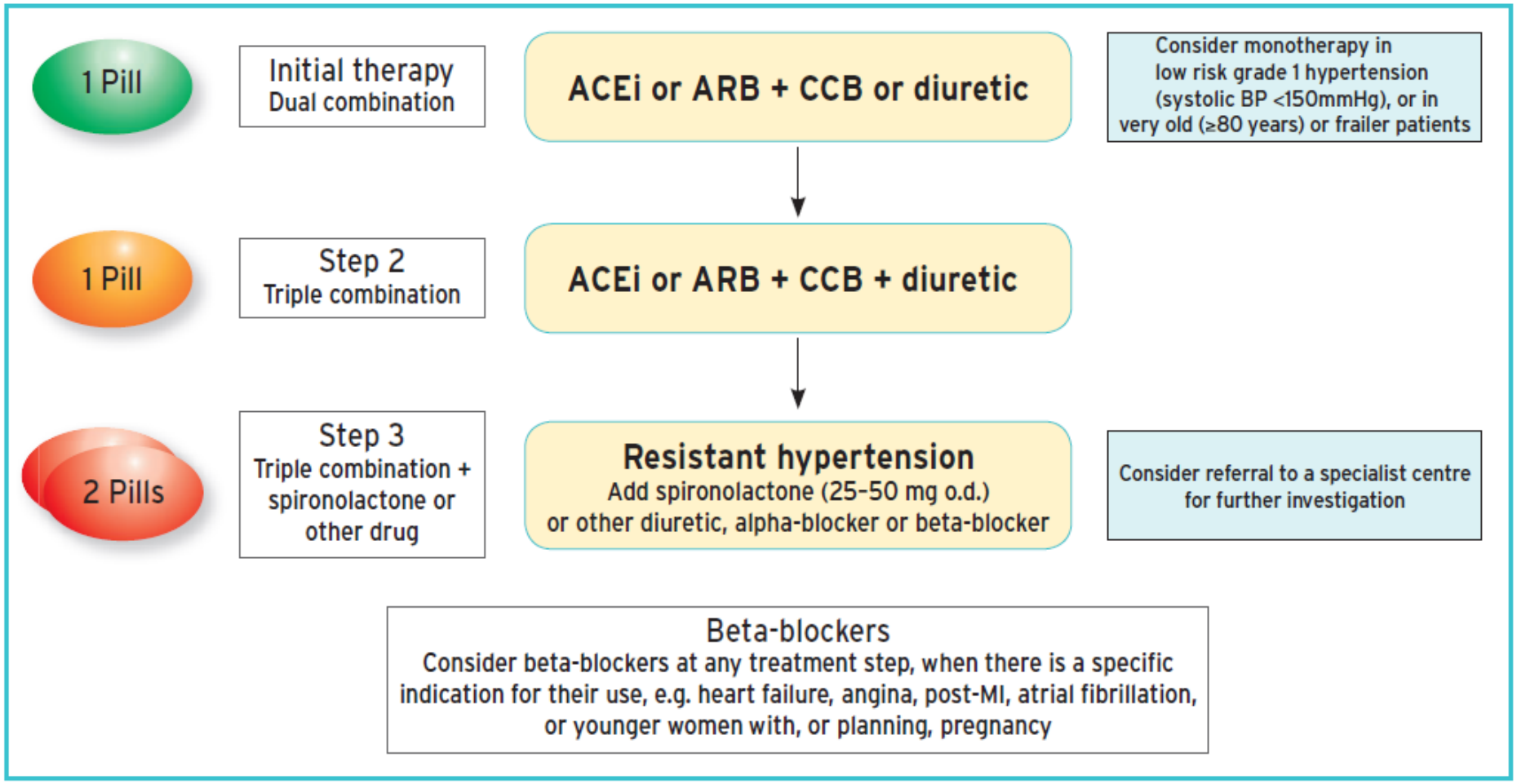
MERCK

Предимства на фиксираните комбинации



Адаптирано по Gupta A *et al. Hypertension* 2010;55:399-407.


Fix-dose combination
Convenience & Compliance
Better effect
Less side-effect
Low cost
>
Separate agents
Monotherapy
High cost
Need more antihypertensives
More Side-effect
Inconvenience & Incompliance



2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension; European Heart Journal(2018) 00,1-98 doi: 10.1093/euzheartj/ehy339

MERCK

Артериална хипертония и коронарна артериална болест

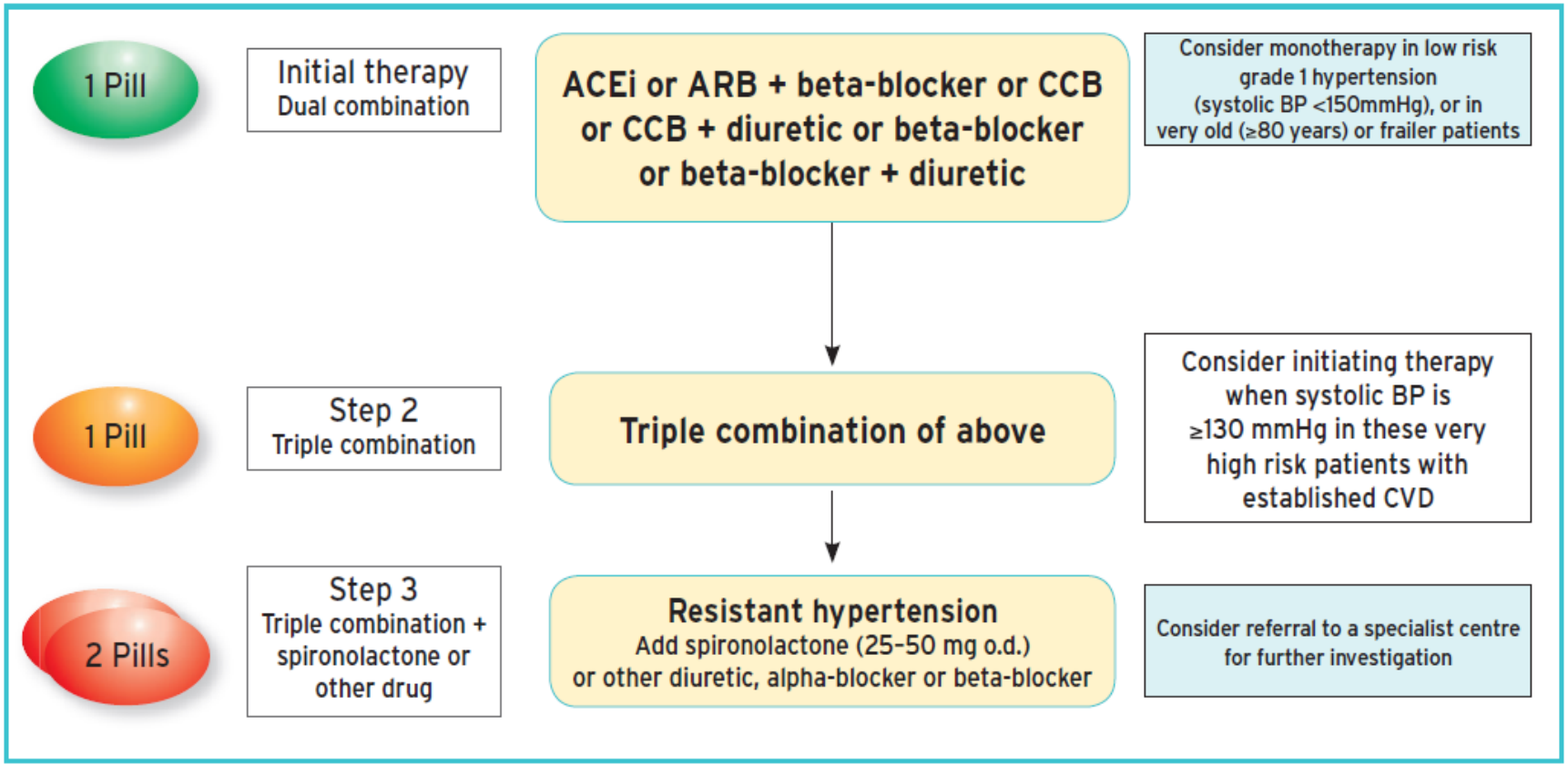


Figure 5 Drug treatment strategy for hypertension and coronary artery disease. ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; BP = blood pressure; CCB = calcium channel blocker; CVD = cardiovascular disease; o.d. = omni die (every day).

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension; European Heart Journal(2018) 00,1-98 doi: 10.1093/euzheartj/ehy339

MERCK

Артериална хипертония и сърдечна недостатъчност

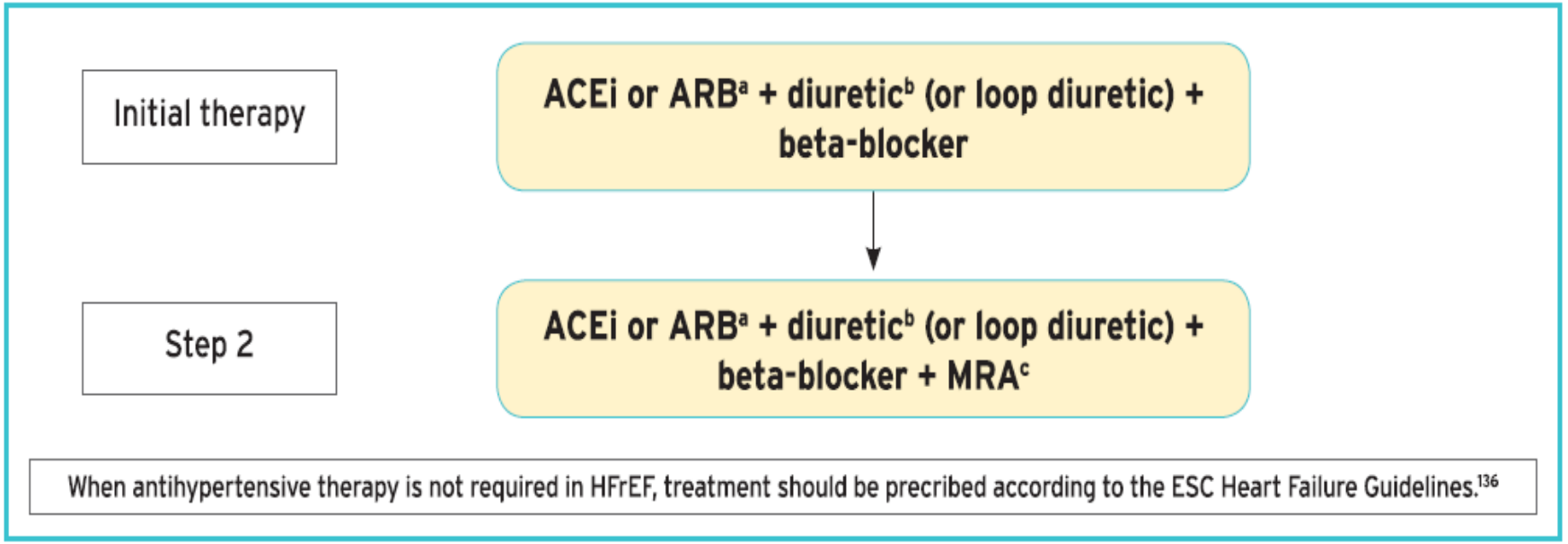


Figure 7 Drug treatment strategy for hypertension and hear failure with reduced ejection fraction. Do not use non-dihydropyridine CCBs (e.g. verapamil or diltiazem). ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CCB = calcium channe blocker; ESC = European Society of Cardiology; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist.
[a]Consider an angiotensin receptor/neprilysin inhibitor instead of ACEi or ARB per ESC Heart Failure Guidelines.[136]
[b]Diuretic refers to thiazide/thiazide-like diuretic. Consider a loop diuretic as an alternative in patients with oedema.
[c]MRA (spironolactone or eplerenone).

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension; European Heart Journal(2018) 00,1-98 doi: 10.1093/euzheartj/ehy339

MERCK

Established CV or renal disease
Cerebrovascular disease: ischaemic stroke, cerebral haemorrhage, TIA
CAD: myocardial infarction, angina, myocardial revascularization
Presence of atheromatous plaque on imaging
Heart failure, including HFpEF
Peripheral artery disease
Atrial fibrillation

Артериална хипертония и коронарна артериална болест

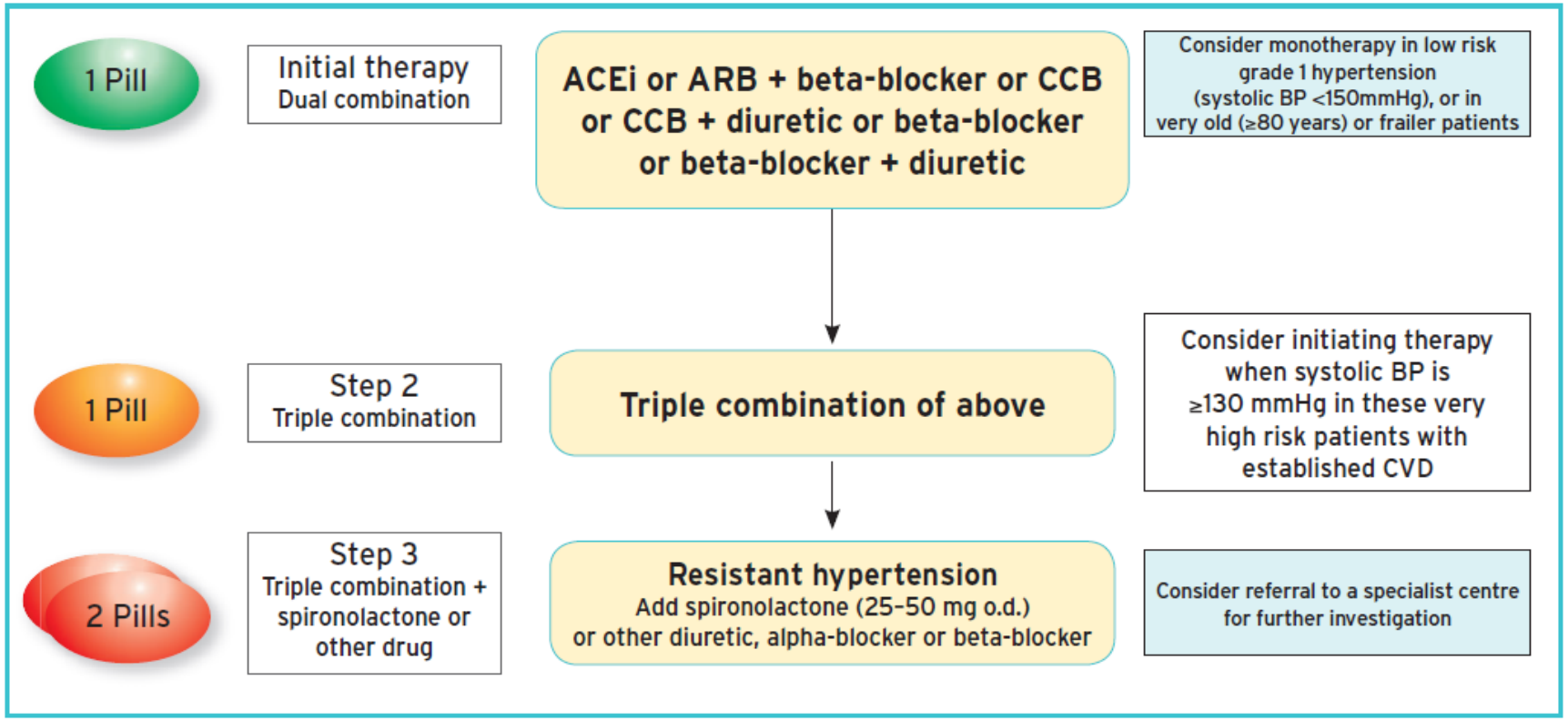
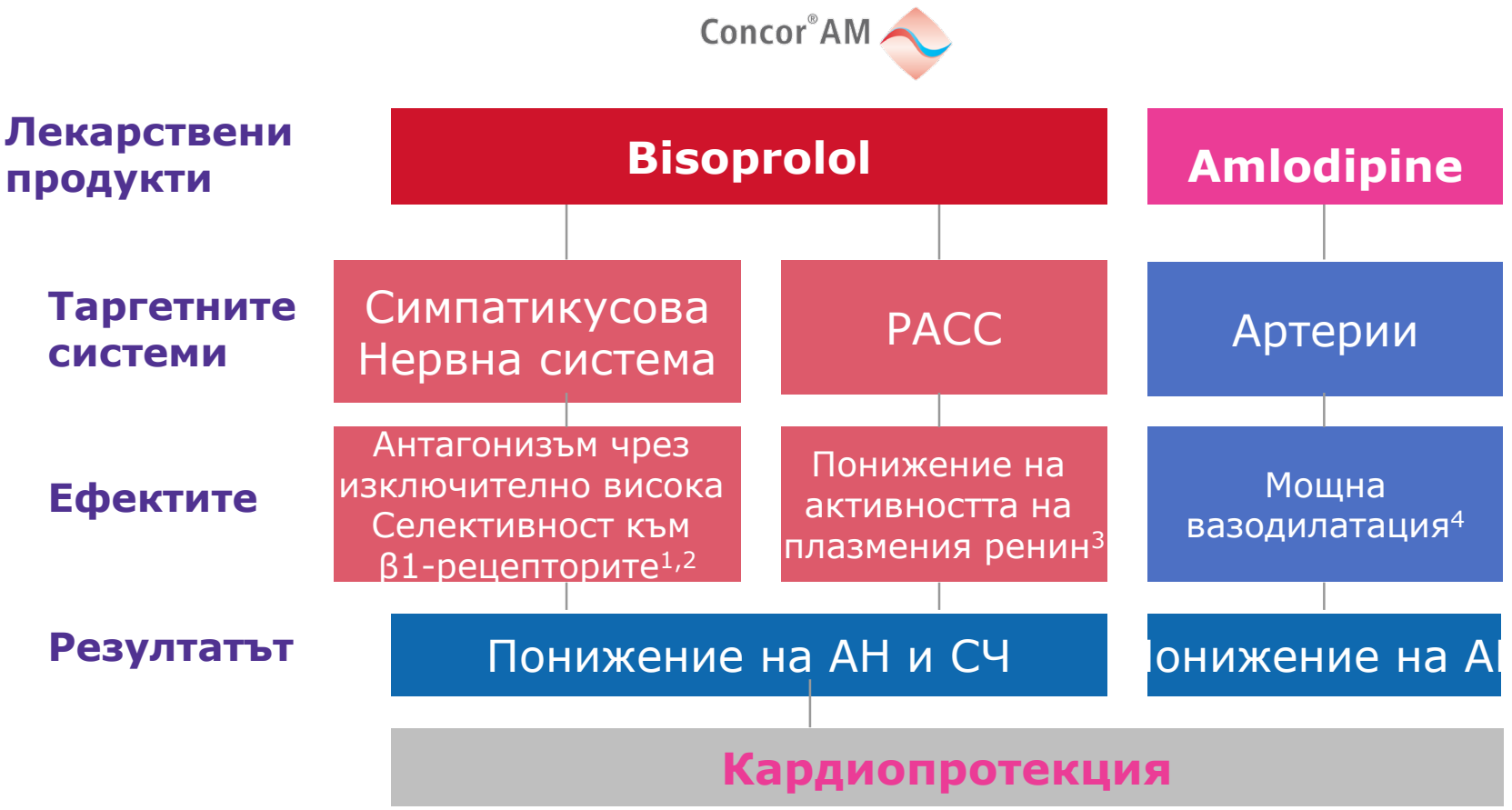


Figure 5 Drug treatment strategy for hypertension and coronary artery disease. ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; BP = blood pressure; CCB = calcium channel blocker; CVD = cardiovascular disease; o.d. = omni die (every day).

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension; European Heart Journal(2018) 00,1-98 doi: 10.1093/euzheartj/ehy339

MERCK

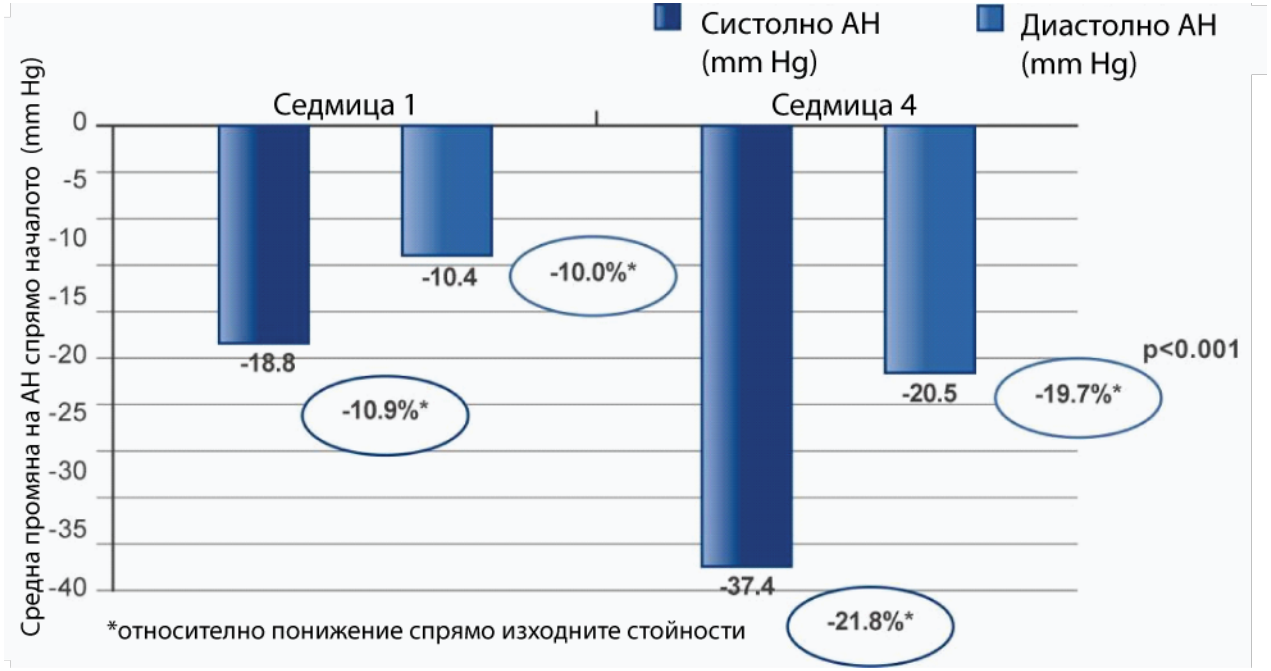
Допълнителна кардиопротекция, отвъд контрола на артериалното налягане



1.Murdoch D and Heel RC. *Drugs* 1991;41:478-505;
2.Cruickshank JM. *Int J Cardiol* 2007;120:10-27;
3. Palatini P *et al. Drugs* 2006;66:133-144.

Concor®AM е лекарствен продукт по лекарско предписание
ПРУ Мерк България ЕАД, София, бул. Ситняково 48
Дата на последно одобрение на КХП: 25.09.2020

Комбинацията между bisoprolol и amlodipine (5+5 mg) осигурява сигнификантно понижение на АН в рамките на първите 4 седмици



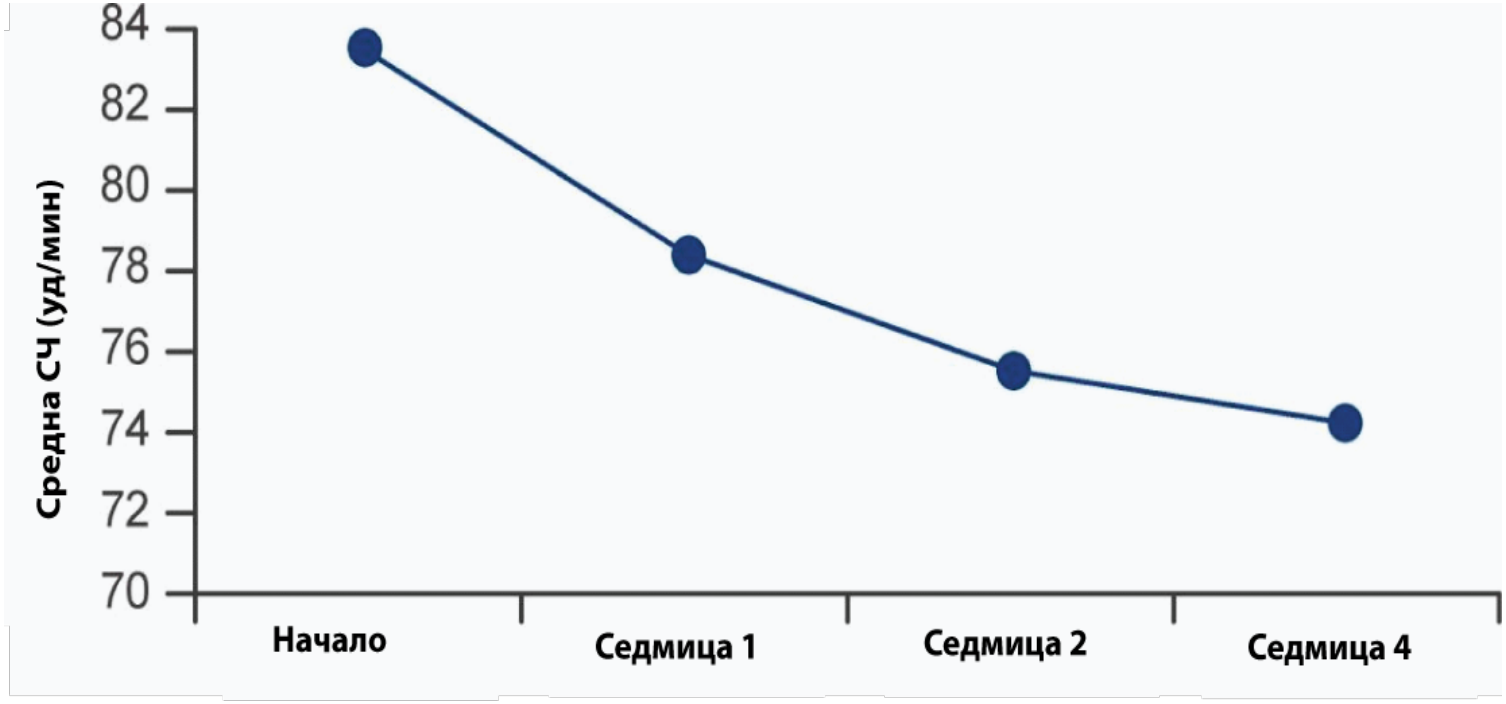
Високо ниво на отговор : 82.5% от пациентите са достигнали таргетно АН(<140/90 mmHg)

Обсервационно, открито, несравнително проучване на 801 пациенти с хипертония степен II от 169 центъра.

Adapted from Rana R & Patil A. *Indian Pract* 2008;61:225-34.

MERCK

Комбинацията от bisoprolol и amlodipine (5 mg + 5 mg) понижава сигнификантно сърдечната честота в рамките на 4 седмици



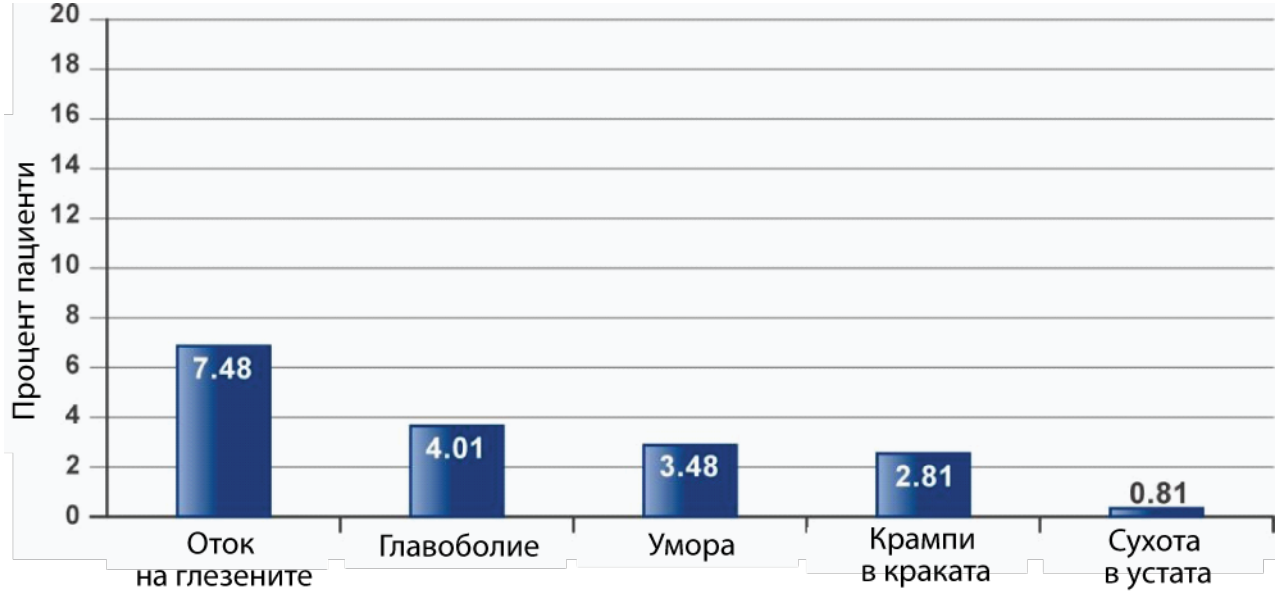
Обсервационно, открито, несравнително проучване на 801 пациенти с хипертония степен II от 169 центъра.

Adapted from Rana R & Patil A. *Indian Pract* 2008;61:225-34.

MERCK

Добър профил на поносимост

Нежелани реакции, съобщени в хода на проучването



След 4 седмици лечение с комбинация от bisoprolol и amlodipine (5 mg + 5 mg), 90% от пациентите съобщават за добра до отлична поносимост

Обсервационно, открито, несравнително проучване на 801 пациенти с хипертония степен II от 169 центъра.

Adapted from Rana R & Patil A. *Indian Pract* 2008;61:225-34.

MERCK

Резултати от реалната клинична практика - кохортен анализ на повече от 10 000 пациента

Cardiol Ther (2015) 4:179–190
DOI 10.1007/s40119-015-0045-z

ORIGINAL RESEARCH

Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients

Ulrike Hostalek · Danuta Czarnecka · Ernst M. W. Koch

To view enhanced content go to www.cardiologytherapy-open.com
Received: July 10, 2015 / Published online: August 8, 2015
© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

Подобрена ефективност и придържане към терапията при лечение с фиксирана дозова комбинация Concor® AM в сравнение със свободна комбинация бизопролол и амлодипин

Резултати от реалната клинична практика - кохортен анализ на повече от 10 000 пациента

- 10,532 пациента, 48% жени
- Средна възраст 59г.
- (23% <50 и 15% >70)
- 22 % захарен диабет
- 38 % ССЗ
- Период 2013-2014
- Преминаване от монотерапия към ФДК
- Проследяване 3ти и 6ти месец

Parameter	Mean (±SD)	Median	Q1–Q3
Age (years)	59 (11)	59	52–67
Height (cm)	170.1 (17)	170	164–177
Weight (kg)	81.3 (15)	80	72–90
BMI (kg/m^2)	28.1 (4)	28	25.5–30
Systolic BP (mmHg)	147.3 (15)	148	139–160
Diastolic BP (mmHg)	88.6 (10)	90	80–95
Pulse (beats/minute)	76 (10)	76	68–82
Fasting glucose (mg/dL) ($N = 2429$)	99.1 (21)	96	88–105
Duration of hypertension (years	9.2 (5)	7	2.5–12
Duration of free combination treatment prior to switch (months)	19.5 (22)	14	7–24
Dosages (free combination) (mg/day)			
Bisoprolol	5.5 (2)	5	5–5
Amlodipine	6.1 (2)	5	5–5

BMI body mass index, *BP* blood pressure, *SD* standard deviation

MERCK

Cardiol Ther (2015) 4:179–190

По-добър контрол на АН с ФДК в сравнение със свободна комбинация

Table 3 BP at study start and after 6 months

	Systolic BP (mmHg) $N = 9435$ Mean (±SD)	Diastolic BP (mmHg) $N = 9585$ Mean (±SD)
Visit 1 (Study start)	147.3 (15)	87.9 (10)
Visit 3 (after 6 months)	130.9 (10)	79.1 (7)
Difference before–after	16.6 (16)	9.5 (11)
	Systolic BP (mmHg) $N = 9435$ N (%)	**Diastolic BP (mmHg) $N = 9585$ N (%)**
Improvement	7754 (82.2)	7010 (73.2)
No change	884 (9.4)	1478 (15.4)
Worsening	797 (8.4)	1097 (11.4)

BP blood pressure, *SD* standard deviation

Средно намаление на САН -16,6 mmHg и на ДАН -9,5 mmHg в сравнение със старта на наблюдението

Cardiol Ther (2015) 4:179–190

Отлично придържане към терапията – над 95 %

Table 2 Patient adherence at Visit 3 (after 6 months)

Adherence (% of prescribed tablets taken)	*N* (%)
Excellent (>90%)	7562 (85.6)
Good (76–90%)	1093 (12.4)
Good to excellent (≥76%)	8660 (98.1)
Moderate (51–75%)	145 (1.7)
Bad (<50%)	25 (0.3)
Total	8830 (100.0)

Много добра поносимост-рапортувани само 89 странични реакции - 0,7%

Cardiol Ther (2015) 4:179–190

MERCK

*Characteristics of **LODOZ**® at a glance*

High efficacy

- Control of hypertension in up to 84% of patients
- Effective in a broad range of patients regardless of age, race or gender
- Recommended by the JNC VI and other guidelines
- Approved by the FDA as first-line treatment of hypertension

Low rate of adverse events

- Low-dose drug
- Specifically developed to minimize dose-related side effects
- Side-effect profile comparable to placebo

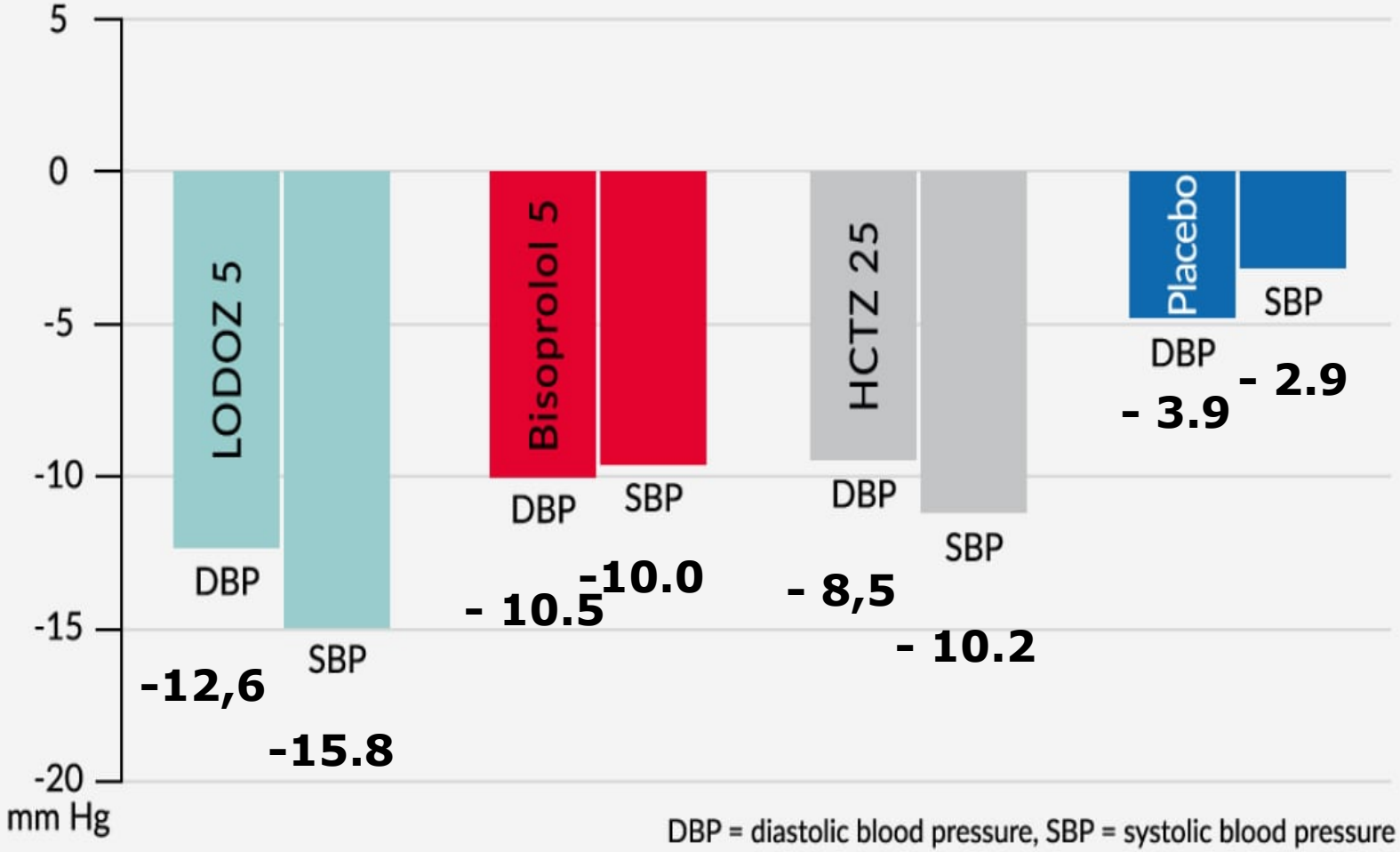
Multi-active mode of action

- Additive antihypertensive efficacy
- Blood pressure reduction via different mechanisms
- Metabolically neutral

Improved compliance

- Improvement in quality of life
- Once-daily dosage (consistent 24 hour-efficacy)
- Low discontinuation rates

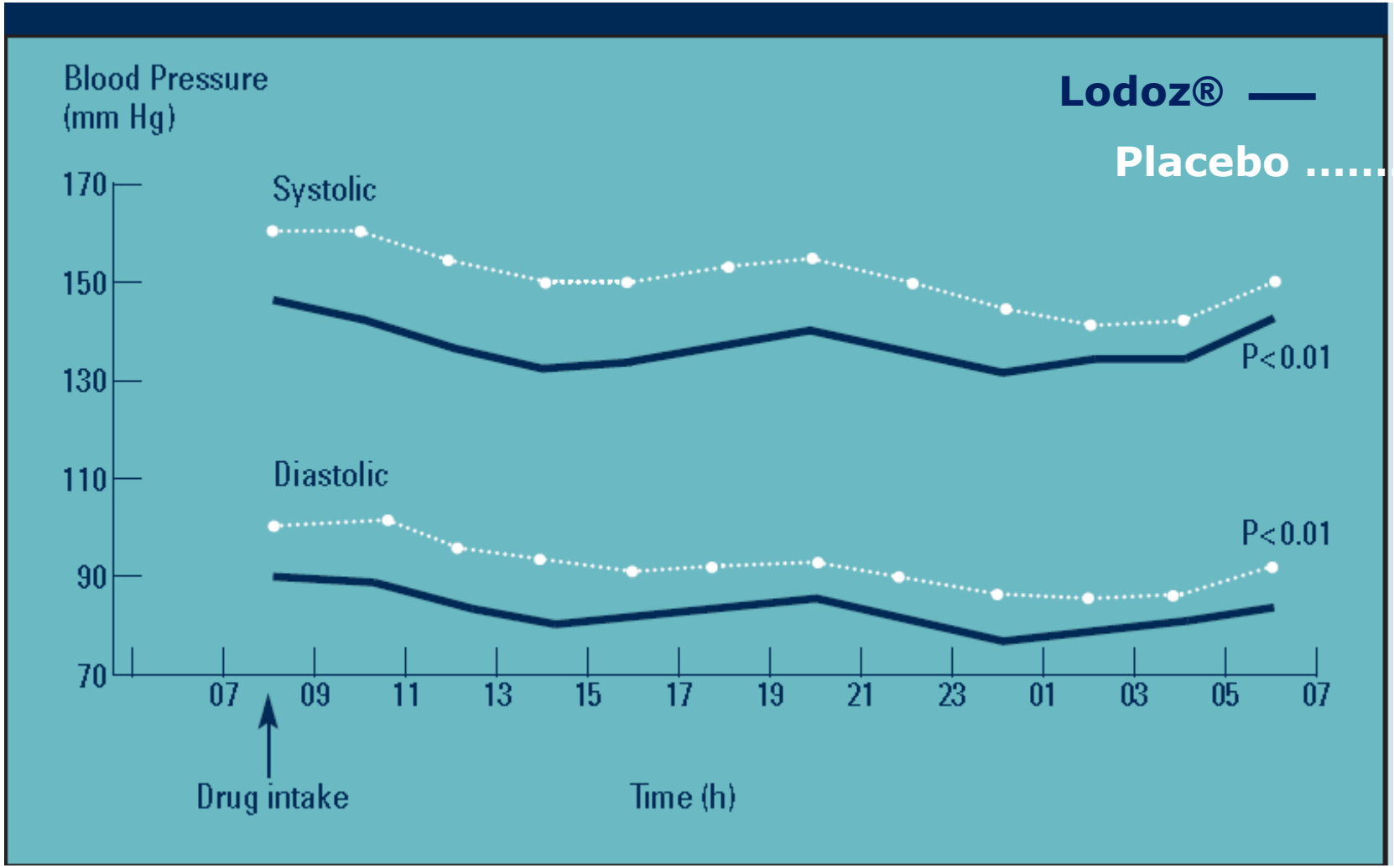
Comparison of reduction of systolic and diastolic blood pressure



Frishman et al., First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension, J Clin Pharmacol . 1995 Feb;35(2):182-8

MERCK

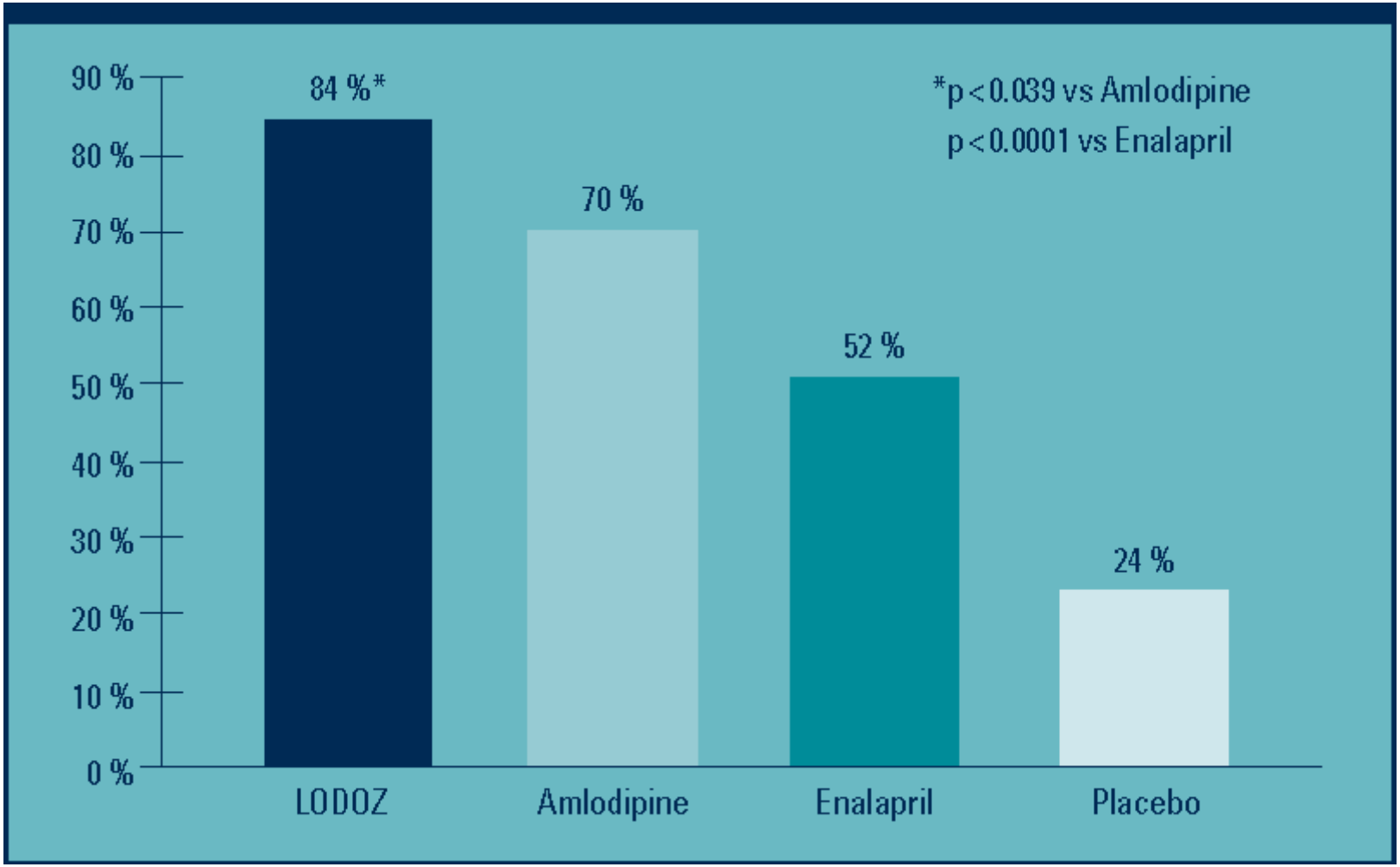
24-часова ефективност на Lodoz® спрямо placebo при лека и умерена АХ



LEWIN AJ, LEUG MC, TARGUM S, et al., A clinical trial evaluating the 24-hour effectof Bisoprolol 5/Hydrochlorothiazide 6.25 combination in patients with mild to moderate hypertension. Clin Cardiol.1993; 16 : 732-736

MERCK

Сравнение на нивото на отговор при лечение на АХ с Lodoz®, Amlodipine, Enalapril и placebo

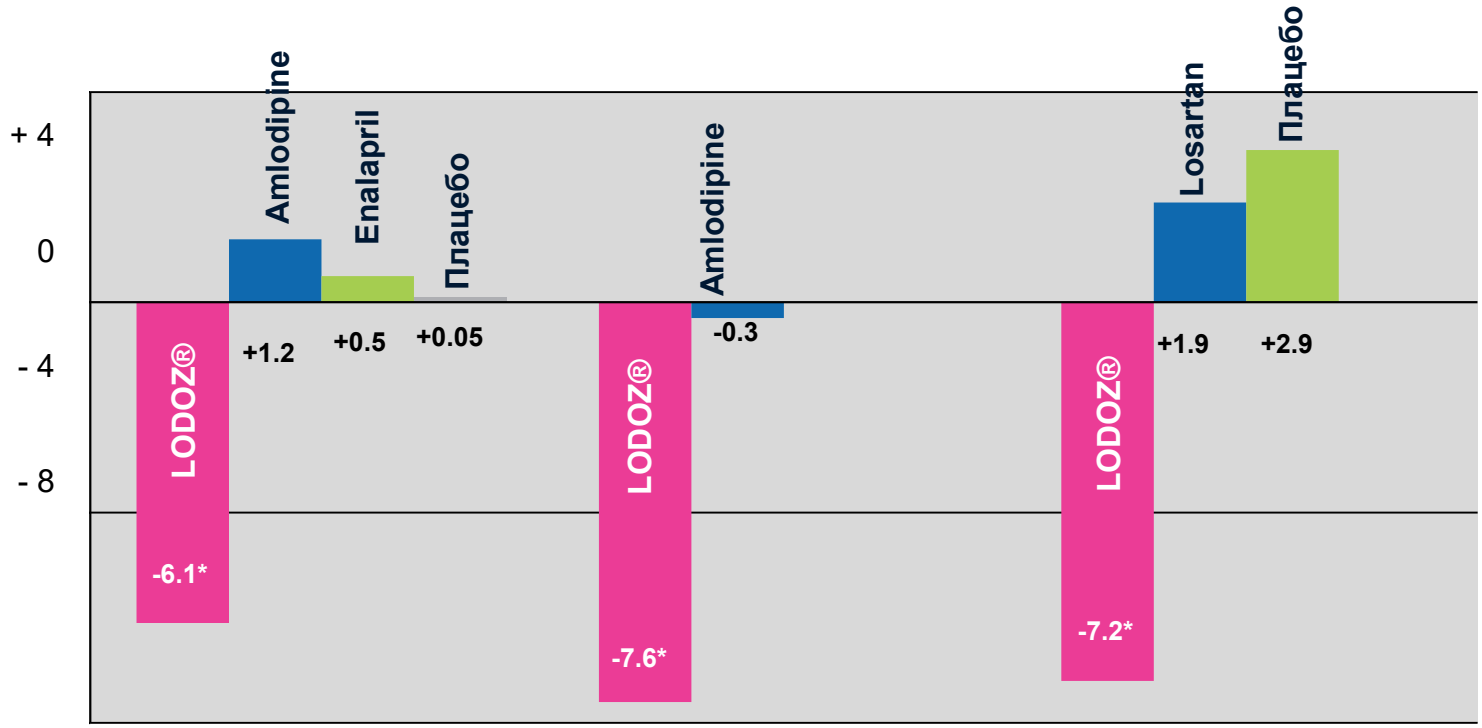


NEUTEL JM, ROLF CN, VALENTINE SN, et al., Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of Bisoprolol/6.25 HCTZ versus Amlodipine, Enalapril, and placebo., Cardiovasc Rev Rep.1996; 17: 33-45.

MERCK

Понижение на СЧ при лечение с LODOZ® vs. други терапии

Промени спрямо изходните стойности на сърдечната честота в покой (уд/мин)



NEUTEL et al., 1996
Cardiovasc Rev Rep.; 17:33-45

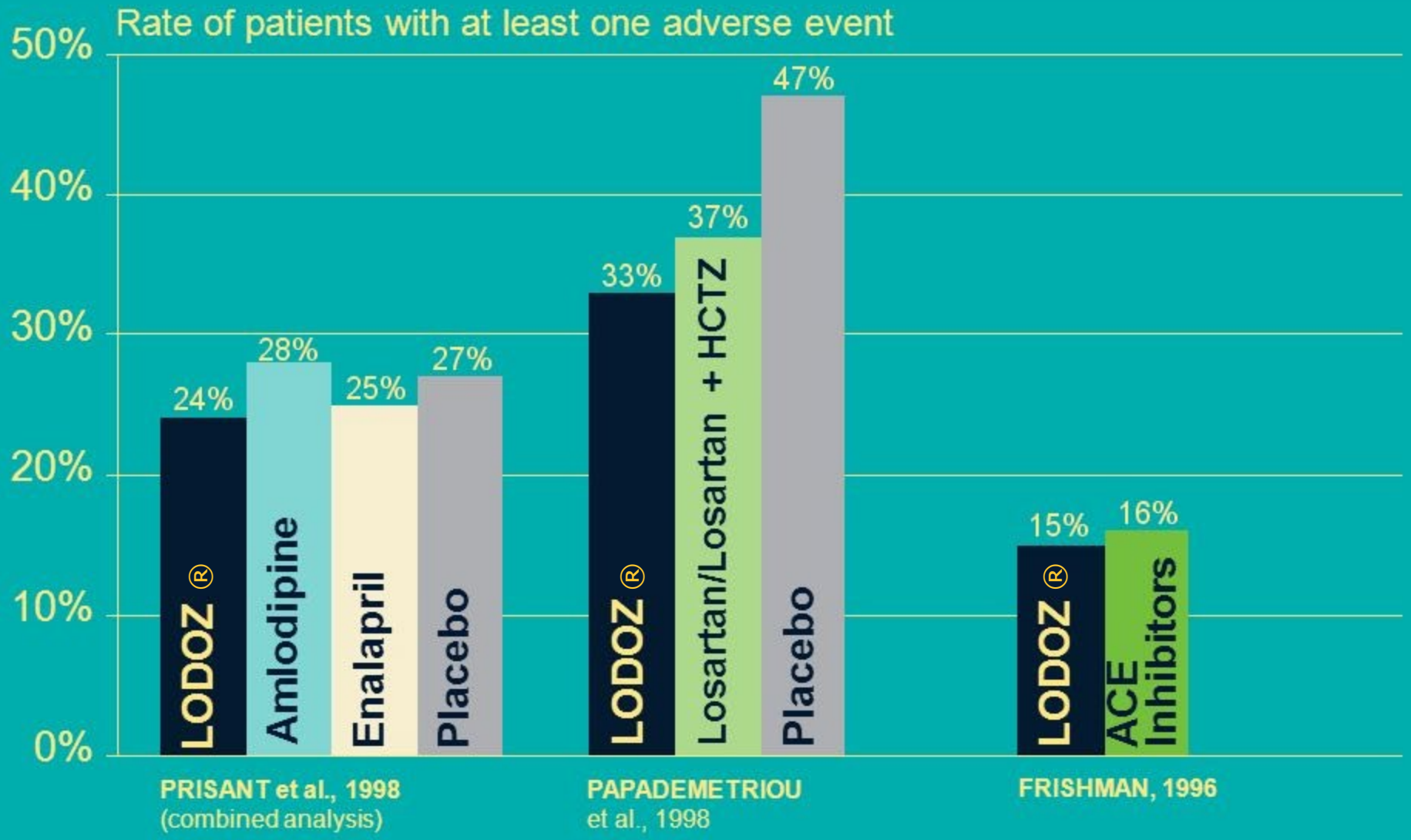
BENETOS et al., 2000
Am Heart J.; 140:e14

PAPADEMETRIOU et al., 1998
Cardiovasc Rev Rep.; Dec.

*LODOZ® сигнификантна разлика vs. Референтни медикаменти

MERCK

*Incidence of adverse events under **LODOZ**® vs. Amlodipine, Enalapril, ACE Inhibitors and placebo*



PRISANT et al., Am J Ther. 1998; 5:313-321
FRISHMAN et al., ZIAC National Hypertension Trial Report, 1996
PAPADEMETRIOU et al., Cardiovasc Rev Rep. 1998 (Dec)

Предимства на Lodoz®

1. Продължителното антихипертензивно действие на HCTZ произтича от общото намаляване на периферното съпротивление и свързано свиване на плазмения обем [1-2]
2. Фармакодинамичните проучвания показват, че дозата от 6,25 mg HCTZ в LODOZ® усилва намаляването на кръвното налягане, с честота на хипокалиемия, сравнима с тази на плацебо [3-4]
3. LODOZ® - ниска честота на хипокалиемия [5]

1. BAKRIS GL, FROHLICH ED. The evolution of antihypertensive therapy: an overview of four decades of experience. J Am Coll Cardiol. 1989; 14:1595-1608.
2. DE CARVALHO JGR, DUNN FG, LOHMÖLLER G, et al. Hemodynamic correlates of prolonged thiazide therapy: comparison of responders and
3. non-responders. Clin Pharmacol Ther.1977; 22: 875-880.
4. DEQUATTRO V, WEIR MR. Bisoprolol fumarate/Hydrochlorothiazide 6.25 mg: a new low-dose option for first-line antihypertensive therapy. Adv Ther.1993; 10 : 197-206.
5. Frishman WH et.al. J Clin Pharmacol 1995;35:182–188

Lodoz® е лекарствен продукт по лекарско предписание

ПРУ Мерк България ЕАД, София, бул. Ситняково 48

Дата на последно одобрение на КХП: 28.01.2021