Číslo: 2/2021 ISSN 2644-6375 23. augusta 2021

# NÚSCH*letters*

Aktuálne informácie o liekoch od farmaceutov nemocničnej lekárne NÚSCH, a.s.

## Faktory ovplyvňujúce výber vhodnej soli liečiva:

*Farmaceutické faktory*

- očakávaná lieková forma
- spôsob podávania
- urýchlenie/predĺženie uvoľňovania liečiva

*Chemická štruktúra liečiva*

- lipofilita/hydrofilita
- hygroskopickosť
- chemická stabilita
- polymorfizmus
- rozpustnosť a rýchlosť rozpúšťania

*Farmakokinetické, farmakodynamické a bezpečnostné faktory*

- biologická dostupnosť, klírens
- nástup a ukončenie terapeutického účinku
- interakcie liečiva
- toxikologický profil liečiva
- vedľajšie účinky

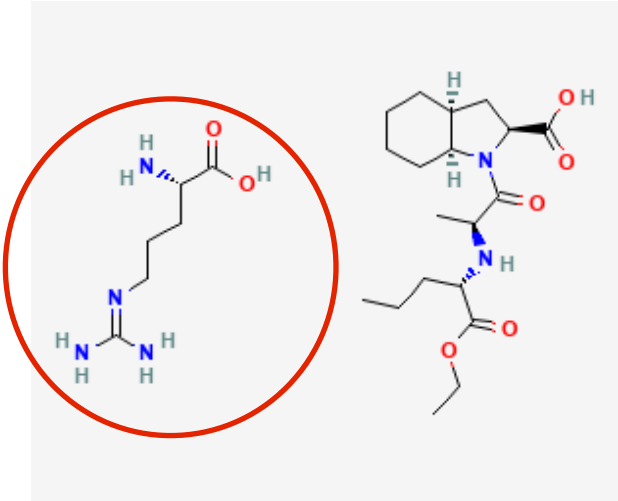
*Ekonomické faktory*

- obídenie/predĺženie patentovej ochrany originálneho lieku (1)

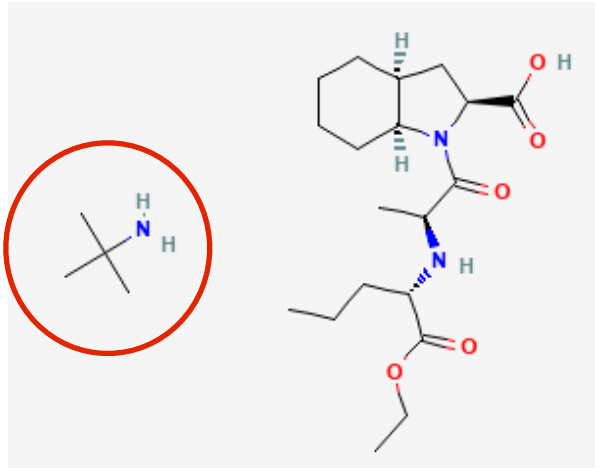
## Racionálny prístup pri výbere vhodnej soli perindoprilu v našich podmienkach

Perindopril je inhibítor angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (2). Dostupný je vo forme dvoch solí – **perindopril arginín** (sily sú násobkom čísla 5 – originálne lieky) a **perindopril erbumín** (= perindopriltercbutylamín; sily sú násobkom čísla 4 – generické lieky).

obr. 1. Chemický vzorec perindopril arginínu



obr. 2. Chemický vzorec perindopril erbumínu



## *Farmakologický účinok solí perindoprilu*

V rámci Európy bol perindopril **prvýkrát** uvedený na trh vo Francúzsku v roku 1988 vo forme soli **perindopril erbumín** ako COVERSYL 2 mg a COVERSYL 4 mg (5). Od roku 2005 je na Slovensku registrovaná nová forma soli **perindopril arginín,** dostupná pod názvom PRESTARIUM 5 mg a PRESTARIUM 10 mg (6).

Obe soli (perindopril arginín aj perindopril erbumín) obsahujú rovnaké množstvo terapeuticky aktívneho perindoprilu (viď Tabuľka č.1). Majú totožné indikácie: liečba hypertenzie, zníženie rizika srdcových príhod u pacientov s infarktom myokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze (sily 4 mg alebo 5 mg, 8 mg alebo 10 mg), liečba symptomatického zlyhávania srdca (sily 4 mg alebo 5 mg) (7,8).

Tabuľka č. 1: Obsah aktívneho perindoprilu (7, 8)

| Perindopril erbumín | Perindopril arginín | Obsah terapeuticky aktívneho perindoprilu |
|---|---|---|
| 4 mg | 5 mg | 3,3 mg |
| 8 mg | 10 mg | 6,7 mg |

Biologická dostupnosť, absorpcia, distribúcia, metabolizmus a eliminácia boli porovnávané na zvieracích modeloch, pričom sledované farmakokinetické parametre medzi oboma soľami perindoprilu sú porovnateľné (9).

Bioekvivalencia týchto dvoch solí perindoprilu u ľudí bola preverovaná aj v otvorenej, randomizovanej štúdii, do ktorej bolo zapojených 36 zdravých mužských dobrovoľníkov. Skúmané soli perindoprilu vykazovali rovnakú antihypertenzívnu účinnosť bez klinicky významných zmien v biochemických a hematologických parametroch, vitálnych funkciách alebo parametroch EKG (9).

Výsledky multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej kohortovej štúdie s 524 participantmi poukázali na to, že 5 mg perindopril arginínu je v znižovaní krvného tlaku u pacientov s miernou až stredne závažnou esenciálnou hypertenziou rovnako účinná ako 4 mg perindopril erbumínu. Zároveň skonštatovali, že obidve soli sú ekvivalentné z hľadiska klinickej účinnosti a bezpečnosti (10). Výhodou perindopril arginínu je vyššia stabilita pri extrémnych podmienkach vysokej vlhkosti a vysokej teploty. Ich doba exspirácie je predĺžená z dvoch rokov na tri. V praxi to znamená, že v krajinách ako India či Brazília je liek dostatočne stabilný a nevyžaduje špeciálne balenie (9). V našich podmienkach sú lieky za štandardnej teploty aj vzdušnej vlhkosti skladované v súlade s Vyhláškou o požiadavkách na správnu lekárenskú prax (129/2012 Z. z.12), preto je tento benefit nepodstatný (11).
Keďže obe soli perindoprilu majú porovnateľný účinok a s ohľadom na nezanedbateľný ekonomický rozmer bolo Komisiou pre racionálnu farmakoterapiu a liekovú politiku NÚSCH, a.s. rozhodnuté, že sa v NÚSCH, a.s. uprednostní používanie soli perindopril erbumínu v monokomponentných, ako aj v kombinovaných liekoch pred perindopril arginínom. Zámeny liekov s obsahom perindoprilu sú popísané v tabuľke č. 2, v ktorej farebne vyznačené políčka sú lieky aktuálne dostupné v nemocničnej lekárni (NL).

Informácie o všetkých zámenách liekov, ktoré súvisia so zavedením Pozitívneho liekového listu pre rok 2021, boli rozposlané všetkým vedúcim a staničným sestrám.

## *Výhody používania jedinej formy perindopril erbumínu*

- Ušetrenie skladovacích priestorov v NL a na oddeleniach – doteraz 28 liekov obsahujúcich perindopril, po novom 15 liekov obsahujúcich perindopril bežne dostupných v NL
- Možnosť lepšieho nastavenia skladových zásob NL a oddelení – lepšia predikovateľnosť spotreby
- Zefektívnenie nakladania s verejnými financiami – ušetrenie vyše 5000€ ročne jednoduchou generickou substitúciou

Tabuľka č. 2: Zámena liekov s obsahom perindoprilu v NÚSCH, a.s.

| | **Perindopril arginín** | **Perindopril erbumín** |
|---|---|---|
| perindopril | PRESTARIUM A 5 mg | PRENESSA 4 mg |
| | PRESTARIUM A 10 mg | PRENESSA 8 mg |
| perindopril + amlodipín | PRESTANCE INITIO 3,5 mg/2,5 mg | - |
| | PRESTANCE 5 mg/5 mg | VIDONORM 4 mg/5 mg |
| | PRESTANCE 10 mg/5 mg | VIDONORM 8 mg/5 mg |
| | PRESTANCE 5 mg/10 mg | VIDONORM 4 mg/10 mg |
| | PRESTANCE 10 mg/10 mg | VIDONORM 8 mg/10 mg |
| perindopril + indapamid | NOLIPREL A 2,5 mg/0,625 mg | CO-PRENESSA 2 mg/0,625 mg |
| | NOLIPREL FORTE A 5 mg/1,25 mg | CO-PRENESSA 4 mg/1,25 mg |
| | NOLIPREL BI-FORTE A 10 mg/2,5 mg | CO-PRENESSA 8 mg/2,5 mg |
| perindopril + amlodipín + indapamid | - | CO-AMLESSA 2 mg/5 mg/0,625 mg |
| | TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/5 mg | CO-AMLESSA 4 mg/5 mg/1,25 mg |
| | TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg | CO-AMLESSA 4 mg/10 mg/1,25 mg |
| | TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/5 mg | CO-AMLESSA 8 mg/5 mg/2,5 mg |
| | TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/10 mg | CO-AMLESSA 8 mg/10 mg/2,5 mg |

Rovnakú zámenu zaviedol britský National Health Service už v roku 2018, kedy s odôvodnením, že perindopril arginín nemá žiadne klinické benefity v porovnaní s generickým perindopril erbumínom a rutinne nepodporuje preskripciu perindopril arginínu vzhľadom na finančnú efektivitu generického perindopril erbumínu (12). Rovnaká substitúcia je zavedená aj v niektorých francúzskych nemocniciach, kde pozitívny liekový list obsahuje jedinú soľ perindoprilu, finančne najefektívnejšiu pre zdravotnícke zariadenie (Hospices Civils de Lyon – skúsenosť autorky).

V ojedinelých prípadoch, ako je potvrdená alergia pacienta na generický prípravok a podobne, je možné objednanie jedného najmenšieho balenia originálneho lieku na meno pacienta.

***Pripravili:***

PharmDr. Kristína Krajčovičová

PharmDr. Kristína Szmicseková, PhD.

PharmDr. Slávka Porubcová

## *Zdroje:*

1. Gupta D, Bhatia D, Dave V, Sutariya V, Varghese Gupta S. Salts of Therapeutic Agents: Chemical, Physicochemical, and Biological Considerations. Molecules. 2018 Jul 14;23(7):E1719.

2. Brunton L, Knollmann B, Hilal-Dandan R. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th Edition. McGraw-Hill Education; 2017. 1440 p.

3. PubChem. Perindopril arginine [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 16]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12068809

4. PubChem. Perindopril erbumine [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 16]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441313

5. EMA. Coversyl [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2021 Aug 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/coversyl

6. State Institute for Drug Control, Slovak Republic [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 3]. Available from: https://www.sukl.sk/

7. SPC Prenessa 4 mg. 2021.

8. SPC Prestarium 5 mg. 2021.

9. Telejko E. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. Curr Med Res Opin. 2007 May;23(5):953–60.

10. Qi L, Zhao S, Li H, Guo Y, Xu G, Ge J, et al. [Efficacy comparison between 5 mg perindopril arginine salt and 4 mg perindopril tert-butylamine salt for patients with mild to moderate essential hypertension]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2015 Oct;43(10):863–7.

11. Slovak Republic. Decree of Ministry of Health of Slovak republic No. 129/2012 on requirements on good pharmaceutical practice, good manufacturing practice and good distribution practice. Slovak Republic 2012.

12. National Health Service, UK. Position statement on the prescribing of perindopril arginine [Internet]. 2018. Available from: https://www.swlmcg.nhs.uk/Policies/Position%20Statements/SWL%20Position%20statement%20perindopril%20arginine%20FINAL%20V2%20January%202018.pdf