

A fix dózisú kombináció előnyei a hypertonia és a hyperlipidaemia kezelésében

MÁRK LÁSZLÓ

ADVANTAGES OF FIXED-DOSE COMBINATION IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION AND HYPERLIPIDEMIA

Az atherosclerosis legfontosabb módosítható rizikófaktorai közé tartozó magas vérnyomás és a magas koleszterinszint gyakran fordulnak elő együtt. Együttes kezelésük jelentőségét hűzza alá az a mendeli randomizációs vizsgálatokból származó megfigyelés, amely szerint a genetikailag 10 Hgmm-rel alacsonyabb szisztolés vérnyomás és az 1 mmol/l-rel veleszületetten alacsonyabb LDL-koleszterin-szint együttes előfordulása esetén a nagy cardiovascularis esemény élethosszig tartó előfordulási kockázata 78%-kal alacsonyabb.

Az utóbbi évtizedben igen sok olyan készítmény jelent meg a terápiás palettán, amelyek három hatóanyaga között vérnyomás- és koleszterincsökkentő is van. Ezek lényegében a tágabban értelmezett polypill kategóriába tartoznak. A jól összeállított és hatékony hármas fix kombinációk elsődleges előnye a külön szedett komponensekkel szemben a szignifikánsan jobb adherence, amely által hatékonyabban csökkentik a cardiovascularis események gyakoriságát. Az összetevők flexibilis hatóanyag-tartalmával létrehozott tablettaválaszték egyedi kezelést tesz lehetővé.

High blood pressure and high cholesterol level, which are among the most important modifiable risk factors of the atherosclerosis, often occur together. The importance of their co-treatment is underlined by the observation from the Mendelian randomization trials, which shows that the combination of a genetically 10 mmHg lower systolic blood pressure and concomitantly lower LDL cholesterol levels of 1 mmol/L reduce the lifetime risk of a large cardiovascular event by 78%. In the last decade, quite a lot of products have appeared in the therapeutic palette; the three active agents also include blood pressure and cholesterol lowering agents. They essentially belong to the more widely interpreted polypill category. The primary advantage of well-composed and effective triple fixed combinations over separately taken components is significantly better adherence, which reduces the frequency of cardiovascular events more effectively. The range of tablets created with the flexible active agents enables individual treatment.

rizikófaktorok, hypertonia, LDL-koleszterin, fix dózisú kombinációk, polypill

risk factors, hypertension, LDL-cholesterol, fixed-dose combinations, polypill

dr. MÁRK László (levelezési cím/correspondence): Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórház, Kardiológia Osztály, Gyula/Békés County Central Hospital Pándy Kálmán Branch, Department of Cardiology; H-5700 Gyula, Semmelweis u. 1. E-mail: dr.mark.laszlo@gmail.com

Érkezett: 2023. március 4.

Elfogadva: 2023. március 13.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0139>

A javuló trendek ellenére a legtöbb halálestet az atherosclerosisral összefüggő betegségek okozzák, emiatt annak kezelése, illetve prevenciója az egészségügy egyik legfontosabb feladata. A már kialakult és tüneteket okozó érszűkület kezelését kardiológusok, neurológusok, angiológusok végzik a kezelési irányelvek, az azokban megfogalmazott terápiás célok szem előtt tartásával (1, 2). Azon betegeink ese-

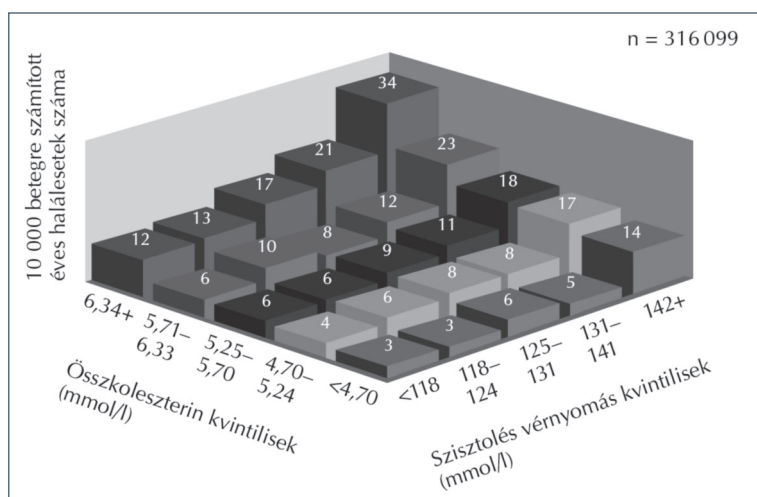
tében, akiknek nincs ismert érbetegségük, az atherosclerosis kialakulásának megakadályozása lenne a feladatunk, aminek az útja a rizikófaktorok kezelése vagy azok kialakulásának megelőzése (primordiális prevenció).

A valóság az, hogy sok, érbetegségtől mentesnek látszó egyénben már jelen van az atherosclerosis. Egy, a közelmúltban bemutatott svéd vizsgálatban 25 ezer olyan 50–64 éves egyénen végez-

tek coronaria-CT-angiográfiát, akiknek nem volt ismert érbetegségük. A néma atherosclerosis gyakorisága 42,1% volt, az 50% feletti coronariaszűkületé pedig 5,2%. Az 50 éves férfiak harmadában, a 64 évesek kétharmadában igazolódott az elváltozás valamilyen formája, a 60 évnél idősebbekben pedig már 10% körüli gyakoriságú az 50% feletti szűkületet okozó plakk előfordulása. Megfigyelték azt is, hogy nőknél 10 éves késéssel jelentkeztek az érszűkületes elváltozások (3). Azt, hogy mennyire fontos lenne az időben elkezdett megelőzés, jelzi az a tény, hogy az európai irányelvek alapján kis kockázatú kategóriába tartozó vizsgált betegek közül a férfiak csaknem 50%-ában, a nőknek pedig körülbelül a 30%-ában igazolódott a koszorúér-atherosclerosis valamilyen formája. Ezek a betegek erősebb megelőző terápiát igényelnének, de a „néma” elváltozásuk miatt ez késik. Az adatok azt sugallják, hogy az eddiginél nagyobb energiát kell fordítani a hosszú távú megelőzésre, olyankor is, amikor még nem volt esemény, még nincs kimutatott szűkület, azaz a primer prevencióban. Ennek egyik útja a rizikófaktorok kezelése, amelyek közül kiemelt népegészségügyi jelentőségű a magas vérnyomás és a magas koleszterinszint.

A hypertonia és a hyperlipidaemia együttes előfordulása

A hypertonia és a hyperlipidaemia a legjelentősebb rizikófaktorok között szerepelnek, együttes előfordulásuk többszörözi a kockázatot. Az 1. ábrán a Multiple Risk Factor Intervention Trial



1. ábra. Az ISZB életkorra standardizált halálózása és a szisztolés vérnyomás-, valamint az összkoleszterinszint kapcsolata a Multiple Risk Factor Intervention Trial 316 099 betegének adata alapján (4)

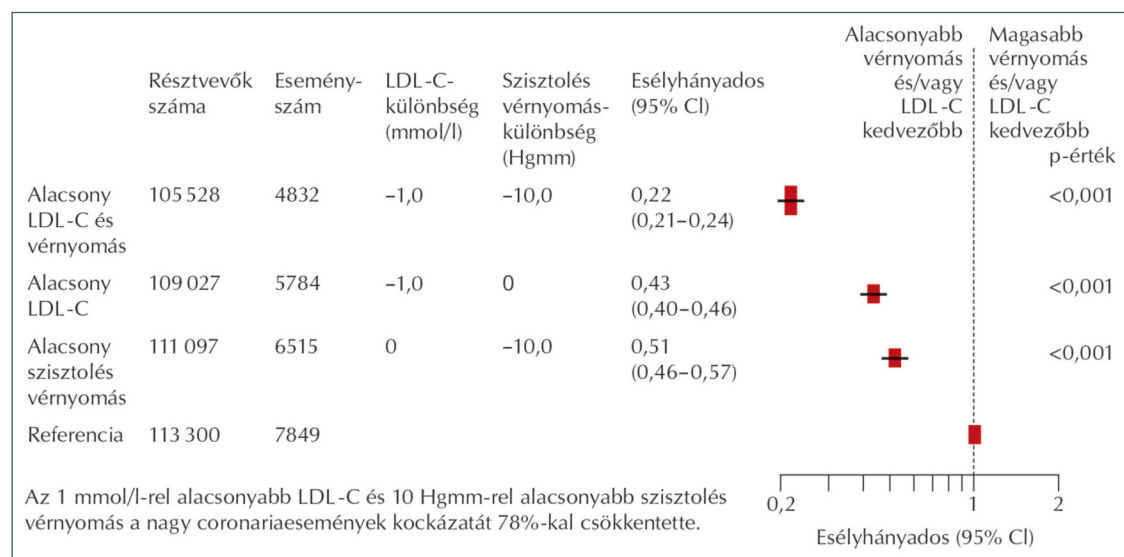
(MRFIT) 316 ezer betegének adatai alapján, a különböző szisztolés vérnyomás- és összkoleszterinszintek függvényében látható a 10 ezer főre számított egyéves ischaemiás szívbetegség- (ISZB-) halálózás. Megfigyelhető, hogy az életkorra standardizált ISZB-halálózást tekintve a két rizikófaktor magas és alacsony kvintilise között tízszeres különbség van (4).

Emberston és munkatársai szerint, ha primer prevenció nagy kockázatú betegekben hosszú távon 10%-kal csökkentenénk az átlagos koleszterinszintet és a vérnyomást, 45%-kal kevesebb nagy éresemény fordulna elő (5).

A hosszú távon, élethosszig fennálló alacsonyabb koleszterin és vérnyomás kedvező cardiovascularis hatását mendeli randomizációs vizsgálatok is igazolják, így például az Egyesült Királyság Biobankja 438 952 egyedének 65 éves korban történő követésével (ennyi volt a betegek átlagos életkora az elemzés időpontjában) az addig tapasztalt, csaknem 25 ezer coronariaeseménye alapján. A teljes genetikai vizsgálatok eredményeinek figyelembevételével kiválogatták azokat, akiknél a genetikailag alacsonyabb vérnyomás (61 exom mutációja alapján a szisztolés vérnyomás 3 Hgmm-rel volt alacsonyabb) és koleszterinszint (100 exom genetikai mutációja alapján az LDL-C átlagosan 0,39 mmol/l-rel volt alacsonyabb) fordult elő. Négy csoportot képeztek, a vad típusban nem volt mutáció, volt egy genetikailag alacsonyabb vérnyomásos, egy genetikailag alacsonyabb LDL-C-szintű és egy olyan csoport, ahol az alacsonyabb vérnyomás és koleszterin együtt fordult elő. Ha 10 Hgmm-re extrapolálták az alacsonyabb szisztolés vérnyomást, ennek hatására 49%-os csökkenés igazolódott a nagy coronariaesemények gyakoriságában, 1 mmol/l-re extrapolálva az LDL-C csökkenését pedig 57%-os volt a csökkenés mértéke. Ha együtt fordult elő a genetikailag, születéstől alacsonyabb LDL-C és a szisztolés vérnyomás, a csökkenés 78%-os volt (2. ábra). Ez lényegében azt igazolja, hogy a két rizikófaktor élethosszig tartó kezelésében jelentős lehetőségek rejlenek (6).

A fix kombinációk előnyei

A napi tevékenységünknek keretet adó kezelési irányelvek az egyes rizikófaktorok adekvát kezelése mellett újabban nagy hangsúlyt helyeznek a megfelelő beteg-együttműködés elérésére. A klinikai vizsgálatokban igazolt kedvező cardiovascularis hatásokat csak akkor várhatjuk el, ha a betegek beszedik a gyógyszereket. Kiemelkedően rossz a betegek gyógyszereszedési fegyelme



2. ábra. A mendeli randomizációs vizsgálatok alapján a genetikailag alacsonyabb vérnyomás és koleszterin jelentősen csökkenti a coronariaesemények kockázatát (6)

a lipidcsökkentésben, ezen belül is a statinokkal szemben. Az esetleg fennálló statinszepticitizmus áttörésének egyik lehetősége lenne a statinok fix dózisú kombinációban, másra ható szerekkel, például vérnyomáscsökkentőkkel együtt történő adása.

A statinok nem szedésének, illetve a szedésük abbahagyásának egyik legfőbb oka a mellékhatásoktól való félelem (7). Ez nagymértékben csökkenthető a hipertóniás szerrel való fix kombinációs adással, amikor az antitenzívumok jobb adherenciája a statint is magával húzza.

Egyértelműen igazolt, hogy a fix dózisú antitenzív szerek és a fix dózisú lipidcsökkentők szignifikánsan javítják az adherenciát (8–11).

Polypill

A polypill kifejezés olyan tablettát takar, amelyben a szívbetegségek kezelésére és megelőzésére több hatóanyag van. Nincs definiálva, hogy hány összetevőt tartalmaz, de egyöntetű vélemény, hogy vérnyomáscsökkentőnek kell benne lennie, és mivel prevencióról van szó, a legtöbb polypill statint is tartalmaz. Az elnevezést *Wald és Law* használta először 2003-ban. Azt feltételezték, hogy β -blokkoló, statin, ACE-gátló és acetilszalicilsav egy tablettában való használatával több mint 80%-kal lenne csökkenthető a cardiovascularis betegségek gyakorisága (12).

A polypill az elmúlt két évtizedben elő-előbukkant az irodalomban, főként az egészség-

ügyileg elmaradottabb országokban való alkalmazásra ajánlották, elismerve azt a hátrányát, hogy az egyes összetevők dózisa nem módosítható egyénileg. A legnagyobb előnye, hogy a beteg egy tablettában megkapja a már generikus fázisban lévő, relatíve olcsó komponenseket. A kevesebb tablettá javítja az adherenciát (13). Egy két évig tartó, randomizált vizsgálatban az öt vagy több gyógyszert szedő betegek esetében a beteg-együttműködés és a mortalitás között jelentős, fordított arányú összefüggést találtak (14). A polypill hátránya, hogy a különböző összetevők fix dózissal szerepelnek benne, áthidalható azzal, hogy az egyes hatóanyagokat változatos dózisokban tartalmazó készítménycsomagokat hoznak forgalomba.

Egy 2021-ben publikált 4,6 évig tartó tanulmányban (The International Polycap Study 3, TIPS-3) összesen 5713 közepes kockázatú, nem ismert érbeteget négy csoportba randomizáltak. Az egyik polypillt kapott (40 mg simvastatin, 100 mg atenolol, 25 mg hidroklorotiazid, 10 mg ramipril), a másik 85 mg acetilszalicilsavat, a harmadik placebót, a negyedik csoport pedig polypillt és 75 mg acetilszalicilsavat. A kompozit primer végpont (cardiovascularis okú halál, szívinfarktus, stroke, szívelégtelenség, újraélesztett szívhalál, revascularisatio) a placebóval szemben csak a polypill + acetilszalicilsav csoportban lett szignifikánsan (32%-kal) kedvezőbb (HR = 0,68, 95% CI, 0,48–0,96). Az acetilszalicilsavat kapó és a placebo csoport között nem volt szignifikáns különbség (HR = 0,86, 95% CI, 0,67–

1,10), és szignifikanciaközeli, 21%-os különbséget találtak a polypill- és a placebocsoportok között (HR = 0,79, 95% CI, 0,63–1,00) (15).

A TIPS-3-at és két másik primer prevenció vizsgálatot is magában foglaló, 18 ezer fő adatait elemző metaanalízis öt éves medián követési idővel annak a vizsgálatát tűzte ki célul, hogy a primer prevencióban hol az acetilszalicilsav helye a fix dózisú polypill alkalmazásában. A primer végpont az első szívinfarktusig, stroke-ig, revascularisatióig, cardiovascularis halálig eltelt idő volt. Szignifikáns különbség volt a fix dózisú polypill stratégia javára a primer végpontban és annak egyes komponenseire nézve az acetilszalicilsav nélkül is, de acetilszalicilsavval markánsabban. A primer végpont 38%-kal volt alacsonyabb a fix dózisú polypillcsoportban (HR = 0,62, 95% CI 0,53–0,73), 47%-kal, ha az acetilszalicilsavat is tartalmazott (HR = 0,53, 95% CI 0,41–0,67), és 32%-kal acetilszalicilsav nélkül (HR = 0,68, 95% CI 0,57–0,81) (16). Az idézett tanulmányok azt támasztják alá, hogy a primer prevencióban helye van a polypill megközelítésnek.

A SECURE vizsgálat (Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly) 2499 fő hat hónapon belül szívinfarktuson átesett beteget randomizált a szokásos kezelésre vagy polypill alkalmazására, amely 100 mg acetilszalicilsavat, 2,5 vagy 5 vagy 10 mg ramiprilt, és 20 vagy 40 mg atorvastatint tartalmazott. A kompozit primer végpont cardiovascularis halálból, szívinfarktusból, nem fatális stroke-ból és sürgős revascularisatióból állt. Ezek előfordulása a 36 hónapos követési idő alatt 32%-kal volt ritkább a polypillt kapók között (17). A SECURE az első, polypill adásával végzett, randomizált tanulmány volt infarktuson átesett betegeknél. A nyílt vizsgálat hat különböző formulációt tartalmazó

polypillt alkalmazott, a kedvező hatás a jobb adherenciában rejlett (18).

Záró gondolatok

A három hatóanyagot, statint és vérnyomáscsökkentőket tartalmazó, fix kombinációs készítmények lényegében polypillek. A hármas kombináció által magában hordozza a jobb adherenciát. Ha az egyes összetevők változatos hatóanyag-tartalommal kerülnek kiszerezésre, az kiküszöböli a polypill legnagyobb hátrányát, a flexibilitás hiányát.

A bevezetés előtt álló rosuvastatin, perindopril, amlodipin fix kombinációs szer három jól ismert, régóta alkalmazott hatóanyagot tartalmaz változatos dózissokkal. A rosuvastatin mint a legerősebb statin (20 mg-ja ráadásul a nagy intenzitású statinok csoportjába tartozik) a vérnyomáscsökkentőkkel egy tablettába kombinálva jobb adherenciát eredményezhet. A perindopril az egyik legtöbbet használt, legtöbb evidenciával rendelkező ACE-gátló, amelynek a vérnyomáscsökkentés mellett preventív indikációja is van. Az amlodipin az egyik leghosszabb felezési idejű antitenzív szer, antiatheroscleroticus és egyéb kedvező pleiotrop tulajdonsággal.

Lipidcsökkentési céllal a rosuvastatin, a perindopril és az amlodipin fix kombinációs formában elsősorban primer prevenció céllal adandó, de kombinálható ezetimibbel, vagy ezetimibbel és 10 vagy 20 mg rosuvastatinnal, és így az alacsonyabb (akár 1,4 mmol/l) LDL-C-célértékek elérésére is nagyobb esély van.

Chapman és munkatársai 8400 beteg adatainak retrospektív elemzésével azt találták, hogy az egyszerre, vagy egymáshoz képest rövid időn belül elkezdett vérnyomás- és lipidcsökkentő kezelés szignifikánsan javítja a betegek adherenciáját (ami így 34%-kal jobb, mintha a két szer indítása között két-három hónap telne el), és a kisebb tablettaszám is egy további, együttműködést javító tényező (19).

Ha az egyes összetevők változatos hatóanyag-tartalommal kerülnek kiszerezésre, az kiküszöböli a polypill legnagyobb hátrányát, a flexibilitás hiányát.

Irodalom

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- A VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia különszám. *Metabolizmus* 2021;19:1-66.
- Bergström G, Persson M, Adiels M, et al. Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population. *Circulation* 2021;144:916-29. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055340>.
- Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for

- 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
5. Emberson J, Whincup P, Morris R, et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004;25:484-91. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.012>. PMID: 15039128.
 6. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2019;322:1381-91. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>.
 7. Bradley CK, Wang TY, Li S, et al. Patient-reported reasons for declining or discontinuing statin therapy: Insights from the PALM registry. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011765. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011765>.
 8. Bangalore S, Shahane A, Parkar S, et al. Compliance and fixed-dose combination therapy. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:184-9. <https://doi.org/10.1007/s11906-007-0033-3>.
 9. Baumgartner A, Drame K, Geutjens S, et al. Does the polypill improve patient adherence compared to its individual formulations? A systematic review. *Pharmaceutics* 2020;12:190. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020190>.
 10. Kamat SA, Bullano MF, Chang CL, et al. Adherence to single-pill combination versus multiple-pill combination lipid-modifying therapy among patients with mixed dyslipidemia in a managed care population. *Curr Med Res Opin* 2011;27:961-8. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.562494>.
 11. Simonyi G, Ferenci T. A simvastatin/ezetimib kombinációk alacsony perzisztenciája a lipidcsökkentő terápiában [Low persistence of simvastatin and ezetimibe fixed combination in the lipid lowering therapy]. *Orv Hetil* 2015;156:141-5. <https://doi.org/10.1556/OH.2015.30085>.
 12. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1419>.
 13. Thom S, Poulter N, Field J, et al; UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918-29. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.277064>.
 14. Wu JY, Leung WY, Chang S, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:522. <https://doi.org/10.1136/bmj.38905.447118.2F>.
 15. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al; International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;384:216-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028220>.
 16. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al; Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1133-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4).
 17. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al; SECURE Investigators. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>.
 18. Liuzzo G, Patrono C. A SECURE polypill as a strategy at the heart of secondary prevention. *Eur Heart J* 2022;43:4534-5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac518>.
 19. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1147-52. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147>.



eLitMed.hu

Válogatás az eLitMed.hu orvostudományi portál Ökológia rovatának szemlézéseiből

A fényszennyezés károsítja az emberek és az ökológiai rendszerek egészségét

A nappalok és éjszakák ciklikus váltakozása évmilliárdok óta fennáll, az ezt megzavaró éjszakai mesterséges fény tehát evolúciós szempontból is új dolog. A *Landscape Ecology* szaklapban megjelent tanulmány, a „The impact of artificial light at night on human and ecosystem health: a systematic literature review” fajokon átívelő mintázatokat tárt fel, ezzel elősegítve a jelenség jobb megértését.

A kutatók célja az volt, hogy átfogó képet kapjanak a fényszennyezés általánosan érvényesülő hatásairól, amelyeknek rendszerszintű következményei lehetnek. 74 tanulmányt feldolgozó szisztematikus szakirodalmi áttekintésük során arra az eredményre jutottak, hogy különböző fajok esetén hasonló hatásai vannak az éjszakai mesterséges fénynek. A fényszennyezés összefüggésben áll a daganatos megbetegedésekkel, a súlygyarapodással és táplálkozási rendellenességekkel, a depresszióval és alvásproblémákkal, továbbá a mozgási, orientációs és szaporodási (ideértve a beporzást is) problémákkal egyaránt. E hatások legalább valamelyikét a növényektől kezdve az ízeltlábúakon át számos gerincesnél (halak, madarak, ember) észlelték. Az éjszakai mesterséges fény hatása ivaronként változó lehet: rovaroknál és madaraknál is leírták, hogy a hímek érzékenyebbek (bár több másik hatáshoz hasonlóan erre is igaz, hogy egyes fajoknál nem találtak ilyen összefüggést a kutatások).

<https://elitmed.hu/ilam/okologia/a-feny-szennyez-es-karosítja-az-emberek-es-az-okologiai-rendszerek-egeszseget>



A szemlézések az eLitMed.hu orvostudományi portálon a *Rovatok* menüpont alatt találhatóak. A cikkek közvetlen elolvasásához okostelefonjának QR-kód-olvasó alkalmazását irányítsa a kiválasztott cikk melletti kódra.