

Fix kombinációk a magas kardiovaszkuláris kockázatú betegek kezelésében: ACE-gátlók, statinok és amlodipin

Nemes Attila

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Szeged

Levelezési cím:

Prof. dr. Nemes Attila. Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, 6725, Szeged, Semmelweis utca 8. E-mail: nemes.attila@med.u-szeged.hu

A stabil koszorúér-betegség vagy krónikus koronáriszindróma Magyarországon, de a világon máshol is a morbiditás és mortalitás vezető oka. Bizonyos kórképek, mint a hipertónia és a hyperlipidaemia, a diabetes mellitus mellett ismert és fontos kardiovaszkuláris rizikófaktorok, amelyek optimális kezelése szintén kiemelt jelentőségű. Sajnos fontos klinikai probléma, hogy betegeink nem szedik regulárisan gyógyszereiket, amelynek fontos szerepe lehet életkilátásaik alakulásában. Ennek a megoldásában jelenthet segítséget a fix kombinációs gyógyszerek használata, amelyek javíthatják betegeink gyógyszereszedési szokásait és az adherenciát. A jelen összefoglaló közlemény célja, hogy kiemeljük az angiotenzin-konvertálóenzim-gátlók, statinok és kalciumcsatorna-blokkolók klinikai jelentőségét, elhagyásuk akár prognózisra kifejtett negatív hatását és a fix kombinációs kezelések fontosságát.

Kulcsszavak: angiotenzin-konvertáz enzim gátló, statin, kalcium-csatorna blokkoló, fix kombináció, adherencia

Fixed combinations in the treatment of patients being in high cardiovascular risk: ACE inhibitors, statins and amlodipine

Stable coronary artery disease or chronic coronary syndrome is the leading cause of morbidity and mortality in Hungary and elsewhere in the world. Certain diseases, such as hypertension and hyperlipidemia, are known and important cardiovascular risk factors in addition to diabetes mellitus, the optimal treatment of which is also of paramount importance. Unfortunately, it is an important clinical problem that our patients do not take their medications regularly, which may play an important role in their life expectancy. The use of fixed combination drugs can help to solve this, which can improve the medication habits of our patients and the adherence. The purpose of this summary publication is to highlight the clinical significance of angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins and calcium channel blockers, the negative effect of their discontinuation, even on the prognosis, and the significance of fixed combination treatments.

Keywords: angiotensin-converting enzyme inhibitor, statin, calcium channel blockers, fix combination, adherence

Bevezetés

A stabil koszorúér-betegség vagy krónikus koronáriszindróma (chronic coronary syndrome, CCS) Magyarországon, de a világon máshol is a morbiditás és mortalitás vezető oka (1). Bizonyos kórképek, mint a hipertónia és a hyperlipidaemia, a diabetes mellitus mellett ismert és fontos kardiovaszkuláris rizikófaktorok, amelyek optimális kezelése szintén kiemelt jelentőségűek (2, 3). Abban az esetben, ha a kor szakmai szabályai szerint szeretnénk ellátni betegeinket, akkor a prognózis javítása céljából bizonyos gyógyszerek, pl. angiotenzin-konvertázenzim-gátlók (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACE-gátlók) és statinok adása elengedhetetlen, köszönhetően a korábbi évtizedekben igazolást nyert vizsgálati eredményeknek (1, 3, 4). Fontos probléma azonban, hogy betegeink gyógyszereik egy részét „kimazsolázzák”, vagyis valamilyen indokkal elhagyják,

amely jelentősen befolyásolhatja életkilátásaikat. Ennek a problémának a megoldásában jelenthet segítséget a fix kombinációs gyógyszerek használata (5). A jelen összefoglaló közlemény célja, hogy kiemeljük az ACE-gátlók, a statinok és a kalciumcsatorna- (calcium-channel) blokkolók (CCB-k) klinikai jelentőségét, elhagyásuk akár a betegek prognózisára kifejtett negatív hatását és a fix kombinációs kezelések jelentőségét.

ACE-gátlók: perindopril és ramipril

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) alapvető szerepe van a vérnyomás, valamint a folyadék- és elektrolitegyensúly kialakításában. Amennyiben terápiás indikáció áll fenn, a RAAS gátlása révén az esetlegesen fennálló eltérések módosíthatóak. Az

ACE-gátlók gátolják az angiotenzin I-angiotenzin II-átalakulást, amelynek következtében vazodilatáció jön létre, javul a fibrinolitikus egyensúly, de ismert antiremodellációs, antioxidáns és endothelfunkcióra kifejtett kedvező hatásuk is (6). Az ACE-gátló hatásmechanizmusából adódóan az emelkedett bradikinin szint hozzájárul a vazodilatációhoz, ennek következtében a vérnyomás csökkenéséhez. Azonban ismert mellékhatás az emelkedett bradikinin szintre visszavezethető köhögés, amely az esetek egy részében gyógyszercserét indíthat. Ezen tényeknek megfelelően az ACE-gátlóknak lényeges szerepük van és a klinikumban elfogadott gyógyszerek a hipertónia, a CCS és a szívelégtelenség kezelésében. Jelenleg a perindopril és a ramipril a két leggyakrabban alkalmazott ACE-gátló (6–8).

A közel 20 éve publikált eredmények alapján tudjuk, hogy stabil koronáriabetegekben, mai terminológiával CCS fennállása esetén, akár szívelégtelenség nélkül is, a perindopril alkalmazása lényegesen javíthatja betegeink túlélését. Az EUROPA-tanulmány (EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) eredményei alapján 50 beteget kell 4 évig kezelni ahhoz, hogy egy kardiovaszkuláris eseményt megelőzzünk stabil koronáriabetegekben (8). Hasonlóan, a Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial eredményei alapján tudjuk, hogy a magas rizikójú kohorszban a ramipril csökkenti a miokardiális infarktust és a meglévő angina roszabodását, új mellkasi panasz kialakulását és a koronária-revaszkularizáció szükségességét (7).

Statinok: atorvastatin és rosuvastatin

A statinok széles körben alkalmazott, a plazmalipid komponenseinek csökkentésére alkalmas, ún. 3-hidroxi-3-metil-glutaril-co-enzim A (HMG-CoA) reductáz inhibitorok (2). A statinok adása mellett az alacsony denzitású lipoproteinhez kötött koleszterin- (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)- és trigliceridszint csökkenthető, míg a magas denzitású lipoproteinhez kötött koleszterin- (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) szint emelhető. Köszönhetően előnyös koleszterinszint-csökkentő és a túlélésre gyakorolt lényeges hatásuknak, a statinok széles körben alkalmazott gyógyszerek (2,9). Ráadásul a statinok pleiotrop hatásokkal is rendelkeznek, vagyis kedvező hatással vannak az erek endothelfunkciójára, emelik az nitrogénmonoxid-szintet, gyulladásgátlók, antiproliferatív és antioxidáns hatásuk is van, valamint csökkentik a thrombocyták és macrophagok aktivációját (10). Néhol fontos kritika éri a statinkezelést, mivel a statinkezeltek egy részében magasabb a diabetes mellitus kialakulásának kockázata, és myopathia, valamint hepatikus és bélpanaszok alakulhatnak ki (2, 9). A klinikumban a legnagyobb hatékonyságú és leggyakrabban alkalmazott statinok az atorvastatin és a rosuvastatin (2).

Egy közel 300, az atorvastatin lipidcsökkentő hatását vizsgáló tanulmány eredményeit összefoglaló közleményből tudjuk, hogy hatásosan és dóziszfüggően képes csökkenteni az LDL-C szintjét, kifejezettebben nőkben és nem familiáris hyperkoleszterinaemiában (11). Az Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) Trial eredményei alapján elmondható, hogy atorvastatinkezelés mellett a major kardiovaszkuláris események száma lényegesen csökkenthető hipertóniás betegekben (12). A STELLAR- (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) tanulmányból tudjuk, hogy a rosuvastatinkezelés a leghatékonyabb a statinok közül az LDL-C-szint csökkentésében (13), míg az ASTEROID Trial-ben (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) az intenzív rosuvastatinkezelés mellett nemcsak szignifikáns mértékű LDL-C-szint csökkenés és HDL-C-szint-emelkedés volt igazolható, de a teljes atheromatérfogat csökkenése is detektálható volt intravaszkuláris ultrahanggal hyperkoleszterinaemiás koszorúérbetegek körében (14). A JUPITER-tanulmány (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) eredményei alapján elmondható, hogy olyan betegekben, akiknél koszorúér-betegség vagy diabetes mellitus nem igazolható és az alap LDL-C-szint kisebb volt mint 130 mg/dl (= 3,4 mmol/l) és a C-reaktív protein nagyobb volt mint 2 mg/l, az LDL-C-szint 50%-os csökkentése a kardiális események 50%-os csökkenésével járt együtt és javította a bármilyen okú halálozást is (9).

Ca-csatorna-blokkolók: amlodipin

A kalciumcsatorna- (Ca-channel) blokkolók (CCB-k), nevüknek megfelelően, a sejtmembrán L-típusú kalciumcsatornájának blokkolásán keresztül fejtik ki hatásukat, ezáltal csökkentve a kalciumsejtbe való bejutását (15). A CCB-knek több típusa ismert, felosztásuk alapján lehetnek nem dihidropiridinek (pl. benzothiazepinek [diltiazem] vagy fenilalkilaminok [verapamil]) és dihidropiridin (DHP)-típusú CCB-k. Utóbbiak közül a klinikumban az amlodipin az egyik legszélesebb körben használt ún. harmadik generációs hosszú hatású DHP-CCB, amelynek kifejezett hatása van az artériás vazodilatációra. Ismert előnyös tulajdonsága, hogy érdemben nem befolyásolja a lipidprofilt, a vércukorszintet és az inzulinérzékenységet. Ismert mellékhatások azonban a bokatáji ödéma és az értágító hatások, pl. kipirulás (15). Koronáriabetegség fennállása esetén csökkenti a hospitalizációk és kardiovaszkuláris események számát és a carotisatherosclerosis mértékét. Hipertóniás betegekben az amlodipin csökkenti a kardiovaszkuláris események és a bármilyen okú mortalitás rizikóját összehasonlítva más, nem CCB-alapú kezelési módokkal (16).

A fix kombinációk jelentősége

Sajnálatos klinikai tapasztalat, hogy a betegek jelentős része nem tartja be a kezelési irányelveknek megfelelő orvosi utasításokat, néhol szakmai háttér nélkül saját döntést hoznak, akár létfontosságú gyógyszerek alkalmazásáról, illetve annak elhagyásáról. A gyógyszereszedési fegyelmet lényegesen befolyásolhatja betegeink kora, iskolázottsága, mentális és fizikális állapota, szociális és lakókörnyezetének állapota. Kiemelt szerepet kell továbbá tulajdonítanunk az orvos betegéhez és betegségéhez való hozzáállásának (és viszont). Ennél prózaibb okok is szerepelhetnek azonban a nem adherens gyógyszereszedési szokásokhoz. Igazolást nyert, hogy a betegek döntéseiket gyakorta nem a mellékhatások alapján hozzák meg, hanem egyszerűen elfelejtik bevenni a gyógyszerüket. Ez a probléma jelentős gondot okoz nemcsak a beteg állapotának, sőt akár a túlélésének alakításában, de társadalmi szinten is nagy terhet jelent az egészségügyi ellátórendszernek. A betegek terápiahűsége a preventív célból alkalmazott gyógyszerekhez alacsony, és kevésbé függ a gyógyszer fajtájától. Ez olyan szintű probléma, hogy pl. az ACE-gátlókhoz és statinokhoz köthető alacsony adherencia együtt jár a major vaszkuláris események kedvezőtlen alakulásával. A fenti tényeknek megfelelően szükséges lenne a betegek terápiahűségének javítása, amelyre alternatívát jelenthet a megfelelő orvostájékoztató mellett az ún. fixdózisú kombinációk („single-pill”) használata. Bizonyítást nyert, hogy a szabad kombinációkhoz képest a fix kombinációk lényegesen jobb adherenciával, a mortalitás és a kardiovaszkuláris események javulásával, valamint költségek csökkenésével jár együtt (5, 17–19).

A hipertónia ellátásában ajánlott kombinációk közül az ACE-gátlók és a CCB-k kombinációja kiemelt jelentőségű, nagy előnye a megbízható hatékonyság mellett a mellékhatások csökkenése is. Az ACCOMPLISH-tanulmányból tudjuk, hogy az ACE-gátló/CCB-kombináció előnyösebb a kardiovaszkuláris események számának csökkentésében hipertóniás rizikófaktorokkal terhelt betegekben az ACE-gátló/hydrochlorothiazid-kombinációhoz képest (20). Hasonlóan, az ASCOT-BPLA- (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) tanulmány eredményei alapján elmondható, hogy a perindopril amlodipinnel kombinálva mérsékli a kardiovaszkuláris események számát hipertóniás betegekben (21). A vizsgálat során a perindopril, az amlodipin és az atorvastatin együttes alkalmazása a szinergista hatásokról köszönhetően 53%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményezett a koszorúér-események vonatkozásában a béta-blokkolót és diuretikumot szedő ághoz viszonyítva (12).

Összefoglalás

A fent részletezett eredmények igazolják az ACE-gátlók és statinok kettős, vagy akár CCB-vel kiegészített

hármás kombinációjának létjogosultságát fix kombinációban. Mind hipertóniában, mind CCS fennállása esetén az ismert gyógyszerhatásokon túl lényeges szerepük lehet a kardiovaszkuláris kimenetel javításában, valamint akár pleiotróp hatásaik is érvényesülhetnek. A fentiekén túl a tabletták számának csökkentése javíthatja betegeink gyógyszereszedési szokásait.

Nyilatkozat

A kézirat az Egis Gyógyszergyár szakmai és anyagi támogatásával készült. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. Kerneis M, Cosentino F, Ferrari R, et al. CIDC investigators group. Impact of chronic coronary syndromes on cardiovascular hospitalization and mortality: the ESC-EORP CIDC-LT registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: 1945–1954.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
3. Al-Makki A, DiPette D, Whelton PK, et al. Hypertension Pharmacological Treatment in Adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary. *Hypertension* 2022; 79: 293–301.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–477.
5. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497.
6. Nemes A. A bziprolol/perindopril fix kombinációs kezelés előnyei. *Háziorv Továbbképző Szemle* 2022; 27: 45–47.
7. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, et al. HOPE Investigators. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation* 2001; 104: 522–526.
8. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
10. Paragh G, Fülöp P. A lipidcsökkentők hatása a máj működésére. *Orv Hetil* 2009; 150: 1205–1212.
11. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD008226.
12. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs* 2004; 64 Suppl 2: 43–60.
13. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR[®] Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–160.
14. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
15. Gyires K, Füst Zs (eds): *Farmakológia és Farmakoterápia I. Medicina*, 2007. pp 193–196.
16. Lee SA, Choi HM, Park HJ, et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 315–324.
17. Bailey JE, Wan JY, Tang J, Ghani MA, Cushman WC. Antihypertensive medication adherence, ambulatory visits, and risk of stroke and death. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 495–503.
18. McHorney CA, Peterson ED, Ashton V, et al. Modeling the impact of real-world adherence to once-daily (QD) versus twice-daily (BID) non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on stroke and major bleeding events among non-valvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 653–660.
19. Nemes A. Napi egyszer vagy kétszer? Terápiahűség nem K-vitamin-antagonista orális antikoagulánsokkal kezelt pitvarfibrilláló betegekben. *Háziorv Továbbképző Szemle* 2019; 24: 277–279.
20. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
21. Campbell DJ. A Review of Perindopril in the Reduction of Cardiovascular Events. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 117–124.