

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU HIPERHOLESTEROLEMIJE IN ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

RECENT ADVANCES IN THE TREATMENT OF DYSLIPIDAEMIA AND ARTERIAL HYPERTENSION

AVTOR / AUTHOR:

Jurij Hanžel, dr. med.
prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med.

*Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana,*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
miso.sabovic@kclj.si

1 UVOD

Srčno-žilne bolezni so še vedno najpomembnejši vzrok umrljivosti na svetu, saj zaradi njih vsako leto umre 17,3 milijona ljudi, kar predstavlja 31 % vseh smrti (1). Pomembna dejavnika tveganja za srčno-žilne bolezni sta hi-

POVZETEK

V letih 2015 in 2016 so bile objavljene nekatere pomembne raziskave s področja zdravljenja hiperholesterolemije in arterijske hipertenzije, ki utegnejo spremeniti klinično prakso v prihodnosti. Prvič doslej je bil v randomizirani kontrolirani raziskavi potrjen pozitiven učinek nestatinskega zdravila (ezetimib) na incidenco srčno-žilnih dogodkov, kar podpira razmišljanje, da je znižanje holesterola v lipoproteinu majhne gostote (LDL-holesterol) pomembnejše od izbire vrste zdravila. Zaviralci encima proprotein konvertaza subtilizin/kek-sin tip 9 (PCSK9) so se izkazali za izjemno učinkovite pri zniževanju LDL-holesterola, zdi se, da so tudi varni, podatki o vplivu na izide pa še niso znani. Agresivno zdravljenje arterijske hipertenzije s strožjimi tarčnimi vrednostmi od trenutno veljavnih je zmanjšalo število srčno-žilnih dogodkov in smrti iz kateregakoli vzroka. V veliki populacijski raziskavi v primarni preventivi je bil preizkušen koncept kombinacijske tablete (»poly-pill«), po katerem zdravi posamezniki z zmernim srčno-žilnim tveganjem prejema antihipertenzive in statine. Kljub prikazani učinkovitosti pa je še prezgodaj, da bi bi lahko prepričani o smiselnosti uporabe tega pristopa v klinični praksi. Nesporno pa je smiselna uporaba kombinacijskih tablet (statin in antihipertenziv) tablet pri bolnikih, ki imajo istočasno hipertenzijo in hiperholesterolemijo.

KLJUČNE BESEDE:

LDL-holesterol, arterijska hipertenzija, zaviralci PCSK9, kombinacijska tableta

ABSTRACT

Several important trials that could change clinical practice in the treatment of dyslipidaemia and arterial hypertension were published in 2015 and 2016. The efficacy of a non-statin lipid-lowering drug (ezetimibe) in reducing the incidence of cardiovascular events was demonstrated in a randomized controlled trial for the first time. These results support the notion that lowering LDL-cholesterol is more important than the choice of drug. Inhibitors of proprotein convertase subtilysin/kexin type 9 were proven to be very efficacious in lowering LDL-cholesterol and seem to have a favourable safety profile, but data on outcomes is still lacking. Aggressive lowering of blood pressure beyond currently accepted target values reduced the number of cardiovascular events and

all-cause mortality. A large trial in primary prevention tested the polypill concept whereby seemingly healthy individuals with moderate cardiovascular risk are given antihypertensives and statins. Despite its demonstrated efficacy it is unlikely to gain widespread acceptance. On the other hand, combination pills containing a statin and an antihypertensive will probably become widely used in patients with concomitant hypertension and hypercholesterolaemia.

KEYWORDS:

LDL-cholesterol, arterial hypertension, PCSK9 inhibitors, combination pill

ALI STE VEDELI?

- LDL-holesterol je vzročni dejavnik za aterosklerozo in ne le dejavnik tveganja.
- Koncept "nižje je bolje" za povezavo med vrednostmi LDL-holesterola in srčno-žilnim tveganjem je potrjen.
- Zaviralci PCSK9 so nova učinkovita zdravila za zdravljenje hiperholesterolemije.
- Tarčne vrednosti za zdravljenje hipertenzije, so kljub nekaterim novim podatkom iz kliničnih studij, ostale nespremenjene.
- Kombinacijska tableta, ki vsebuje antihipertenziv in statin, izboljša sodelovanje bolnikov in je zelo primerna terapevtska možnost za zdravljenje bolnikov, ki imajo hipertenzijo in hiperholesterolemijo.

perholesterolemija in arterijska hipertenzija. Učinkovito obvladovanje teh dejavnikov tveganja je predmet intenzivnega kliničnega raziskovanja.

V letih 2015 in 2016 so bili objavljeni izsledki več ključnih raziskav s tega področja, ki bodo v prihodnje verjetno pomembno vplivali na farmakološko zdravljenje hiperholesterolemije in arterijske hipertenzije. Z raziskavo IMPROVE-IT je bila prvič dokazana znižana incidenca srčno-žilnih dogodkov ob uporabi nestatinskega zdravila, ezetimiba, za znižanje koncentracije holesterola v lipoproteinu majhne gostote (LDL-holesterol) (2). Raziskavi OSLER in ODYSSEY LONG TERM sta pokazali izjemno učinkovitost zaviralcev encima proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9

(PCSK9), zdravil za zdravljenje dislipidemije z novim mehanizmom delovanja (3, 4). V raziskavi SPRINT so dokazali pozitiven vpliv agresivnega zdravljenja arterijske hipertenzije (ciljni sistolni tlak 120 mmHg namesto 140 mmHg), vendar pa je bila pogostost neželenih učinkov zdravil večja (5). Pogosta dilema v klinični praksi je, kdaj pri posameznem bolniku začeti zdravljenje: oceniti je treba potencialno korist farmakološkega zdravljenja (ta je največja pri bolnikih z visokim tveganjem) in jo primerjati z verjetnostjo za pojav neželenih učinkov. Dilema je posebno izrazita pri bolnikih s srednje velikim tveganjem brez srčno-žilnih bolezni. Zdravljenje s statinom in antihipertenzivom (ob odsotnosti pomembne hiperholesterolemije in arterijske hipertenzije) v tej populaciji je obravnavala raziskava HOPE-3 (6). V prispevku so predstavljeni in vrednoteni izsledki omenjenih raziskav.

2 ZNIŽANJE LDL-HOLESTEROLA Z NESTATINSKIMI ZDRAVILI IN SRČNO-ŽILNI DOGODKI – POTRDI TEV KONCEPTA "NIŽJE JE BOLJE"

Izsledki temeljnih raziskav kažejo, da LDL-holesterol ni le dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze, temveč njen neposredni vzrok (7). Iz tega sledi, da je najpomembnejši cilj pri preprečevanju ateroskleroze znižanje koncentracije LDL-holesterola, izbira učinkovine oz. vrste zdravila pa je drugotnega pomena. Obsežna metaanaliza učinkovitosti statinov je pokazala, da znižanje koncentracije LDL-holesterola za 1 mmol/l zmanjša absolutno tveganje za koronarni dogodek za 2,4 odstotne točke (z 9,8 % na 7,4 %) (8), tveganje pa je še nižje ob bolj agresivnem zniževanju koncentracije LDL-holesterola (9). Kljub znižanju koncentracije LDL-holesterola z nestatinskimi zdravili (estrogen z medroksiprogesteronom ali brez njega (10), fenofibrat (11), torcetrapib (12) in niacin z laropiprantom (13)) je bila incidenca srčno-žilnih dogodkov v teh raziskavah enaka ali celo večja kot v kontrolni skupini. Vzrok sicer ni bil popolnoma pojasnjen, vendar se je na podlagi teh rezultatov oblikovalo prepričanje, da so pleiotropni, od znižanja LDL-holesterola neodvisni, učinki statinov vzrok za zmanjšano incidenco srčno-žilnih dogodkov.

V raziskavi IMPROVE-IT so preučevali učinkovitost ezetimiba, dodanega statinu, za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov (2). Ezetimib z vezavo na transportno beljakovino NPC1L1 (angl. Niemann-Pick C1 Like 1) zavira privzem holesterola v črevesne celice, zdravilo pa najverjetneje učinkuje tudi v jetrih (14). V raziskavi so 18.144 bolnikov neposredno po



prebolelem akutnem koronarnem sindromu naključno razdelili v skupino, zdravljeno s 40 mg simvastatina in 10 mg ezetimiba, oziroma v skupino, zdravljeno s 40 mg simvastatina in placebom. Posameznega bolnika so spremljali najmanj 2,5 leta, primarni izid pa so sestavljali naslednji dogodki: smrt zaradi srčno-žilne bolezni, miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala hospitalizacijo, koronarna revaskularizacija in možganska kap.

V poskusni skupini je bilo tveganje za primarni izid nižje za dve odstotni točki (34,7 proti 32,7 %) – za preprečitev enega od zgoraj naštetih dogodkov je bilo torej treba zdraviti 50 bolnikov. Tveganje za miokardni infarkt je bilo v poskusni skupini nižje za 1,7 odstotne točke, za možgansko kap pa za 0,7 odstotne točke. Smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni in smrtnost zaradi katerega koli vzroka se med skupinama nista statistično značilno razlikovali. Koncentracija LDL-holesterola je bila ob randomizaciji v obeh skupinah enaka, in sicer 2,43 mmol/l, v poskusni skupini je upadla na 1,39 mmol/l, v kontrolni pa na 1,79 mmol/l.

Ezetimib je prvo nestatinsko zdravilo, s katerim so poleg znižanja koncentracije LDL-holesterola dosegli tudi pozitiven vpliv na izide, kar podpira razmišljanje, da je znižanje LDL-holesterola pomembnejše od izbire učinkovine. Metaanaliza, v katero so bile poleg IMPROVE-IT vključene tudi predhodne raziskave s kombinacijo ezetimiba in simvastatina, je sicer potrdila učinkovitost kombinacije za preprečevanje miokardnega infarkta in možganske kapi, vendar zmanjšanje tveganja ni povsem sledilo znižanju koncentracije LDL-holesterola (15). Kljub statistično značilni razliki med skupinama v raziskavi IMPROVE-IT je bila absolutna korist dodatka ezetimiba relativno majhna, enako tudi klinična pomembnost opažene razlike. V raziskavo so bili vključeni močno ogroženi bolniki, zato rezultatov ne smemo nekritično prenesti v vsakdanjo klinično prakso, kjer je večina bolnikov manj ogroženih. Poleg potrditve koncepta »nižje je bolje« tudi pod trenutno priporočene vrednosti, je največji pomen študije v dokončnem prikazu, da je znižanje srčno-žilnih dogodkov odvisno le od znižanja vsebnosti LDL-holesterola in ne od zdravila (statinov). Zaključimo lahko, da je vsako zdravilo, ki varno zniža LDL-holesterol, učinkovito, in to za toliko, za kolikor je znižalo vrednosti LDL-holesterola.

3 ZAVIRALCI PCSK9

V začetku 21. stoletja je več raziskovalnih skupin po svetu neodvisno druga od druge odkrilo pomen encima PCSK9

za homeostazo holesterola. Pri nosilcih mutacij, ki povečujejo aktivnost encima, je bila koncentracija holesterola izrazito visoka, pri tistih z mutacijami, ki aktivnost zmanjšujejo, pa zmerno, za 15–28 %, znižana (16). LDL-holesterol se iz krvi odstranjuje predvsem z endocitozo v jetrih. LDL se veže na svoj receptor na membrani jetrnih celic, okrog kompleksa LDL–LDL-receptor se oblikuje membranski vezikel, ki se nato odcepi in pomakne v notranjost celice. Receptor se nato vrne na celično membrano, LDL pa se razgradi v lizosomih. Vežava PCSK9 na LDL-receptor sproži njegov privzem in razgradnjo v lizosomih. Tako je na celični membrani na voljo manj receptorjev za privzem LDL, koncentracija LDL-holesterola v krvi pa zato naraste (17). Učinkovitost statinov prav tako temelji na privzemu LDL v jetrne celice, vendar pa je njihov mehanizem delovanja povsem drugačen. Zavirajo namreč delovanje encima 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A (HMG-CoA) reduktazo, ki katalizira reakcijo, ki omejuje hitrost sinteze holesterola. Zaradi znotrajceličnega pomanjkanja holesterola se poveča število LDL-receptorjev na celični membrani, povečan privzem LDL pa zniža njegovo koncentracijo v krvi (18).

Po opisanih odkritjih so preizkusili številne pristope za zaviranje delovanja PCSK9, med katerimi so se za najuspešnejša izkazala monoklonska protitelesa. Zaenkrat sta registrirani učinkovini evolocumab in alirocumab, ki se ju daje kot podkožne injekcije na dva do štiri tedne.

Leta 2015 so bili objavljeni izsledki raziskav ODYSSEY LONG TERM (alirocumab) (3) in OSLER (evolocumab) (4). Raziskavi sta bili zasnovani za vrednotenje srednjeročne (6- oz. 12-mesečne) učinkovitosti in varnosti teh zdravil, medtem ko so vpliv na pojavnost srčno-žilnih dogodkov ocenjevali retrospektivno (ODYSSEY LONG TERM) oziroma v sklopu eksplorativnih analiz (OSLER). V ODYSSEY LONG TERM so vključili 2.341 močno ogroženih bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ali ishemično boleznijo srca, ki niso dosegli tarčnih vrednosti LDL-holesterola kljub prejemanju najvišjega odmerka statinov, ki so ga še prenašali brez pojava neželenih učinkov. Tem zdravilom so nato dodali alirocumab oziroma placebo. V poskusni skupini je povprečna koncentracija LDL-holesterola z izhodiščnih 3,17 mmol/l upadla na 1,25 mmol/l, kar predstavlja 61-odstotno znižanje. Populacija v raziskavi OSLER je bila bolj raznolika, saj je bila zasnovana kot podaljšanje 12 predhodno izvedenih matičnih študij. Vključenih 4.465 bolnikov se je razlikovalo po srčno-žilni ogroženosti in izhodiščnih koncentracijah LDL-holesterola, kot v ODYSSEY LONG TERM pa so bili med njimi tudi bolniki s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo. V raziskavi niso uporabili placeba. Mediana koncentracija LDL-holesterola ob

izhodišču je znašala 3,10 mmol/l, ob zaključku v poskusni skupini pa 1,24 mmol/l, kar predstavlja 61-odstotno znižanje. Incidenca srčno-žilnih dogodkov je bila v obeh raziskavah nekoliko nižja v poskusni skupini, vendar razlika za alirocumab ni bila statistično značilna.

Incidenca neželenih učinkov je bila v obeh raziskavah praktično enaka med poskusno in kontrolno skupino. Incidenca resnih neželenih učinkov je bila v obeh raziskavah okrog 7 %. Med neželenimi učinki so bile najpogostejše lokalne reakcije na vbodnem mestu, bolečine v mišicah in povišane vrednosti jetrnih encimov. Med redkejšimi, a resnimi neželenimi učinki navajajo amnezijo, nenadno nastalo zmedenost in motnje pomnjenja. Pogostost je bila okrog 1 % v obeh raziskavah, bila je višja kot v kontrolni skupini, vendar razlika ni bila statistično značilna. Pojav nevrokognitivnih neželenih učinkov je bil neodvisen od znižanja koncentracije LDL-holesterola.

Trenutno potekata raziskavi FOURIER in ODYSSEY Outcomes, usmerjeni v incidenco srčno-žilnih dogodkov, ki bosta predvidoma zaključeni konec leta 2016 (19, 20). V raziskavo FOURIER je vključenih 27.500 bolnikov z velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke (po miokardnem infarktu, po nehemoragični možganski kapi ali s periferno arterijsko okluzivno boleznijo), pri katerih koncentracija LDL-holesterola presega 1,8 mmol/l kljub hipolipemični terapiji. Bolniki so randomizirani v skupino, ki prejema evolocumab, in kontrolno skupino. Primarni izid je sestavljen iz smrti zaradi srčno-žilne bolezni, miokardnega infarkta, možganske kapi, hospitalizacije zaradi nestabilne angine pektoris in koronarne revaskularizacije (19). V raziskavo ODYSSEY Outcomes bo vključenih 18.000 bolnikov v prvih treh dneh po prebolelem akutnem koronarnem sindromu, ki ne dosejajo tarčnih vrednosti LDL-holesterola kljub uvedenemu zdravljenju z atorvastatinom ali rosuvastatinom. Primarni izid je sestavljen iz smrti zaradi ishemične bolezni srca, miokardnega infarkta, ki ni smrti, ishemične možganske kapi in nestabilne angine pektoris, ki zahteva sprejem v bolnišnico (20). Poleg omenjenih potekata tudi dve raziskavi, usmerjeni v srčno-žilne dogodke, z učinkovino bococizumab, ki zaenkrat še ni registrirana za rabo izven kliničnih raziskav (21).

Varnost in učinkovitost zaviralcev PCSK9 so ovrednotili tudi v metaanalizi 24 randomiziranih kontroliranih raziskav z 10.159 bolniki (21). Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PCSK9, niso bili nič pogostejši kot v kontrolni skupini, težave z mišicami, ki so glavni neželeni učinek statinov, pa so bile redkejšje. Kljub temu da nobena od posameznih raziskav ni bila zasnovana za vrednotenje vpliva na umrljivost, je v metaanalizi jasen trend zmanjšane

umrljivosti ne glede na vzrok. Učinkovitost zaviralcev PCSK9 ni sporna, zastavlja pa se vprašanje, kako varno je tako izrazito zniževanje koncentracij LDL-holesterola, ki presega trenutno veljavno tarčno vrednost 1,8 mmol/l za najbolj ogrožene bolnike. Sicer so ugotovili nekoliko večjo pogostnost nevrokognitivnih neželenih učinkov, ki pa ni bila odvisna od znižanja koncentracije LDL-holesterola. Ta problem je natančno preučila ameriška Uprava za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) in zaključila, da ob majhnem številu prizadetih bolnikov, nekateri med njimi z že znanimi nevrološkimi boleznimi, teh učinkov ni mogoče z gotovostjo pripisati zdravilom (22). V okviru FOURIER poteka tudi raziskava EBBINGHAUS, usmerjena v kognitivne učinke zaviralcev PCSK9 (23). Optimalna pogostost odmerjanja teh zdravil še ni znana. Poleg samostojnega zdravljenja z zaviralci PCSK9 je možno tudi istočasno zdravljenje s statini ali intermitentno zdravljenje ob vzdrževalnem zdravljenju s statini. Trenutno je zdravljenje z zaviralci PCSK9 še zelo drago in je stroškovno upravičeno le pri manjši skupini zelo ogroženih bolnikov (24).

4 AGRESIVNO ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE – KAKO NIZKE NAJ BODO TARČNE VREDNOSTI?

Po trenutno veljavnih evropskih smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije je tarčna vrednost arterijskega tlaka za veliko večino bolnikov 140/90 mmHg (25). Pri starostnikih, mlajših od 80 let, so priporočene vrednosti sistolnega tlaka med 140 in 150 mmHg, pri starejših pa je zniževanje tlaka na te vrednosti priporočljivo le pri tistih z dobrim funkcionalnim stanjem. Edina izjema je še ciljna vrednost diastolnega tlaka 85 mmHg pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Nekdanja priporočila o strožjih tarčnih vrednostih za močno ogrožene bolnike, ki so že preboleli srčno-žilne dogodke, in tiste s kronično ledvično boleznijo ne veljajo več, saj njihova domnevna korist bodisi ni bila dovolj prepričljiva bodisi je kasnejše raziskave niso potrdile. Izmed njih velja omeniti predvsem raziskavo ACCORD BP, ki ni pokazala koristi intenzivnega zniževanja arterijskega tlaka ob sladkorni bolezni (26).

Pri določanju optimalnih tarčnih vrednosti krvnega tlaka si nasprotujeta koncepta »nižje je bolje« in koncept krivulje J. Nobeden od njiju nima trdne podlage v randomiziranih kontroliranih raziskavah. Koncept »nižje je bolje« temelji na izsledkih metaanalize z milijonom preiskovancev, ki ob iz-



hodišču niso imeli srčno-žilnih bolezni, nato pa so jih spremljali 15 let (27). Pogostost srčno-žilnih dogodkov se je prepričljivo zniževala vse do vrednosti 115/75 mmHg. Po konceptu krivulje J se tveganje za srčno-žilne dogodke zmanjšuje do neke prazne vrednosti krvnega tlaka, nadaljnje zniževanje pa ne prinaša dodatnih koristi in je lahko celo škodljivo. Koncept krivulje J podpira zdravorazumsko razmišljanje, ki temelji na osnovah fiziologije, neposrednih dokazov o njenem obstoju iz kakovostnih raziskav pa še nimamo (25).

V raziskavo SPRINT so vključili 9.361 bolnikov, starih vsaj 50 let, s sistolnim tlakom višjim od 130 mmHg, in večjim tveganjem za srčno-žilne dogodke (5). Kot označevalce večjega tveganja so uporabili že prisotno klinično ali subklinično srčno-žilno bolezen (razen možganske kapi), kronično ledvično bolezen, vsaj 15-odstotno 10-letno tveganje za srčno-žilno bolezen po framinghamskem točkovniku in starost nad 75 let. Iz raziskave so bili izključeni bolniki s sladkorno boleznijo. Bolnike so nato naključno razdelili v skupino s tarčno vrednostjo sistolnega tlaka 140 mmHg oziroma 120 mmHg. Za doseganje tarčnih vrednosti so uporabili zdravila iz vseh glavnih skupin antihipertenzivov. Primarni izid je bil sestavljen iz: akutnega miokardnega infarkta, akutnega koronarnega sindroma, ki ni privedel do miokardnega infarkta, možganske kapi, poslabšanja srčnega popuščanja in smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov.

Predvideno trajanje raziskave je bilo 5 let, vendar so jo zaradi očitnega pozitivnega učinka prekinili po nekaj več kot treh letih. Intenzivno zdravljen skupina je dosegla vrednost sistolnega tlaka 121,4 mmHg, konvencionalno zdravljen pa 136,2 mmHg. V intenzivno zdravljeni skupini je bilo manj dogodkov, ki so sestavljali primarni izid, manj smrti iz katerega koli vzroka in manj smrti iz srčno-žilnih dogodkov. Za preprečitev po enega od naštetih dogodkov je bilo potrebno zdraviti 61, 90 oziroma 172 bolnikov. V intenzivno zdravljeni skupini pa je bilo več neželenih učinkov, kot na primer hipotenzije, sinkope, elektrolitskih motenj in akutne okvare ledvic. Razlika med skupinama je bila med 0,6 in 1,6 odstotne točke. Zanimivo je, da padci in ortostatska hipotenzija v intenzivno zdravljeni skupini niso bili nič pogostejši.

Predstavljeni rezultati nudijo podlago za bolj odločno zniževanje arterijskega tlaka. Izziv pa ostaja ugotoviti, katerim bolnikom ta pristop koristi, katerim pa bi lahko zaradi možnih neželenih učinkov škodili. Ker je bila raziskava prekinjena prej, kot je bilo to načrtovano, nekateri menijo, da ni popolnoma objektivna, predvsem na račun možnih kasnejših negativnih učinkov.

5 OBVLADOVANJE HIPERHOLESTEROLEMIJE IN ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI BOLNIKI S SREDNJE VELIKO OGROŽENOSTJO ZA SRČNO-ŽILNE DOGODKE

Britanska epidemiologa Wald in Law sta leta 2003 predstavila koncept »polypill«, kombinacijske tablete, ki bi združevala antiagregacijska zdravila, antihipertenzive in hipolipemike, prejemali pa naj bi jo vsi nad določeno starostjo, ne glede na ogroženost ali prisotnost dejavnikov tveganja (28). Po njunih ocenah naj bi ta pristop znižal incidenco srčno-žilnih dogodkov tudi do 80 %. V praksi se ni uveljavil zaradi nezmožnosti prilagajanja odmerkov posameznemu bolniku in premalo selektivnih kriterijev za predpisovanje (29). Upoštevajoč nekatere modifikacije ostaja koncept ene tablete, ki bi združevala več učinkovin, zelo zanimiv. Prilagodljivi odmerki in predpisovanje posameznikom, ki zdravila dejansko potrebujejo, veliko obetata predvsem glede izboljšane adherence zaradi manjšega števila tablet, ki bi jih bilo potrebno vzeti vsak dan. Prav to je glavna prednost koncepta modificirane polypill, ki je bila potrjena v več raziskavah (30, 31, 32).

Koncept »polypill« v njegovi bolj prvinski obliki so preizkusili v raziskavi HOPE-3 (6, 33, 34). Vanjo so vključili moške, starejše od 55 let, in ženske, starejše od 65 let (oziroma 60 let ob izpolnjevanju dodatnih pogojev) brez znane srčno-žilne bolezni z vsaj enim izmed naštetih dejavnikov tveganja: povečano razmerje pas-boki, nizka koncentracija HDL-holesterola, kajenje, družinska anamneza prezgodnje ishemične bolezni srca, motena toleranca za glukozo, mejna bazalna glikemija in blaga ledvična disfunkcija. Poleg bolnikov z znano srčno-žilno boleznijo so bili iz raziskave izključeni tudi vsi z veljavno indikacijo za statin, zaviralec angiotenzin-konvertaze, antagonist angiotenzinskih receptorjev ali tiazidni diuretik. Šlo je torej za raziskavo na nivoju primarne preventive. Skupno je bilo vključenih 12.705 bolnikov. V raziskavi so poleg placeba uporabili fiksno kombinacijo 16 mg kandesartana in 12,5 mg hidroklorotiazida ter 10 mg rosuvastatina (v ločeni tableti). Preiskovance so nato razdelili v štiri skupine: prva je prejemala kombinacijo antihipertenzivov in statin, druga kombinacijo antihipertenzivov in placebo, tretja statin in placebo, četrta pa dve tableti placeba. Opredelili so dva primarna izida. Prvega so sestavljali smrt zaradi srčno-žilnih vzrokov, miokardni infarkt, ki ni smrten, in možganska kap, ki ni smrtna. Drugi primarni

izid pa je poleg naštetih dogodkov vključeval še srčni zastoj z uspešnim oživljanjem, srčno popuščanje in revaskularizacijsko zdravljenje.

V skupini, zdravljeni s statini, so bili srčno-žilni dogodki statistično značilno redkejši, vendar je bilo absolutno zmanjšanje tveganja pičlo – 1,1 odstotne točke. Celokupno gledano zdravljenje z antihipertenzivi ni zmanjšalo incidence srčno-žilnih dogodkov, podrobnejša analiza pa je pokazala, da je zdravljenje koristilo tistim s sistolnim tlakom nad 143,5 mmHg. Dvojno aktivno zdravljenje je v primerjavi z dvojnim placebom statistično značilno zmanjšalo incidenco srčno-žilnih dogodkov (1,4 odstotne točke za prvi in 1,6 odstotne točke za drugi primarni izid). Adherenca je bila tudi ob ključku raziskave po 5,5 letih razmeroma dobra, med 70 in 80 %, kar je še posebno presenetljivo, upoštevajoč, da preiskovanci v resnici sploh niso bili bolni. Pogostost neželenih učinkov je bila sicer večja v poskusnih skupinah, vendar je bil delež neželenih učinkov, ki bi povzročili opustitev zdravljenja, nizek.

Raziskava HOPE-3 je pokazala, da lahko tudi enostaven, enoten in neselektiven pristop v primarni preventivi učinkovit pri zmanjšanju incidence srčno-žilnih dogodkov. Kljub tem izsledkom pa bi bilo vsesplošno predpisovanje statinov preuranjeno. Absolutno zmanjšanje incidence je bilo majhno, za preprečitev enega dogodka bi bilo potrebno zdraviti 100 ljudi. Raziskava prav tako zanemarljivo nefarmakološke ukrepe, ki so v klinični praksi običajno prvi ukrep.

Kombinacijska tableta, ki vsebuje statin in antihipertenziv, je odlična možnost zdravljenja za bolnike, ki imajo hiperholesterolemijo in hipertenzijo. Znano je, da je sodelovanje bolnikov pri zdravljenju obeh bolezni slabo, kombinacijske tablete pa ga pomembno povečajo. Zato so se v zadnjih dveh letih pojavile na tržišču omenjene kombinacijske tablete. V bližnji prihodnosti lahko pričakujemo še nove. Zelo verjetno bo velik delež bolnikov, ki imajo hiperholesterolemijo in hipertenzijo, v bodočnosti zdravljen s kombinacijskimi tabletami.

6 SKLEP

Zadnji dve leti sta prinesli več izjemno pomembnih novosti na področju zdravljenja hiperholesterolemije in hipertenzije. Tako ni več dvoma, da je pri zdravljenju hiperholesterolemije pomembnejši obseg znižanja LDL-holesterola kot pa vrsta

zdravila, s katerim znižanje dosežemo. Potrjen je koncept »nižje je bolje« tudi za vrednosti LDL-holesterola pod trenutno priporočeno tarčno vrednostjo 1,8 mmol/l za zelo ogrožene bolnike. V klinično prakso so prišla izjemno učinkovita zdravila za znižanje LDL-holesterola – zaviralci PCSK9. Trenutno še čakamo na rezultate nekaterih ključnih študij z njimi. Pod vprašaj so, vsaj delno, postavljene obstoječe tarčne vrednosti za arterijsko hipertenzijo. Morda bo v prihodnosti potrebna bolj individualna ocena za ustreznost tarčnih vrednosti arterijskega tlaka. Kombinacijske tablete, ki vsebujejo statin in antihipertenziv, so se izkazale, morda nekoliko presenetljivo, za dokaj učinkovite v primarni preventivi pri osebah brez izrazite hiperholesterolemije in hipertenzije in z le zmernim tveganjem za srčno-žilne bolezni. V klinični praksi pa se pri bolnikih, ki imajo istočasno hiperholesterolemijo in hipertenzijo, dokončno vedno bolj uveljavljajo kombinacijske tablete s statinom in antihipertenzivom.

7 LITERATURA

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. *Heart Disease and Stroke Statistics 2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation* 2016; 133: e28–e360.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
3. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. *Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. *Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med* 2015; 372: 1500–9.
5. *The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med* 2015; 373: 2103–16.
6. Yusuf S, Lonn E, Pais P et al. *Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. N Engl J Med* 2016. *Published ahead of print.*
7. Badimon L, Vilahur G. *LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos. Ann NY Acad Sci* 2012; 1254: 18–32.
8. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet* 2005; 366: 1267–78.
9. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet* 2010; 376: 1670–81.
10. Hulley S, Grady D, Bush T et al. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA* 1998; 280: 605–13.

11. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–61.
12. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–22.
13. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203–12.
14. Gryn SE, Hegele RA. Ezetimibe plus simvastatin for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 1255–62.
15. Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H et al. Effects of low-density lipoprotein cholesterol lowering by ezetimibe/simvastatin on outcome incidence: overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *Clin Cardiol* 2015; 38: 763–9.
16. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2638–51.
17. McKenney JM. Understanding PCSK9 and anti-PCSK9 therapies. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 170–86.
18. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005; 45: 89–118.
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J* 2016; 173: 94–101.
20. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014; 168: 682–9.
21. Navarese EP, Kołodziejczak M, Schulze V et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults with Hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40–51.
22. Kołodziejczak M, Navarese EP. Role of PCSK9 antibodies in cardiovascular disease: Critical considerations of mortality and neurocognitive findings from the current literature. *Atherosclerosis* 2016; 247: 189–92.
23. [ClinicalTrials.gov. Evaluating PCSK9 Binding AntiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovascular Risk Subjects \(EBBINGHAUS\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207634). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207634>. Dostop: 10-4-2016.
24. Robinson JG, Heistad DD, Fox KAA. Atherosclerosis stabilization with PCSK-9 inhibition: An evolving concept for cardiovascular prevention. *Atherosclerosis* 2015; 243: 593–7.
25. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
26. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85.
27. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
28. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419.
29. Huffman MD. The Polypill: From Promise to Pragmatism. *PLoS Medicine* 2015; 12: e1001862.
30. Thom S, Poulter N, Field J et al. 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 (9): 918–29.
31. Selak V, Elley CR, Bullen C et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014; 348: g3318
32. Patel A, Cass A, Peiris D et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 920–30.
33. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016. Published ahead of print.
34. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016. Published ahead of print.