

Látóhatáron a szív- és érrendszerre ható politabletta

Kerpel-Fronius Sándor

A Heartwire (2007) nyomán a Medscape-ben érdekes cikk jelent meg, amelyet *Lisa Naing-golan*, a Heartwire munkatársa jegyzett (1). A híradás arról tudósít, hogy *Raghu Cidambi* (Dr Reddy's Laboratories, Hyderabad, India) bejelentette, hogy az általuk kifejlesztett politablettával megkezdték 250 olyan beteg másodlagos prevenció kezelését, aki korábban cardiovascularis eseményt szenvedett el. A klinikai vizsgálat vezető orvosi tanácsadója *dr. Anthony Rodgers* volt (University of Auckland, Új-Zéland).

Elsődleges és másodlagos prevenció

A politabletta ötletét *Wald* és *Law* vetették fel 2003-ban (2). Elképzelésük szerint a statin, a háromféle, 50%-os dózisban alkalmazott vérnyomáscsökkentő – béta-receptor-blokkoló, thiazid diuretikum és angiotenzin-konvertáz- (ACE) gátló –, továbbá a 0,8 mg folsav és a 75 mg acetilszalicilsav körülbelül 80%-kal csökkenthetné az 55 év feletti lakosság körében a szív- és érrendszeri események számát. A hipotézisben valamennyi, 55 év feletti személyt számításba vették, függetlenül a kockázati tényezők meglététől vagy hiányától. Véleményük szerint az alkalmazott rizikófaktorok individuális prognosztikai jelentősége nem kielégítő, kivéve az életkor döntő szerepét. A kezelték 8–15%-ánál valószínűsíthető enyhe-közepes mérvű mellékhatások kialakulása, elsősorban a kis dózisban adagolt acetilszalicilsav következtében. Az érdekes hipotézis mellett és ellen szóló érvekről pár évvel ezelőtt *dr. Matos Lajos* tartott izgalmas vitát kiváltó, referáló előadást a debreceni klinikai farmakológiai kongresszuson.

A politablettát Indiában hozták létre. Sikertült egy aránylag kicsi, könnyen bevehető, némileg egyszerűsített készítményt kialakítani, amelyet három erősségben alkalmaztak a vizsgálatban, a betegek megfigyelt

hatás szerint (1. táblázat). A folsavat, a hatásosságára vonatkozó ellentmondó adatok miatt, elhagyták. A thiazid kirekesztését azzal indokolták, hogy a megkérdezett orvosok előnyben részesítették a kettős vérnyomáscsökkentő kombinációt ACE- és béta-receptor-gátlókkal.

A megfelelő minőségű tabletták létrehozása technika-ileg nem volt könnyű, de végül sikerült a számos hatóanyag optimális kioldódását biztosítani, és összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatokkal bizonyítani, hogy a politabletta hatóanyagaiból a külön-külön alkalmazott hatóanyagokkal összevethető mennyiség került a szervezetbe.

Az elsődleges prevenció céljára az atenololt hydrochlorothiaziddal helyettesítették (2. táblázat). Tervezik, hogy ezt a vizsgálatot Ausztráliában, Braziliában, Indiában, Dél-Afrikában, az Egyesült Államokban és az Egyesült Királyságban folytatják placebokontroll mellett, körülbelül 600, olyan hypertóniás betegen, akiknél nagy a szívinfarktus és stroke rizikója. Ha ez sikeres lesz, akkor egy nagy, több ezer betegre kiterjedő vizsgálatra kerülhet sor.

A cég abban bíz, hogy a jelenleg kezelt 250 betegnél a koleszterinszint és a vérnyomás csökkenése eléri a klinikailag releváns mértéket, és ennek alapján az indiai hatóság a végeredményt jelző paraméterek összehasonlító elemzése nélkül is engedélyezni fogja a politabletta helyi alkalmazását. Remélik, hogy a tervezett, havi 2 amerikai dolláros kezelési költséget igénylő politabletta jelentősen hozzájárul az indiai rurális populáció szív- és érrendszeri kezelésének modernizálásához.

1. TÁBLÁZAT

Másodlagos prevencióra kifejlesztett politabletták

	Acetilszalicilsav	Lisinopril	Simvastatin	Atenolol
Alacsony dózis (mg)	75	5	10	25
Közepes dózis (mg)	75	10	20	50
Nagy dózis (mg)	75	10	40	50

Levelezési cím: dr. Kerpel-Fronius Sándor, Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

2. TÁBLÁZAT

Elsődleges prevencióra kifejlesztett politabletták

	Acetilszalicilsav	Lisinopril	Simvastatin	Hydrochlorothiazid
Alacsony dózis (mg)	75	5	10	12,5
Közepes dózis (mg)	75	10	20	12,5
Nagy dózis (mg)	75	10	40	12,5

Természetesen a nemzetközi tudományos közvélemény meggyőzéséhez prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatokat kell folytatni, amelyekben a politablettát az egyes komponensek párhuzamos adagolásával hasonlítják össze. Egy ilyen „non-inferiority” vizsgálathoz sok ezer beteg bevonására és hosszas követésére lesz szükség, míg a megfelelő kimeneteli végpontok értékelhetővé válnak.

Érdekes elgondolkozni, mennyiben térnek el Wald és Law eredeti, az általános időskori cardiovascularis prevencióra vonatkozó gondolatai az indiai kutatók és

gyógyszergyártók céljaitól. A két elképzelés között szinte csak a politabletta gondolata közös. Az angol szerzők szerint ez a szív- és érrendszeri prevenció jóval nagyobb előrelépést jelentene a nyugati államok betegség-megelőzési programjában, mint bármely más, egyedi beavatkozás, feltéve, ha valamennyi, 55 év feletti személyre kiterjedne. Az indiai terv ezzel szemben fejletlenebb egészségügyi ellátási rendszer keretében, széles körben alkalmazható, olcsó cardiovascularis ellátást céloz meg, amelynek célja a tüneteket mutató betegek megfelelő ellátása, az elsődleges, illetve másodlagos

prevenció összekapcsolásával. A fertőző betegségek, az alultápláltságból adódó egészségügyi problémák viszonylagos háttérbe szorítása után, a gazdasági fejlődés bizonyos fokán, a krónikus betegségek, elsősorban a szív- és érrendszer károsodásainak kezelése kerül a középpontba. A hatásos, individualizált kezelésre azonban az elégtelen egészségügyi ellátó- és biztosítási rendszerek közepette csupán szűk lehetőség nyílik. Ilyen megfontolások alapján érthető az indiai kollégák célkitűzése. Olyan gyógyszeres kezelési megoldást igyekeztek kidolgozni, amely a modern tudományos elvek alapján összekapcsolja a tüneti kezelést a prevencióval, költséges laboratóriumi diagnosztikai feldolgozás nélkül, egyszerűen alkalmazható, olcsó, továbbá a várható mellékhatások aránylagos ritkasága és enyhé- sége mellett nem igényel gyakori orvosi ellenőrzést. Erre ideális megoldásként kínálkozott a politabletta, felté-

telezve, hogy sikerül egy könnyen bevehető, kicsi tablettát előállítani, amelynek hosszabb tárolása is megoldható az adott körülmények között.

Természetesen ez az egyszerű séma nem nyújt tág lehetőséget az orvos számára az egyedileg optimalizált kezelés kivitirálására. Nagyon bölcsen azonban bizonyos mozgásteret biztosítottak a három hatáserősségű tablett

letta kialakításával. Ezek alkalmazása lehetővé teszi, hogy a kezelés intenzitását a betegség súlyossága szerint állítsák be. Meglepő, hogy az acetilszalicilsavat az elsődleges prevencióhoz kialakított politablettában is megtartották, noha ismert, hogy a thrombocytáaggregáció gátlásának igazán csak a nagyobb kockázatú esetekben van jelentősége (3). Ezzel szemben az acetilszalicilsav okozta mellékhatások nem kicsinyelhetők le. A Wald és Law által készített metaanalízis (2) szerint bármely extracranialis vérzés előfordulásának prevalenciája 2,3%-os emelkedést mutat 50–125 mg acetilszalicilsav naponkénti adásakor placebóval szemben.

Lehetséges eszköz a terápiás fegyelem fenntartásához

A klinikai farmakológusi gondolkodásmódra alapozott modern gyógyszeres kezelés alapelve, hogy az egyedileg optimalizált kombinációs kezelési sémát a különböző gyógyszerek dózisaiknak egymás melletti, gondos titrálására kell alapozni. Ebből a szempontból a politablettás, egyszerűsített kezelési eljárás „rémálom”, de a szociológiai valóság sajnos gyakran fölülírja a tisztán tudományos megközelítést. Az utóbbi években nyilvánvalóvá vált, hogy a betegek jelentős része, pesszimizista elképzelések szerint 50–75%-a nem tartja be fegyelmezetten az előírt gyógyszerterápiát, különösen krónikus kezeléseket esetén. Az adherencia (terápiás fegyelem, hűség) hiánya mind a compliance, mind a perzisztencia tekintetében megnyilvánul, vagyis a betegek nem tartják be az előírt dózist vagy adagolási ritmust, illetve a kezelést idő előtt megszakítják. Mindezek következtében a krónikus betegségek gyógyszeres kezelésének eredménye a széles körű gyakorlatban jelentősen alatta marad annak, amely a vizsgálatok által valószínűsíthető, a kezelés költség-hatékonysága pedig jelentősen csökken. Chapman és munkatársai (4) kombinált vérnyomás- és lipidszintcsökkentő terápiával kezelt betegek esetében három, hat, illetve 12 hónap után csak 44,7%, 35,9%, illetve 35,8%-ban tapasztaltak terápiás hűséget. A terápiás fegyelem jelentősebben csökkent, ha a vérnyomás- és lipidszintcsökkentő terápiákat egymástól időben elkülönítve indították. Hasonlóan negatív hatású volt a betegek által szedett készítmények nagy száma. Érdekes megfigyelés, hogy a nem adherens betegek inkább a vérnyomáscsökkentőket vették be az előírásnak megfelelően, és a fegyelmezet-

A hatásos, individualizált kezelésre az elégtelen egészségügyi ellátó- és biztosítási rendszerek közepette csupán szűk lehetőség nyílik.

A politablettás, egyszerűsített eljárás klinikai farmakológiai „rémálom”, de a szociológiai valóság gyakran fölülírja a tudományos megközelítést.

lenség főleg a lipidszintcsökkentő szerek alkalmazását érintette. Az orvosi társadalom és a gyógyszeripar két-komponensű, fix kombinációkat tartalmazó tabletták bevezetésével igyekezett a problémát orvosolni. Ezek számos esetben szignifikánsan jobb adherenciához vezettek, mint a külön adagolás, például *Dezii* (5) tanulmányában, amelyben ACE-gátló és hydrochlorothiazid kombinációját vizsgálták. Ma már a vérnyomást és a lipidszintet befolyásoló gyógyszerek csaknem mindegyike megtalálható különböző összetételű, kettős, fix kombinációkban a kereskedelmi forgalomban. Ezek azonban nem keverhetők össze a kettőnél több komponenst tartalmazó politablettákkal.

Wald és *Law* felvetése a tudományos közösségekben jelentős visszhangot váltott ki. A hipotézis bizonyításának, valamint gyakorlati alkalmazásának lehetőségeit tárgyaló, a Centers for Disease Control and Prevention által összehívott, ad hoc munkacsoport anyagát az *Annals of Internal Medicine*-ben adták közre (6). A felvetést elsősorban abból a szempontból elemezték, hogy az adherencia reálisan fokozható-e a fejlett egészségügyi ellátással rendelkező országokban, három-négy komponenst tartalmazó fix kombinációk kifejlesztésével. Megvitatták azt is, hogy tudományosan elfogadható-e a politablettás prevenció minden 55 év feletti betegre vonatkozóan, a rizikófaktorok becslése nélkül. Megállapították, hogy a felvetett kérdések megválaszolása csak igen nagyszámú, megfelelő rizikó-csoportokba osztott betegeken végzett, hosszú és bonyolult, végeredmény-orientált klinikai vizsgálatokban lehetséges. Jelenleg a két gyógyszerből kialakított fix kombinációk alkalmazása javasolt, amelyeknek a típusát, valamint hatáserősségét a rizikófaktorok ismeretében célszerű kiválasztani. Ezek egymással vagy más gyógyszerekkel szükség szerint kiegészíthetők. Korántsem tartották a priori biztosítottak, hogy egy né-

gyes kombináció esetén az adherencia lényegesen javulni fog a jelenleg alkalmazott kettős kombinációkkal szemben. A résztvevők azonban felismerték a politabletta által nyújtott népegészségügyi előnyöket a fejlődő országok, illetve a nehezen megközelíthető, a centrumoktól távolabb lakó közösségek számára. Javasolják, hogy az eljárás alkalmazhatóságát, népegészségügyi hasznát és költség-hatékonyságát az infrastrukturális adottságok eltérései miatt az egyes régiókban külön-külön értékeljék. Úgy tűnik, hogy az indiai munkaterv több felvetést átvett ebből az elemzésből, gondolok itt elsősorban a különböző hatáserősségű politabletták kidolgozására.

Összefoglalva úgy vélem, hogy hazánkban megkülönböztetett figyelemmel kell kísérni ezeket a vizsgálatokat, sőt, esetleg érdemes volna a hazai gyógyszeriparnak is foglalkoznia ezzel a problémával. Magyarországon és Kelet-Közép-Európában tetemes annak a népességnek az aránya, amely szociológiailag rossz körülmények között él. Az ő eredményes kezelésüket a lehető legegyszerűbb, de hatásos eljárással lehet biztosítani. Gondoljunk csak arra, hogy a hazai, nyolc osztályt sem végzett férfiak születéskor várható élettartama csaknem 20 évvel rövidebb, mint a felsőfokú képzettséggel rendelkező nőké! A korai halálozás fő okai a szív- és érrendszeri betegségek. Ezeknek az egészségügy által nehezen elérhető betegeknek a körében a kezelési hűség rendkívül alacsony, ami feltehetőleg jócskán javítható lenne a kezelés egyszerűsítésével.

A betegek nem tartják be az előírt dózist és adagolási ritmust, illetve a kezelést idő előtt megszakítják.

Érdemes volna a hazai gyógyszeriparnak is foglalkoznia ezzel a problémával.

IRODALOM

1. Nainggolan L. Clinical trials of polypills for CVD begin. 2007 <http://www.medscape.com/viewarticle/551002>
2. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419-25.
3. Patrono C, Collier B, Dalen JE, Fuster V, Gent M, Harker LA, et al. Platelet active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998;114:470-88.
4. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins, RS, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Int Med* 2005;165:1147-52.
5. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Managed Care* 2000;9(Suppl):2-6.
6. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Int Med* 2005;143(8):593-9.