

# Politablešu koncepcija – revolūcija kardiovaskulāro slimību ārstēšanā?

**Nikolajs Sorokins,**

kardiologs, internists, Daugavpils reģionālā slimnīca, VCA Pļavnieki

**Milāna Sorokina,**

kardioloģe, interniste, P. Stradiņa KUS, LU Medicīnas fakultātes lektore

## Īsumā

Aterosklerotiskās sirds asinsvadu slimības ir galvenais nāves iemesls visā pasaulē, par spīti prevencijas programmām. Kardiovaskulāro slimību īpatsvars kopējā nāves iemeslu proporcijā atkarīgs no daudziem faktoriem, piemēram, nacionāla mēroga sirds un asinsvadu slimību prevencijas un riska faktoru kontroles programmas. Vēl viens ļoti svarīgs faktors mirstības samazināšanā ir pacientu līdzestības līmenis. Līdzestības uzlabošanai tika radīta kombinēto medikamentu – tā saukto politablešu (*polypill*) – koncepcija.

Pateicoties prevencijas metodēm, valstīs ar augstu ienākumu līmeni ir izdevies samazināt mirstību no kardiovaskulārajām slimībām (KVS), bet valstīs, kur nacionālā mēroga programmas nav ieviestas, ir zems iedzīvotāju ienākums, un mirstība no KVS pieauga [1]. Tādi faktori kā iedzīvotāju vecums, zems izglītības un ienākumu līmenis, blakusslimības, ilgstošas profilakses dārgās izmaksas, medicīnās personāla neadekvāta riska faktoru izvērtēšana palielina KVS sa slimībū un mirstību [2].

Ļoti svarīgs faktors mirstības samazināšanā ir pacientu līdzestības līmenis. Sistemātisku novērošanas pētījumu un metaanalīžu apkopojumā (*Chowdhury et al.*) tikai 60% no novērošanā iekļautajiem pacientiem demonstrēja augstu līdzestību kardiologisko preparātu lietošanā. Viens no iemesliem zemai līdzestībai ilgstošas (hroniskas) preparātu lietošanas gadījumā ir sarežģītas medikamentu lietošanas shēmas un liels tablešu skaits, līdz ar to lielas ārstēšanas izmaksas, kas rada papildu slogu pacientam [3]. Šīs problēmas risināšanai tika radīta kombinēto medikamentu – tā saukto politablešu (*polypill*) – koncepcija.

## Kā radusies politablešu koncepcija

Šī koncepcija pirmoreiz tika prezentēta 2001. gadā Pasaules Veselības organizācijas simpozijā *Welcome Trust*, kur politablete tika prezentēta kā fiksētu devu kombinācija, kurā ietilpa: bēta adrenoblokators, acetilsalicīlskābe, statīns un angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitoris (AKEI) [4]. 2003. gadā Valds un Lofs aicināja palieli-

nāt medikamentu daudzumu līdz 6 medikamentiem: folijskābe, acetilsalicīlskābe, trīs antihipertensīvie medikamenti un statīns mazās devās, lai lietotu šo politableti vienu reizi dienā un iedarbotos uz multipliem riska faktoriem [5]. Tomēr ar laiku medikamentu kombinācija samazinājusies atkal līdz AKEI, bēta blokatoram, statīnam un aspirīnam, turklāt aspirīna pievienošana joprojām ir diskutabla, it īpaši kardiovaskulāro slimību primārajā profilaksē [6]. Jāuzsver, ka politablešu pilnveidošanas procesā optimāla ir kļuvusi aspirīna, statīna un AKE inhibitora kombinācija, jo citu komponentu pievienošana (piemēram, citu antihipertensīvo līdzekļu, bēta blokatoru un diurētisko līdzekļu) rada papildu tehnoloģiskas un kliniskas grūtības. Turklāt izvairīšanās no bēta blokatoru lietošanas ir arī saistīta ar blakusparādību attīstības risku un ne tik spēcīgi zinātniski pamatoti pētījumi par to efektivitāti pacientiem ar stabili koronāro sirds slimību, it īpaši bez simptomiem [7–16].

Politablešu koncepcija nozīmē daudzkomponentu preparātu lietošanu kardiovaskulāro slimību terapijai un profilaksei.

Šīs koncepcijas priekšrocības:

- vienkārša lietošana;
- pieejamība – nav sarežģītu ārstēšanas shēmu, kas var samulsināt pacientu un veicināt nepareizu lietošanu, kā arī ir daudz pieejamāka nekā individuālie izmeklējumi KVS verifikācijai, it īpaši valstīs ar zemu iedzīvotāju ienākumu līmeni;
- izpētītas sastādījelas – politabletes sastāvā vajadzētu ietilpt medikamentiem, kuriem ir pierādīta pozitīva ietekme uz slimības prognozi;

- efektivitāte – politablete paaugstina līdzestību un uzlabo ārstēšanas rezultātus;
- ekonomija – kombinētam medikamentam jābūt lētākam nekā to komponentu individuālām izmaksām, un politablešu lietošana samazina ārstēšanas izmaksas, jo samazināsies KV notikumu skaits.

## Kas ir politabletes?

Lai gan nav viena standarta apzīmējuma, kas īsti ir politabletes, mērķis to izstrādāšanai un ieviešanai praksē ir viens – lai daudziem pacientiem būtu pieejama ilgstošas ārstēšanas iespēja, kas palīdz novērst ietālu iznākumu un KVS attīstību, atvieglojot ārstēšanas režīmu drošā un ekonomiski efektīvā veidā [17–21]. Tādas ārstēšanas pamatu veido preventīvie pasākumi un metodes, kas ir apstiprinātas zinātniskos pētījumos un ir vērstas uz arteriālā spiediena kontroli, kreisā kambara remodelēšanas profilaksi, aterogēnu lipīdu līmeņa samazināšanu (kopējā holesterīna (KH), zema bliuvuma lipoproteīnu (ZBLH)), aterosklerotisku pangu stabilizāciju un trombocītu aktivitātes samazināšanu (antiagregantu efekts) KVS sarežģījumu novēršanai [22–29].

No fiksētās devas kombinācijas preparātiem, kuri plaši tiek lietoti kardioloģijā, politabletes atšķir:

- komponentu skaits (fiksētās devas kombinācijā – divi vai trīs komponenti; trīs un vairāk – politabletes);
- komponentu sastāvs (kā likums, fiksētās devas kombināciju preparāts satur medikamentus, kuri iedarbojas uz vienu mērķi, piemēram, antihipertensīvie medikamenti uz arteriālo asinsspiedienu; politablešu gadījumā – sastāvā ir medikamenti, kuri iedarbojas uz dažādiem KVS riska faktoriem);
- lietošanas mērķis (papildu efekta sniegšanai, lai paaugstinātu ārstēšanas efektivitāti, – fiksētās devas kombinēts medikaments; paaugstināt līdzestību – politabletes);

1. tabula | Tīrgū pieejamās politabletes (informācija uz 2016. gadu)

Produkts	Kompānija	Komponenti	Ģeogrāfija	Indikācija
Trinomia / Sincronium / Iltria	Ferrer *	Aspirīns (100 mg), ramiprils (2,5 mg, 5 mg vai 10 mg) vai simvastatīns (40 mg), vai atorvastatīns (20 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Latīnamerika: Gvatemala, Honduras, Dominikāna, Salvadorā, Nikaragua, Argentīna, Čīle, Paragvaja, Ekvadora, Meksika</li> <li>Eiropa: Belāģija, Bulgārija, Vācija, Somija, Francija, Grieķija, Irija, Itālija, Austrija, Polija, Portugāle, Rumānija, Spānija, Zviedrija, Čehija</li> </ul>	Sekundārā profilakse
Polycap	Cadila Pharma	Aspirīns (100 mg), atenolols (50 mg), tiazīds (12,5 mg), ramiprils (5 mg) un simvastatīns (20 mg)	Indija un Zambija	Primārā profilakse
Zycad-4	Zydus CND	Aspirīns (75 mg), atorvastatīns (10 mg), ramiprils (5 mg) un metoprolols (50 mg)	Indija	Sekundārā profilakse
Ramitorva	Zydus Cardiva	Aspirīns (75 mg), atorvastatīns (5 mg) un ramiprils (10 mg)	Indija	Sekundārā profilakse
Polytorva	USV	Aspirīns (75 mg), atorvastatīns (5 mg) un ramiprils (10 mg)	Indija	Sekundārā profilakse
Red Heart Pill	Dr Reddy's	Aspirīns (75 mg), lizinopripls (10 mg), simvastatīns (40 mg) un atenolols (50 mg) vai hidrohloriazīds (12,5 mg)	Nav akceptēta tīrgū	Sekundārā profilakse

■ pieejamība (pateicoties ģenērisku medikamentu iekļaušanai politablešu preparam), šis ārstēšanas variants klūst daudz pieejamāks plašam iedzīvotāju lokam).

## Politablešu vieta primārajā un sekundārajā profilaksē

Lai gan politabletes tika radītas KVS primārajai profilaksei, mūsdienās lielāko atbalstu iegūst politabletes sekundārajai KV notikumu profilaksei. Primārās profilakses gadījumā politabletes nozīmēšana tiek plānota cilvēkiem virs noteikta vecuma bez pierādītas KVS, bet ar augstu KVS risku, kur politabletes zināmā mērā varētu būt kā *vakcīna* pret KVS. Sekundārās KV notikumu profilakses gadījumā tā ir kā aizvietojoša terapija sarežģītai vairāku medikamentu lietošanas shēmai, kur politabletes samazina ārstēšanas izmaksas (politablešu zemāka cena, pateicoties ģenērisku medikamentu lietošanai; kā arī naudas ekonomija no KVS notikumu skaita samazinājuma aspekta plašāk populācijas grupā un par zemāku cenu, salīdzinot ar pašreiz pieejamo stratēģiju), būs plašāk pieejamas (lielāka iedzīvotāju īpatsvara atbalsts KVS profilakses ziņā, it īpaši valstis ar zemu iedzīvotāju ienākuma līmeni) un palielinās līdzestību [30; 31]. Visas šīs galvenās īpašības ir gu-

vušas apstiprinājumu zinātniskajos pētījumos par politablešu lietošanu primārajā un sekundārajā profilaksē (skat. 2. un 3. tabulu) [30; 31].

Pētījumi par politablešu efektivitāti primārajā profilaksē atšķiras gan ilguma ziņā (no 8 nedēļām līdz 12 mēnešiem), gan pētījumā iekļauto pacientu populācijas ziņā (no 86 līdz 2053 cilvēkiem), iekļaujot brīvprātīgos un pacientus ar mērenu KVS risku un vēršot uzmanību uz KVS riska faktoru izmaiņām pēc politablešu lietošanas.

Pētījumi par politablešu lietošanu sekundārajā profilaksē tika veikti pacientu grupās ar zināmu KVS un tika izvērtēta gan riska faktoru kontrole/izmaiņas (SAS; ZBLH), gan arī līdzestība dažādās grupās ar atšķirīgu terapiju [30; 31].

Kopumā politablešu pētījumi primārajā KVS profilaksē demonstrēja pozitīvas SAS un ZBLH izmaiņas (salīdzinot ar standarta terapiju, politablešu atsevišķiem komponentiem un placebo), bet sekundārās profilakses pētījumos – līdzestības pieaugums par 24–75% terapijas grupās, kurās tika lietotas politabletes.

Politablešu pētījumu rezultāti tika analizēti vairākās metaanalīzēs un sistemātiskos apskatos. SPACE metaanalīzē (9 pētījumi; kombināciju izvērtējums, kuru sastāvā ir

vismaz viens antihipertensīvs medikaments un lipīdus modificejošs medikaments pri-mārajā un sekundārajā KVS profilaksē) netika konstatētas izmaiņas nāves riskā un KVS riskā, bet demonstrēja arteriālā spiediena samazināšanos (SAS par 7,02 mm Hg un DAS par 3,65 mm Hg) un lipīdu līmena izmaiņas (ZBLH par 0,81 mmol/L) politablešu lietošanas rezultātā. Analīžu autori pasīvotu ietvertu pētījumu heterogenitāti, mazo informācijas apjomu par nāves gadījumiem un KVS attīstības notikumiem (reģistrēti 2 no 9 ietvertiem pētījumiem) un ievērojamu sistēmas kļudu lomu [32].

Divos citos politablešu pētījumu analīžu rezultātos (*Huffman et al.* un *Webster et al.*) [33; 34] tika izvērtēta pacientu līdzestība. Abas analīzes apstiprināja līdzestības uzlabošanos dažādās kliniskajās situācijas, turklāt Websters ziņoja par ievērojamu rādītāju uzlabošanos pacientiem ar sākotnēji zemu līdzestības līmeni (uzlabošanās no 17% uz 74%), salīdzinot ar pacientiem ar sākotnēji augstu līdzestības līmeni (no 86% uz 90%).

Analīze, kurā ietilpa 15 politabletes, pri-mārās un sekundārās profilakses analīžu rezultāti, iedalot pēc riska faktoriem, konkrēti demonstrēja politablešu spēju ietekmēt KVS riska faktorus, tādā veidā apstiprinot politablešu lietošanas pozitīvo efektu primārajā un sekundārajā KVS un insulta profilaksē. (*Chrysant* [35])

ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation*) [48; 49] pētījums (11 140 pacientu, placebo kontrolēts), ku-ra mērķis bija izanalizēt fiksētu devu kombinēta medikamenta (perindopripls un indapamīds) un papildus kalcija kanālu blokatora lietošanu un pacientu ieguvumus kopējās nāves, KV nāves un KV notikumu samazināšanā 2. tipa diabēta pacientiem. Pacientu grupai, kas papildus perindoprilam/ indapamīdam saņēma kalcija kanālu blokatorus (n = 3427), relatīvais nāves risks mazinājās par 28% (95% TI, 10%–43%; p = 0,02) un nebija palielināts blakusefektu skaits, par spīti papildu kalcija kanālu blokatoru lietošanai. Lielāks kopējās mirstības samazinājums tika saistīts ar visu 3 medikamentu sinerģisku darbību uz asinsvadu struktūru un netika saistīts ar lielāku asinsspiediena samazinājumu. Sistoliskā asinsspiediena samazinājums pacientiem ar kalcija kanālu blokatoriem bija 4,7 mm Hg, un 6,2 mm Hg – pacientiem,

2. tabula | Politablešu pētījumi primārajā profilaksē

Pētījums/gads/valsts	Sastāvs	Ieslēgšanas kritēriji	Pētījuma dizains	Rezultāti
TIPS – 2009. g. (Indija)	<i>Polycap:</i> Aspirīns (100 mg), atenolols (50 mg), tiazīds (12,5 mg), ramiprils (5 mg) un simvastatīns (20 mg)	Vairāk par vienu KVS riska faktoru Vecums 45–80 gadi	Pētījums vairākās grupās ar atsevišķu politabletes komponentu lietošanu kā saīdzinājuma medikamentiem N = 2053 12 nedēļu novērošana	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ SAS samazināšana par 7,4 mm Hg (95% TI 6,1–8,1)</li> <li>■ ZBLH par 0,7 mmol/L (95% TI 0,62–0,78)</li> </ul>
PolyIran Pilot Study – 2010. g. (Irāna)	<i>Poly Pill 4-2</i> Aspirīns (81 mg), tiazīds (12,5 mg), enalaprilis (2,5 mg) un atorvastatīns (20 mg)	Nav KVS anamnēzē Vecums 50–79 gadi	Placebo kontrolēts pētījums N = 468 12 mēnešu novērošana	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ SAS samazināšana par 2,4 mm Hg</li> <li>■ ZBLH par 0,5 mmol/L</li> </ul>
PILL Collaborative – 2011. g. (starptautisks pētījums)	<i>Red heart Pill 2b</i> Aspirīns (75 mg), lizinoprlis (10 mg), simvastatīns (40 mg) un hidrohlortiazīds (12,5 mg)	Nav indikāciju politablešu atsevišķu komponentu nozīmēšanai 5 gadu KVS risks > 7,5%	Placebo kontrolēts N = 378 12 nedēļu novērošana	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ SAS samazināšana par 9,9 mm Hg (95% TI 7,7–12,1)</li> <li>■ ZBLH samazināšana par 0,8 mmol/L (95% TI 0,6–0,9)</li> </ul>
Sri Lanka Polypill study – 2011. g. (Šrilanka)	<i>Red heart Pill 2b</i> Aspirīns (75 mg), lizinoprlis (10 mg), simvastatīns (40 mg) un hidrohlortiazīds (12,5 mg)	Nav KVS anamnēzē + 10 gadu KVS risks > 20% Vīrieši > 40 g. Sievietes > 50 g.	Nejaūšināts pētījums salīdzinājumā ar standarta terapiju N = 216 3 mēnešu novērošana	Nav būtisku atšķirību ar kontroles grupu attiecībā uz SAS; ZBLH; KVS 10 gadu risku
Wald – 2012. g. (Lielbritānija)	Amlodipīns (2,5 mg), losartāns (25 mg), simvastatīns (40 mg) un hidrohlortiazīds (12,5 mg)	Nav KVS anamnēzē Vecums > 50 g.	Placebo kontrolēts, nejaūšināts, krustenisks pētījums (pacienti jau ārstēti ar dažādiem politablešu komponentiem) N = 86 12 nedēļu pētījums	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ SAS samazināšana par 17,9 mm Hg (95% TI 15,7–20,1);</li> <li>■ ZBLH samazināšana par 1,4 mmol/L (95% TI 1,2–1,6)</li> </ul>

CD – cukura diabēts; SAS – sistoliskais asinsspiediens; TI – ticamības intervāls; ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns.

3. tabula | Politablešu pētījumi sekundārajā profilaksē

Pētījums/gads/valsts	Sastāvs	Ieslēgšanas kritēriji	Pētījuma dizains	Rezultāti
TIPS-2 – 2012. g. (Indija)	<i>Polycap dubultdeva:</i> Aspirīns (200 mg), atenolols (100 mg), tiazīds (25 mg), ramiprils (10 mg) un simvastatīns (40 mg) + K <sup>+</sup> piedevas	Anamnēzē CD vai KVS Vecums > 40 g.	Nejaūšināts pētījums, kas salīdzina dubultu un parastu <i>Polycap</i> devu N = 518 8 nedēļu novērošana	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ SAS samazināšanās par 2,8 mm Hg vairāk nekā grupā, kas saņēma standartdevu</li> <li>■ ZBLH samazināšanās par 0,2 mmol/L vairāk nekā grupā, kas saņēma standartdevu</li> </ul>
UMPIRE – 2013. g. (ES/Indija)	<i>Red Heart pill:</i> Aspirīns (75 mg), lizinoprlis (10 mg), simvastatīns (40 mg) un atenolols (50 mg) vai hidrohlortiazīds (12,5 mg)	KVS diagnoze vai 5 gadu KVS risks > 15% Ir indikācijas politablešu komponentu lietošanai	Nejaūšināts pētījums, kas salīdzina politabletes ar standarta terapiju N = 2004 Novērošana 12 mēn.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Līdzestības uzlabošanās par 33% (95% TI 26–41%)</li> <li>■ SAS samazināšanās par 2,6 mm Hg (95% TI, 1,1–4,0%)</li> <li>■ levērojams holesterīna profila uzlabojums</li> </ul>
IMPACT – 2014. g. (Jaunzēlande)	<i>Red Heart pill:</i> Aspirīns (75 mg), lizinoprlis (10 mg), simvastatīns (40 mg) un atenolols (50 mg) vai hidrohlortiazīds (12,5 mg)	KVS diagnoze vai 5 gadu KVS risks > 15% Ir indikācijas politablešu komponentu lietošanai	Nejaūšināts pētījums, kas salīdzina politabletes ar standarta terapiju N = 513 Novērošana 12 mēn.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Līdzestības uzlabošanās par 75% (95% TI, 52–103%)</li> <li>■ Nav būtisku atšķirību riska faktoros pēc 12 mēn.</li> </ul>
Kanyini-GAP – 2014. g. (Austrālija)	<i>Red Heart pill:</i> Aspirīns (75 mg), lizinoprlis (10 mg), simvastatīns (40 mg) un atenolols (50 mg) vai hidrohlortiazīds (12,5 mg)	KVS diagnoze vai 5 gadu KVS risks > 15% Ir indikācijas politablešu komponentu lietošanai	Nejaūšināts pētījums, kas salīdzina politabletes ar standarta terapiju N = 623 Novērošana 12 mēn.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Līdzestības uzlabošanās par 49% (95%, TI 30–72%)</li> <li>■ Nav būtisku atšķirību riska faktoros pēc 12 mēn.</li> </ul>
FOCUS – 2014. g. (ES; Argentīna, Brazīlija, Paragvaja)	<i>CC polypill</i> Aspirīns (100 mg), simvastatīns (40 mg), ramiprils (2,5; 5; 10 mg)	Akūts miokarda infarkts pēdējo 2 gadu laikā Vecums > 40 g.	Nejaūšināts pētījums, kas salīdzina politabletes ar tās atsevišķiem komponentiem N = 4000 (1. etaps) N = 1340 (2. etaps) Novērošana 9 mēnešus	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Līdzestības uzlabošanās par 24%</li> <li>■ Nav būtisku atšķirību riska faktoros</li> </ul>

CD – cukura diabēts; SAS – sistoliskais asinsspiediens; TI – ticamības intervāls; ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns.

kuri saņēma tikai perindoprilu un indapamīdu. Galvenais arteriālās hipertensijas ārstēšanas mērķis ir mazināt nevēlamos KV notikumus, un pēc ADVANCE CCB rezultātiem var secināt, ka ar perindoprilu/indapamīda/amlodipīna terapiju to ir iespējams panākt.

Noslēgumā jāpiemin liels nejaušināts, placebo kontrolēts pētījums HOPE-3 (*Heart Outcome Prevention Evaluation-3*), kas varētu mainīt vispārējo viedokli par politablešu lomu KVS profilaksē [36]. Pētījumā tika iekļauti 12 705 pacienti ar mērenu KVS risku (vīrieši  $> 55$  gadi; sievietes  $> 65$  gadi), bet bez KVS anamnēzē un vismaz ar vienu riska faktoru (smēķētājs; palielināts vidukļa apkārtmērs, nelabvēlīga ģimenes anamnēze, glikozes tolerances traucējumi, mērena hroniska nieru slimība). Saskaņā ar pētījuma dizainu pacientus divas reizes nejaušināti sadalīja rosuvastatīna 10 mg lietošanas grupā vai placebo un kandesartāna 16 mg/ hidrohlortiazīda 12,5 mg lietošanas vai placebo grupā. Pētījuma primāros rezultātos pirms kombineitais punkts bija KVS nāves, miokarda infarkta vai fatāla/ nefatāla insulta incidence un otras kombineitais punkts – HSM, miokarda revaskularizācijas un sirds apstāšanās incidence, novērošanas medīāna bija 5,6 gadi. Rezultātu salīdzinājums starp pacientiem, kas saņēma visus trīs medikamentus ( $n=3180$ ) un dubultplacebo ( $n=3168$ ), parādīja nozīmīgu pirmā (3,6 vs 5,9% risku attiecība (RA), 95% ticamības intervāls (TI) 0,56–0,90;  $p = 0,005$ ) un otrā kombineitā punkta samazināšanos (4,3 vs 5,9% RA 0,72, 95% TI 0,57–0,89,  $p = 0,003$ ), ievērojama sistoliskā asinsspiediena (par 6,2 mm Hg) un zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna mazināšanos (par 0,87 mmol/L) aktīvās terapijas grupā [36]. HOPE-3 rezultāti deva iespēju no jauna paskatīties uz politablešu lomu KVS primārajā profilaksē un izraisīja jaunas diskusijas šajā aspektā.

## Šķēršļi politablešu izstrādē, reģistrācijā un lietošanā

Atšķirībā no situācijas ar politabletem infekciju ārstēšanai (ko lieto HIV; tuberkulozes un citu infekciju ārstēšanā) KVS politablešu izstrāde un reģistrācija ir saskārušies ar vairākiem šķēršļiem, kas atšķiras primārajā un sekundārajā profilaksē izmantojamiem politablešu preparātiem un pašreiz atrodas dažādās apstiprinājuma pakāpēs (skat. 1. attēlu) [37–40].

## 1. attēls | Šķēršļi primārajā un sekundārajā KVS profilaksē izmantojamo politablešu preparātu izstrādē un reģistrācijā



### Kliniskie dati

Pastāv viedoklis, ka nav pietiekami apstiprinošu datu, kas atbalstītu politablešu lietošanu, un tas ir viens no svarīgiem šķēršļiem šīs terapijas iespējas izplatīšanā. Lai gan ir daudz pabeigtu politablešu pētījumu, lielākā daļa no tiem koncentrējusies surogātmērķu izvērtēšanai (asinsspediena līmenis; ZBLH), daži izvērtēja ietekmi uz līdzestību, un tikai jaunākie pētījumi (kuri lielākoties vēl turpinās) uzsvēruši akcentu uz kliniskiem iznākumiem primārās un sekundārās KVS profilakses gadījumos. Rezultātā, par spīti pārliecinošiem datiem par līdzestības paaugstināšanos, lietojot politabletes, pietiekami precīzu pierādījumu to lietošanai nav (it īpaši primārajā profilaksē). Ir cerības, ka situācija mainīsies pēc HOPE-3 rezultātu plašākas pieņemšanas medicīniskajā sabiedrībā, kā arī tādu pētījumu noslēšanas kā HOPE-4; SECURE; TIPS-3; Polyclinic Iran Study un arī reālo pasaules datu saņemšana ārpus pētījumiem no valstīm, kur politabletes jau ir akceptētas.

### Normatīvie šķēršļi

Pamatproblēma ir precīzu darbības algoritmu trūkums, kas vērstu sabiedrības uzmanību uz līdzestības problēmām saistībā ar hroniskas KVS terapijas reāliem aspektiem (terapijas izmaksas; ārstēšanas režīma sarežģītība, pacientu vēlmes) [37–41]. Politabletes joprojām nav akceptētas ASV Pārtī-

kas un zāļu pārvadē (FDA), bet Eiropā un citās valstīs atļauts tās izmantot kā aizvietotāju daudzkomponentu medikamentiem sekundārajā KVS profilaksē stabiliem pacientiem. Eiropas Kardiologu biedrības (ESC) eksperti išteenoja soli uz priekšu, 2016. gadā KVS profilakses vadlīnijās rekomendējot izskatīt politabletes kā ārstēšanas variantu noteiktai pacientu grupai vispārēji pieņemtas terapijas ietvaros [42].

### Ekonomiskās problēmas

Zema potenciāla rentabilitāte, ilgstošs un sarežģīts celš preparāta reģistrēšanai regulējošās instancēs ir viens no iemesliem, kāpēc politabletes nav saņēmušas nepieciešamo uzmanību no farmācijas uzņēmumu puses. Lielajiem farmācijas uzņēmumiem ir investīcijas un instrumenti, lai strādātu ar regulējošām institūcijām, bet trūkst finansiālās motivācijas un, otrādi, – ģenēriku rāzotājuuzņēmumi ir augsti motivēti, bet trūkst investīciju projektu realizācijai.

### Negatīva attieksme no medicīniskās sabiedrības puses

Lielākās šaubas par politablešu lietošanas lietderību ārstu vidū saistītas ar politablešu lietošanu primārās KVS profilakses gadījumā. Šajā kontekstā ārsti izrāda bailes par potenciāli zemu līdzestību preparāta lietošanai un tajā pašā laikā pārmērigu medikamentizāciju populācijā ar zemu KVS risku

[19; 21]. Viens no nozīmīgākiem jautājumiem ir aspirīnu saturošo politablešu lietošana primārajā profilaksē, kur ieguvuma/riska profils atkarīgs no KVS riska smaguma pakāpes. Politablešu lietošana sekundārajā profilaksē saskaras ar mazākām problēmām no medicīnas sabiedrības puses un lielākoties ir saistīta ar ārstu nostāju par individuālās pieejas nepieciešamību pacienta terapijas optimizācijai.

### Sabiedrības šķēršļi

Kopumā pacientiem ir pozitīva attieksme pret politabletēm, pamatproblēma aktīvai politablešu izmantošanai ir ilgstoša lietošana un ārstēšanas izmaksas (it īpaši primārās profilakses gadījumā).

Par spīti minētajiem šķēršļiem, ir arī tehnoloģiskās grūtības kombinēta preparāta izstrādē, kas saistītas ar optimālu komponentu piemeklēšanu un apvienošanu vienā tabletē. Sākotnēji piedāvātā sešu komponentu kombinācija bija pievilcīga, bet realitātē izrādījusies praktiski neiestenojama pārāk sarežģīta izgatavošanas procesa dēļ.

Politablešu izveidošanas grūtības saistītas ar nepieciešamību piemeklēt komponentus, kuri būtu labi panesami, efektīvi, ieteikti klīnikajos pētījumos un ķīmiski un fiziski būtu stabili un apvienojami ar pārējiem politablešu komponentiem. Politablešu komponentu devu piemeklēšana arī var sarežģīt ražošanas procesu, jo attiecīgā komponenta pievienošana mazā devā (piemēram, 2,5 mg ramiprila) pie komponenta lie-

lā devā (piemēram, 100 mg aspirīna) rada tehniskās grūtības attīrišanas un bioanalīzes procesos.

Vēl viena problēma politablešu izstrādē ir komponentu biopieejamības samazināšana un, beidzot, no kliniskā viedokļa, pieaugot komponentu skaitam, pieaug arī potenciālais blakusparādību risks, kas rezultātā var samazināt mērķauditoriju. Situācijas analīze parāda, ka vērojama tendence uz šķēršļu novēršanu, un, pēc ekspertu domām, to varētu sekmēt šādi:

- pozitīvu rezultātu saņemšana no kliniskajiem pētījumiem, kuri vērsti uz kliniskiem rezultātiem;
- FDA pozitīvs lēmums par politablešu lietošanu sekundārajā profilaksē ASV teritorijā;
- pozitīvi rezultāti politablešu lietošanas aspektā Eiropā un citās valstīs;
- politablešu iekļaušana PVO būtisko zāļu sarakstā (*WHO model list of essential medicines*);
- kopēja politablešu ekonomiskā efektivitāte (pieaugošas līdzestības pozitīva ietekme uz kopējām ārstēšanas izmaksām).

### KVS un politablešu situācija Latvijā

Augsta KVS saslimstība un mirstība Latvijā joprojām ir ļoti aktuāla problēma, par spīti modernas diagnostikas un ārstēšanas iespējām, kā arī medicīniskās sabiedrības centieniem pievērst tam sabiedrības uzmanību.

2014. gadā Latvijā kardiovaskulārās slimības bija iemesls 57% nāves gadījumu, no tiem apmēram pusei nāves iemesls bija tieši koronārā sirds slimība. Mirstības radītāji KVS dēļ Latvijā vecumā līdz 64 gadiem ir 3 reizes augstāki nekā vidēji Eiropas Savienībā. Tas ir saistīts ar vairākiem faktoriem, tādiem kā iedzīvotāju ienākumu līmenis, primārās veselības aprūpes speciālista pieejamība, nepietiekami plaša valsts mēroga programma KVS prevencijā un profilakses popularizācijā, zems pacientu līdzestības līmenis, lietojot medikamentus KVS primārajā un sekundārajā profilaksē.

Ļoti svarīgu nišu KVS profilaksē un ārstēšanā Latvijā varētu ieņemt politables. Latvijā pagaidām nav reģistrēta neviena no tirgū pieejamām un pētījumos aprobētajām politabletēm, bet tirgū ir parādījies politablešu analogs, kas Latvijā reģistrēts no 2016. gada februāra. Preparāta sastāvā ir 3 komponenti: amlodipīns (5 mg, 10 mg); perindoprila arginīns (5, 10 mg) un atorvastatīns (10, 20, 40 mg). Perindoprila un amlodipīna kombinācija ir labi izpētīta vairākos klīnikajos pētījumos, un tās efektivitāte un panesība ļauj to plaši izmantot hipertensijas pacientu ārstēšanā; pievienojot klāt atorvastatīnu, šim preparātam ir kombinēta iedarbība uz svarīgiem KVS riska faktoriem: arteriālo hipertensiju un dislipidēmiju, kā arī sinerģiska iedarbība uz aterosklerotiskās plātnītes stabilizāciju [28; 29; 44–47].

### Literatūra

1. de Cates et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 16:4:CD009868.
2. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med. 2007; 120(8):713–9.
3. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014 Mar 18;160(6):398–406. doi: 10.7326/M13-1788.
4. World Health Organization, Secondary prevention of non-communicable disease in low and middle income countries through community-based and health service interventions(Geneva) 2002.
5. Wald NJ, Law MP. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ. 2003;326:1419.
6. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2002;136:161–72. doi: 10.7326/0003-4819-136-2-200201150-00016.
7. Lopez-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J. 2004;25:1341–1362.
8. Hall SL, Lorenc T. Secondary prevention of coronary artery disease. Am Fam Physician. 2010;8:289–296.
9. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers: The Task Force on Beta Blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart Journal 2004;25:1341–62.
10. JBS2. Guidelines on the prevention of cardiovascular disease in clinical practice. Heart 2005;91(Suppl V):v1-52.; American Heart Association. Statement from the American Heart Association on changes in ACCORD Trial. American Heart Association, 2008.
11. NICE. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. 2006. www.nice.org.uk/guidance/CG34.
12. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart Journal 2006;27:1341–81.
13. Feringa HH, van Wanig VH, Bax JJ, et al. Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease. JACC 2006;47:1182–7.
14. Salpeter S, Ormsiton T, Salpeter E. Cardioselective betablockers for chronic obstructive pulmonary disease (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2005(4).
15. Shelton RJ, Rigby AS, Cleland JG, et al. Effect of a community/heart failure clinic on uptake of beta blockers by patients with obstructive airways disease and heart failure. Heart 2006;92(3):331–6.
16. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, et al. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiology 2007; 100:1254–62.
17. Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet. 2009;373:1341–51.
18. Malehzadeh F, Marshall T, Pourshams A, et al. A pilot double-blind randomized placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy (polypill) on cardiovascular risk factors. Int J Clin Pract. 2010;64:1220–7.
19. Rodgers A, Patel A, Berwanger O, PILL Collaboration Group, et al. An international randomized placebo-controlled trial of four component combination pill (polypill) in people with raised cardiovascular risk. PLoS ONE. 2011;6:e19857.
20. Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Randomized crossover trial in people aged 50 and over. PLoS ONE. 2012;7, e41297.
21. Soliman EZ, Mendis S, Dissanayake WP, et al. A polypill for primary prevention of cardiovascular disease: a feasibility study of the World Health Organization. Trials. 2011;12:3.
22. World Health Statistics. Cardiovascular diseases (CVDs). Available at <http://www.who.int/factsheets/fs317/index.html>. 2015. Accessed 10 Oct 2015.
23. Dalton AR, Sojak M, Samarasundera E, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk amongst the population eligible for the NHS Health Check Programme. Eur J Prev

- Cardiol. 2013;20:142–50.
24. Lasietti LJ, Alagona Jr P, Clark 3rd BA, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:S1–S49.
25. Sixty-Sixth Assembly. Follow-up to the political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases. WHA6610, 2013.
26. Kontis V, Mathers CD, Rehm J, et al. Contribution of six factors to achieving the 25×25 non-communicable disease mortality reduction target: a modeling study. *Lancet.* 2014;384:427–37.
27. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation.* 2006;113: 791–8.
28. Law MR, Wald NJ, Rudnicka A. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1423–7.
29. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease? *BMJ.* 1994;308:367–72.
30. K. Srinath Reddy. Polypill Opens a Path for Improving Adherence. *Journal of the American College of Cardiology, Volume 64, Issue 20, 18–25 November 2014:* 2083–2085.
31. José M. Castellano, Ginés Sanz, José L. Peñalvo, Sameer Bansilal. A Polypill Strategy to Improve Adherence: Results From the FOCUS Project. *Journal of the American College of Cardiology, Volume 64, Issue 20, 18–25 November 2014:* 2071–2082.
32. Ruth Webster, Anushka Patel, Vanessa Selak, et al., on behalf of the SPACE Collaboration. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polyps') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *International Journal of Cardiology.* 2016;205 (2016) 147–156.
33. Huffman MD (2015) The Polypill: From Promise to Pragmatism. *PLoS Med* 12(8): e1001862. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001862>.
34. Patel A, Cass A, Peiris D, et al.. Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill (Kanyini GAP) Collaboration. Eur. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *J Prev Cardiol.* 2015 Jul;22(7):920–30. doi: 10.1177/2047487314530382. Epub 2014 Mar 27.
35. Chrysant SG, Chrysant GS. Usefulness of the polypill for the prevention of cardiovascular disease and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:2–14.
36. Salim Yusuf, Jackie Bosch, Gilles Dagenais, Jun Zhu et al. for the HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. May 26, 2016. *N Engl J Med* 2016; 374:2021–2031 DOI:10.1056/NEJMoa1600176.
37. Webster & Rodgers, Expert Opin. Drug Deliv. 2016 13(1):1–6.
38. Lafeber M. Combination therapy in dyslipidaemia. 1st ed. Springer; 2015. pp. 165–78.
39. Sanz G et al. Rev Esp Cardiol. 2014;67(9):689–692.
40. FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting, Sep 2014.
41. Vijay Kumar Bhagwat Prasad Saranjit Singh. Pharmaceutical issues in the development of a polypill for the treatment of cardiovascular diseases Author links open overlay panel. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies.* Vol. 5, Issue 1, Spring 2008: 63–71.
42. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of 10 Societies and by Invited Experts). *Eur Heart J* 2016;May 24.
43. European cardiovascular disease statistic. 2017 edition.
44. Vlachopoulos C, Grammatikou V, Kallistratos M, Karagiannis A. Effectiveness of perindopril/amlodipine fixed dose combination in everyday clinical practice: results from the EMERALD study. *Curr Med Res Opin.* 2016 Sep;32(9):1605–10. doi: 10.1080/03007995.2016.1193481. Epub 2016 Jun 22.
45. Elliott WJ Perindopril arginine + amlodipine for the treatment of hypertension in the USA. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(14):2217–29. doi: 10.1517/14656566.2015.1083978. Epub 2015 Sep 1.
46. Elliott WJ, Whitmore J, Feldstein JD, Bakris GL Efficacy and safety of perindopril arginine + amlodipine in hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2015 Apr;9(4):266–74. doi: 10.1016/j.jash.2015.01.012. Epub 2015 Jan 29.
47. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009;9(3):135–42. doi: 10.2165/00129784-200909030-00001.
48. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572 DOI: 10.1056/NEJMoa0802987 June 12, 2008.
49. John Chalmers, Hisatomi Arima, Mark Woodward, Giuseppe Mancia, Neil Poultier, Yoichiro Hirakawa, Sophia Zoungas, Anushka Patel, Bryan Williams, Stephen Harrap. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. *Hypertension.* 2014; Feb;63(2):259–64.