

SINERGIJA za zaščito žil



Roxiper®

rosuvastatin, perindopril in indapamid
filmsko obložene tablete

10 mg/4 mg/1,25 mg

20 mg/4 mg/1,25 mg

10 mg/8 mg/2,5 mg

20 mg/8 mg/2,5 mg

Poenostavitev zdravljenja s kombinirano tableto je priložnost za izboljšanje urejenosti krvnega tlaka in holesterola LDL ⁽¹⁾

Sestava Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ali 20 mg rosuvastatina v obliki kalcijevega rosuvastatina, 4 mg ali 8 mg perindopрила v obliki terc-butilaminijevga perindopрила in 1,25 mg ali 2,5 mg indapamida. **Terapevtske indikacije** Nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasnim jemanjem rosuvastatina, perindopрила in indapamida v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji, za zdravljenje esencialne hipertenzije in enega od naslednjih sočasnih stanj: primarne hiperholesterolemije (tipa IIa, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo), mešane dislipidemije (tipa IIb) ali homozigotne družinske hiperholesterolemije. **Odmerjanje in način uporabe** **Odmerjanje** Priporočeni odmerek je ena tableta na dan. Kombinacija fiksnih odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje. Pri starejših bolnikih moramo pred začetkom zdravljenja opraviti preiskave ledvičnega delovanja, določiti koncentracijo kalija in ustrezno prilagoditi začetni odmerek. Zdravilo ni primerno za bolnike z očistkom kreatinina < 60 ml/min. Pri bolnikih z zmerno okvarjenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina 30–60 ml/min) je zdravljenje z zdravilom Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg kontraindicirano. Pri bolnikih z očistkom kreatinina ≥ 60 ml/min odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvarjenim jetrnim delovanjem odmerka ni treba prilagajati. **Način uporabe** Zdravilo je priporočljivo jemati peroralno zjutraj pred zajtrkom. **Kontraindikacije** **Povezane z rosuvastatinom** Preobčutljivost za rosuvastatin. Aktivna jetna bolezen, tudi nepojasnjeno dolgotrajno zviševanje ravnih transaminaz v serumu ali zvišanje ravnih transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normale. Bolniki z miopatijo. Bolniki, ki sočasno jemljejo kombinacijo zdravil sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir. Bolniki, ki sočasno jemljejo ciklosporin. Ženske med nosečnostjo in dojenjem ter ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite. **Povezane s perindoprilom** Preobčutljivost za perindopril ali druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE). Angioedem (Quinckejev edem) v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE. Dedni ali idiopatski angioedem. Drugo in tretje trimesečje nosečnosti. Sočasno jemanje zdravil, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²). Sočasno jemanje kombinacije sakubitrila in valsartana. Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino. Pomembna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice. **Povezane z indapamidom** Preobčutljivost za indapamid ali druge sulfonamide. Jetna encefalopatija. Hudo okvarjeno jetno delovanje. Hipokaliemija. **Povezane z zdravilom Roxiper** Preobčutljivost za katerokoli pomožno snov v zdravilu. Hudo okvarjeno ledvično delovanje (očistek kreatinina < 30 ml/min). Zmerno okvarjeno ledvično delovanje (očistek kreatinina 30–60 ml/min) pri zdravljenju z zdravilom Roxiper 10 mg/8 mg/2,5 mg in Roxiper 20 mg/8 mg/2,5 mg. Ker ni dovolj izkušenj pri zdravljenju, zdravila ne smejo jemati dializni bolniki in bolniki z nezdravljenim dekompenziranim srčnim popuščanjem. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** **Povezani s perindoprilom** Zdravilo je treba zelo previdno uporabljati pri bolnikih s kolagenosno žilno boleznijo, pri sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, zdravljenju z alopurinolom in prokainamidom ter pri kombinaciji teh dejavnikov, zlasti če je ledvično delovanje pri bolnikih že zmanjšano. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralcem ACE, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR, se lahko poveča tveganje za angioedem. Sočasno jemanje perindopрила ter kombinacije sakubitrila in valsartana je kontraindicirano zaradi povečanega tveganja za angioedem. Kombinacija sakubitrila in valsartana se ne sme uvesti prej kot 36 ur po prejemu zadnjega odmerka perindopрила. Zaviralce ACE je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zaporo v iztoku iz levega prekata. Obstajajo dokazi, da sočasno jemanje zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano ledvično delovanje (vključno z akutno ledvično odpovedjo). Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično odpoved. **Povezani z indapamidom** Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje. Pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem lahko tiazidni in njim sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo. Pri tiazidnih in sorodnih diuretikih je veliko tveganje za čezmerno izgubo kalija, ki lahko vodi v hipokaliemijo. Sulfonamidi ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Zdravilo vsebuje indapamid, ki lahko povzroči pozitiven izvid doplinskih testov. **Povezani z rosuvastatinom** O učinkih na skeletne mišice (mialgiji, miopatiji in redko tudi rabdomiolizi) so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z različnimi odmerki rosuvastatina, zlasti če so bili večji od 20 mg. Nekateri razkazujejo, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in povzročijo hiperglikemijo, ki zahteva zdravljenje. Med jemanjem rosuvastatina so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), ki so lahko nevarni ali smrtni. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Kombinacije, ki so kontraindicirane Aliskiren. Ekstrakorporealna zdravljenja. Sakubitril in valsartan. Kombinacije, ki jih ne priporočamo Litij, diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalij (kalijeve soli), anestetiki, alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid, zaviralci proteaz, gemfibrozil in fibrati, fusidna kislina. Kombinacije, pri katerih moramo biti previdni Antidiabetiki, baklofen, sistemski nesteroidni antirevmatiki, racekadotril, zaviralci mTOR, kotrimoksazol, salicilati v velikih odmerkih, zdravila, ki zmanjšujejo koncentracijo kalija, srčni glikozidi, imipraminu podobni antidepresivi, nevroleptiki, kortikosteroidi, amiodaron, sotalol, metformin, jodova kontrastna sredstva, kalcijeve soli. **Plošnost, nosečnost in dojenje** Med nosečnostjo in dojenjem je zdravilo kontraindicirano. **Neželeni učinki** Pogosto se pojavijo sladkorna bolezen, omotica, glavobol, vrtoglavica, parestezije, motnje vida, tinitus, kašelj, dispneja, zaprtje, suha usta, slabost, bruhanje, bolečine v žilici, anoreksija, bolečine v trebuhu, sprememba okusa, dispneja, driska, izpuščaji, srbenje, makulopapulozni izpuščaji, astenija, mialgija, mišični krči in hipokaliemija. Ostali se pojavijo občasno, redko, zelo redko ali so neznane pogostosti. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 filmsko obloženih tablet po 10 mg/4 mg/1,25 mg, 20 mg/4 mg/1,25 mg, 10 mg/8 mg/2,5 mg ali 20 mg/8 mg/2,5 mg rosuvastatina, perindopрила in indapamida. **Datum zadnje revizije besedila** 19. 4. 2022.

Samo za strokovno javnost. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila je objavljen na www.krka.si.

Vir: Zaključno poročilo. Spremljanje učinkovitosti zdravljenja s kombinirano tableto z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom (Roxiper®) pri sočasnem zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije v klinični praksi – neintervencijska študija OPTIMUS. Podatki iz dokumentacije, Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija, 2022.

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. www.krka.si



Andrej Kravos¹, Breda Barbič-Žagar²

Rezultati raziskave Optimus: Spremljanje učinkovitosti zdravljenja s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom pri sočasnem zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije v klinični praksi

Optimus Study Results: Observation of Treatment Efficacy of a Single-pill Combination of Rosuvastatin, Perindopril and Indapamide in the Simultaneous Treatment of Arterial Hypertension and Hyperlipidemia in Clinical Practice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, sočasno zdravljenje, kombinirano zdravilo, adherenca, krvni tlak, holesterol, ciljne vrednosti

IZHODIŠČA. Pogostost komorbidnosti se je v zadnjih desetletjih povečala; delež tistih, ki imajo pet ali več sočasnih bolezni, se je v letih od 2000 do 2014 povečal za štirikrat. Zaradi tega se povečuje tudi potreba po sočasnem zdravljenju več bolezni, kar za bolnike pomeni zahtevnejši režim zdravljenja. **METODE.** V prospektivni neintervencijski opazovalni raziskavi smo pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo štiri mesece spremljali klinično učinkovitost in varnost zdravljenja s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom. Vključili smo 530 polnoletnih bolnikov z arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo. Statistično značilnost smo določili pri $p < 0,05$. Uporabili smo 95-% intervale zaupanja. **REZULTATI.** V raziskavi Optimus smo ugotovili, da je uvedba kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom znižala krvni tlak in holesterol pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili zaradi arterijske hipertenzije in hiperlipidemije. V štirih mesecih se je povprečni krvni tlak s $155,3 \pm 18,4/89,5 \pm 11,1$ mmHg znižal na $135,6 \pm 12,8/80,9 \pm 8,2$ mmHg, kar je bilo statistično značilno in klinično pomembno. Ciljni krvni tlak je doseglo približno 60 % bolnikov. To pomeni izboljšanje urejenosti krvnega tlaka pri več kot 40 % bolnikov, saj je bilo ob vključitvi takih z urejenim krvnim tlakom samo 17,8 %. Tudi znižanja povprečnih vrednosti skupnega holesterola za 1,4 mmol/l (20,3 %), holesterola v lipoproteinih nizke gostote za 1,21 mmol/l (25,4 %) in trigliceridov za 0,44 mmol/l (13,6 %) so bila statistično značilna

¹ Doc. dr. Andrej Kravos, dr. med., Klaros, Zdravstvo, Izobraževanje, Svetovanje, d. o. o., Dobrna 34 A, 3204 Dobrna; kravos.andrej@gmail.com

² Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8000 Novo mesto; breda.zagar@krka.biz

in klinično pomembna. Delež bolnikov, ki so zdravila za arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo vsak dan redno jemali, je bil pri predhodnih zdravljenih le 36,8 %, po uvedbi kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom pa se je pomembno povečal na 67,1 %. RAZPRAVA. Poenostavitev zdravljenja je priložnost za izboljšanje urejenosti krvnega tlaka in holesterola pri bolnikih v Sloveniji, saj je nedavna raziskava pokazala, da skoraj polovica bolnikov kljub sočasnemu zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije pri nobenem ne dosega ciljne vrednosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: arterial hypertension, hyperlipidemia, concomitant treatment, single-pill combination, adherence, blood pressure, cholesterol, target values

BACKGROUND. In recent decades, we have been faced with a rapid increase in comorbidities. From 2000 to 2014, the percentage of cardiovascular patients with five or more comorbidities increased fourfold. As a result, the need for the simultaneous treatment of several diseases also increases, which means a more complex treatment regimen for patients. **METHODS.** In this prospective non-interventional observational study, we focused on the clinical efficacy and safety of a single pill, combined treatment with rosuvastatin, perindopril and indapamide in patients with arterial hypertension and hyperlipidemia for four months. We included 530 adult patients with hyperlipidemia and arterial hypertension. We interpreted our results as statistically significant at $p\text{-value} < 0.05$. **RESULTS.** In the Optimus study, we found that the introduction of a single-pill combination of rosuvastatin, perindopril and indapamide significantly lowered blood pressure and cholesterol levels in patients who were simultaneously treated for arterial hypertension and hyperlipidemia. In four months, mean blood pressure decreased from $155.3 \pm 18.4/89.5 \pm 11.1$ mmHg to $135.6 \pm 12.8/80.9 \pm 8.2$ mmHg, which was statistically and clinically significant. About 60% of patients reached the target blood pressure. This means an improvement in blood pressure control in more than 40% of patients, since only 17.8% of patients had controlled blood pressure at inclusion. Reductions in mean values of total cholesterol by 1.4 mmol/l (20.3%), low-density lipoprotein cholesterol by 1.21 mmol/l (25.4%), and triglycerides by 0.44 mmol/l (13.6%) were statistically and clinically relevant. The proportion of patients who regularly took medicines for hypertension and hyperlipidemia every day, which was only 36.8% with previous treatments, increased significantly to 67.1% after the introduction of the single-pill combination of rosuvastatin, perindopril and indapamide. **DISCUSSION.** This is an opportunity to improve blood pressure and cholesterol control in patients in Slovenia, since a recent study showed that almost half of them fail to reach either target value despite the concomitant treatment of hypertension and hyperlipidemia.

IZHODIŠČA

V zadnjih desetletjih se soočamo z izrazito rastjo komorbidnosti. Od leta 2000 do leta 2014 se je med bolniki s srčno-žilnimi boleznimi delež tistih, ki imajo pet ali več sočasnih bolezni, povečal za štirikrat (1). S tako komorbidnostjo je obremenjen že vsak četrti bolnik s srčno-žilnimi boleznimi (24,3 %). Med sočasnimi boleznimi je najpogostejša arterijska hipertenzija, ki jo ima skoraj tretjina bolnikov (28,9 %), velika sta tudi deleža hiperlipidemije (11,3 %) in sladkorne bolezni (11,2 %) (1). Zaradi tega se povečuje tudi potreba po sočasnem zdravljenju več bolezni, kar za bolnike pomeni zahtevnejši režim zdravljenja. Bolniki, ki jemljejo večje število zdravil, namreč slabše sodelujejo pri zdravljenju. Če jemljejo eno tableto na dan, je neadherenca običajno manjša od 10 %. Pri dveh tabletah se poveča približno na 20 %, pri treh tabletah že približno na 40 %, pri petih ali več tabletah pa je še večja (2). Pri sočasnem zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije je adherenca na splošno precej slaba (3). Podatki iz raziskave Euroaspire V kažejo, da manj kot polovica zdravljenih bolnikov dosega ciljni krvni tlak (KT) (nižji od 140 mmHg) in manj kot tretjina ciljne vrednosti holesterola v lipoproteinih nizke gostote (angl. *low-density lipoproteins*, LDL) (4).

S podobnimi izzivi se soočamo tudi v Sloveniji. Epidemiološka raziskava Presek je pokazala, da ciljne vrednosti KT dosega le 42,9 %, ciljne vrednosti holesterola LDL pa 32,5 % zdravljenih bolnikov. Skoraj polovica bolnikov s sočasno arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo (45,9 %) kljub zdravljenju ne dosega nobene ciljne vrednosti (5). Eden od razlogov je verjetno adherenca, ki jo je mogoče bistveno izboljšati, če zdravila v ločenih tabletah nadomestimo s kombiniranim zdravilom, ki vsebuje statin in antihipertenzive (6). Evropske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije iz leta 2018 kot glavno strategijo zdravljenja za izboljšanje adherence in doseganja ciljnih vrednosti pri večini bol-

nikov priporočajo poenostavljene algoritme zdravljenja in kombinirana zdravila (7).

Z raziskavo Optimus, v kateri smo spremljali učinkovitost zdravljenja s kombinirano tableto z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom pri sočasnem zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije v klinični praksi, smo želeli ugotoviti, kolikšno izboljšanje adherence in urejenosti KT in holesterola lahko dosežemo z uvedbo kombinirane tablete z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo zaradi arterijske hipertenzije in hiperlipidemije.

METODE

Zasnova raziskave

V prospektivni neintervencijski opazovalni raziskavi smo pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo štiri mesece spremljali klinično učinkovitost in varnost zdravljenja s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom ter vpliv tovrstnega zdravljenja na adherenco. Sodelovalo je 80 raziskovalcev iz vse Slovenije. Raziskava je trajala od 2. 11. 2020, ko je bil vanjo vključen prvi bolnik, do 16. 12. 2021, ko je raziskavo zaključil zadnji bolnik.

Preiskovanci

Vključili smo 530 polnoletnih bolnikov z arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo, za katere je bilo po presoji raziskovalcev primerno zdravljenje s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom v skladu s terapevtskimi indikacijami tega zdravila.

Potek raziskave

Za vsakega bolnika sta bila predvidena dva zajema podatkov:

- začetni zajem ob vključitvi bolnika v raziskavo, ki je bil opravljen v ambulantni, in
- kontrolni zajem 16 tednov po vključitvi, ki je bil opravljen v ambulantni, v telefonskem pogovoru ali po elektronskem mediju.

Zbirali smo demografske podatke o bolniku in podatke o njegovih dejavnih tveganjih, adherenci pri predhodnem zdravljenju, razlogih za spremembo predhodnega zdravljenja, začetnih ter nadaljevalnih odmerkih kombinacije rosuvastatina, perindopрила in indapamida, adherenci po spremembi (poenostavljenem) zdravljenju, vrednostih KT in lipidov v krvnem serumu ter sočasnem zdravljenju. Ocenili smo tudi klinično učinkovitost in varnost kombiniranega zdravljenja ter spremljali pojavnost in resnost neželenih učinkov (NU).

Statistična analiza podatkov

Za številske spremenljivke smo izbrali numeruse (bolnikov s podatki), največjo vrednost, najmanjšo vrednost, povprečje, vzorčni standardni odklon in kvartile. Za kategorični spremenljivki smo izbrali število in delež kategorične spremenljivke po posameznih kategorijah. Pri navedbi deležev po kategorijah je zaradi zaokroževanja mogoče, da vsota deležev ni enaka 100 %. Vsota nezaokroženih deležev znaša 100 %.

Sistolični krvni tlak (SKT) in diastolični krvni tlak (DKT) ter ravni lipidov v krvnem serumu smo šteli za razmernostne slučajne spremenljivke, pri katerih smo določili intervale zaupanja (IZ), ki temeljijo na asimptotični porazdelitvi (standardiziranega) vzorčnega povprečja. Za sekundarne cilje, ki ustrezajo oceni deleža, smo določili vzorčni delež in Clopper-Pearsonov IZ zanj. Rezultate preizkusov smo razumeli kot statistično značilne pri $p < 0,05$. Uporabili smo 95-% IZ.

Manjkajočih vrednosti nismo nadomeščali z nobeno metodo. Obravnavali smo vse bolnike, in sicer pri vsaki spremenljivki z numerusom, ki je ustrežal številu bolnikov s konkretnim podatkom. Izračune smo opravili s programom Microsoft Office® Excel® 2019.

Etična odobritev raziskave

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (soglasje

števila 0120-168/2020/9 z dne 29. 6. 2020). Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke je pozitivno mnenje za začetek raziskave dala 8. 7. 2020.

REZULTATI

Demografske in klinične značilnosti bolnikov

V statistično analizo je bilo vključenih 522 bolnikov, katerih povprečna starost je bila $64,6 \pm 10,4$ leta. Med njimi je bilo 226 žensk (43,3 %) in 296 moških (56,7 %).

Za 505 bolnikov so bili zabeleženi podatki o vrednostih skupnega holesterola in holesterola LDL. Povprečna vrednost skupnega holesterola je bila $5,8 \pm 1,5$ mmol/l, povprečna vrednost holesterola LDL pa $3,6 \pm 1,3$ mmol/l. Povprečna vrednost holesterola v lipoproteinih visoke gostote (angl. *high density lipoproteins*, HDL) je bila $1,4 \pm 0,5$ mmol/l (506 bolnikov), povprečna vrednost trigliceridov pa $2,0 \pm 1,2$ mmol/l (503 bolniki).

Vrednosti KT so bile zabeležene za vseh 522 bolnikov. Povprečni SKT je bil $154,0 \pm 18,5$ mmHg in povprečni DKT $88,8 \pm 11,3$ mmHg. Ob vključitvi je imelo 93 bolnikov (17,8 %) KT pod 140/90 mmHg.

Pri večini bolnikov so bili prisotni še drugi dejavniki tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni (436 bolnikov; 83,5 %). Po pogostosti so si sledili debelost (212 bolnikov; 48,6 %), srčno-žilne bolezni v družinski anamnezi (185 bolnikov; 42,4 %), sladkorna bolezen (140 bolnikov; 32,1 %), kajenje (122 bolnikov; 28,0 %) in kronična ledvična bolezen (26 bolnikov; 6,0 %). Pri istem bolniku je bilo lahko prisotnih več dejavnikov tveganja.

Večina bolnikov (412 bolnikov; 78,9 %) je spadala v okvire primarne preventivne. 110 bolnikov (21,1 %) je bilo vključenih v sekundarno preventivno, najpogosteje zaradi ponovne vzpostavitve krvnega obtoka, možganske in srčne kapi (tabela 1). Pri istem bolniku je bilo lahko več razlogov za sekundarno preventivno.

Tabela 1. Razlogi za sekundarno preventivo. Pri enem bolniku je bil lahko naveden več kot en razlog za sekundarno preventivo, zato je vsota lahko več kot 100 %. N – število bolnikov s posameznim razlogom, N₀ – velikost vzorca, PCI – perkutana koronarna intervencija (angl. *percutaneous coronary intervention*), CAGB – kirurška obvodna presaditev koronarnih arterij (angl. *coronary artery bypass graft*), TIA – prehodni ishemični napad (angl. *transient ischemic attack*).

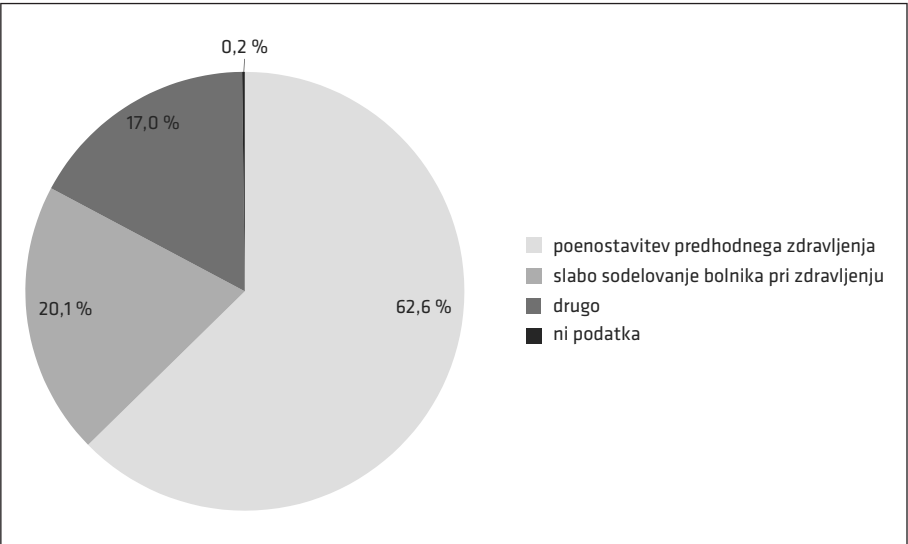
	N	% (N ₀ = 110)
Angina pectoris	16	14,5
Možganska kap	22	20,0
Periferna arterijska bolezen	19	17,3
Bolnik po ponovni vzpostavitvi krvnega obtoka (PCI, CAGB)	28	25,5
Srčna kap	21	19,1
TIA	14	12,7
Drugo	11	10,0

Zdravljenje

Ob vključitvenem obisku je bil za vseh 522 bolnikov opravljen prvi zajem podatkov in uvedeno zdravljenje s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom. Zdravniki so se najpogostejše, pri 195 bolnikih (37,4 %), odločili za zdravilo v odmerku po 10 mg/4 mg/1,25 mg. Zdravilo v odmerku po 20 mg/4 mg/1,25 mg so uvedli 141 bolnikom (27,0 %), v odmerku po 20 mg/8 mg/2,5 mg 103 bolnikom (19,7 %)

in v odmerku po 10 mg/8 mg/2,5 mg 82 bolnikom (15,7 %). Za enega bolnika (0,2 %) odmerek zdravila ni bil naveden.

Razlog za spremembo predhodnega zdravljenja je bil pri 327 bolnikih (62,6 %) poenostavitev zdravljenja, pri 105 bolnikih (20,1 %) slabo sodelovanje bolnika pri zdravljenju, pri 89 bolnikih (17,0 %) pa drugi razlogi. Za enega bolnika (0,2 %) podatek ni bil naveden (slika 1).

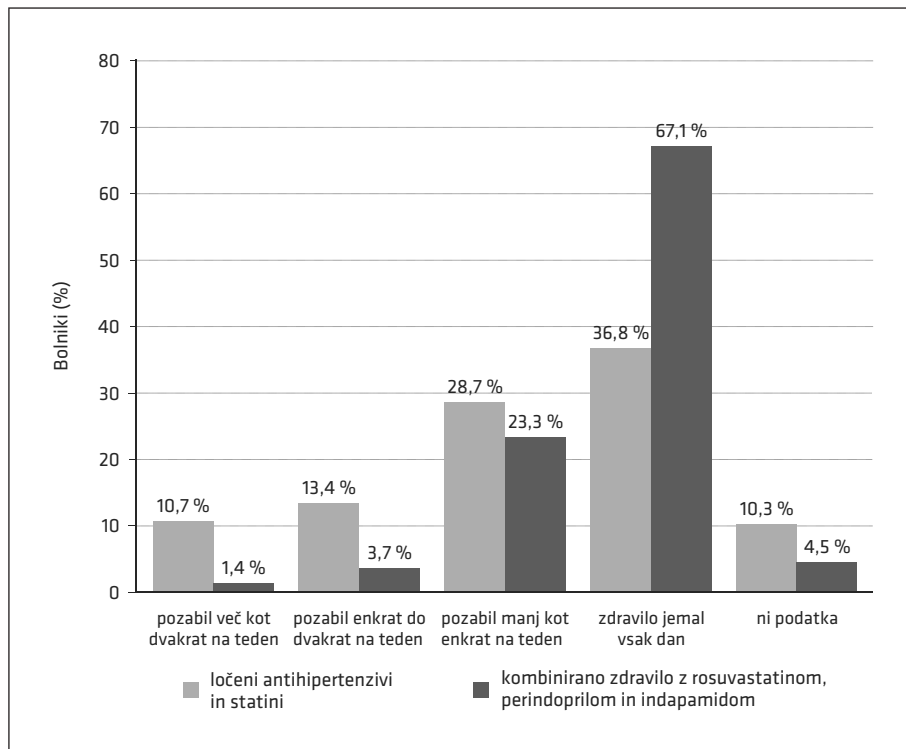


Slika 1. Razlogi za spremembo predhodnega zdravljenja.

Pri 510 bolnikih (97,7 %) smo 16 tednov po uvedbi zdravljenja s kombiniranim zdravilom opravili drugi zajem podatkov. 342 bolnikov (67,1 %) je prišlo na kontrolni obisk v ambulanto, v telefonskem pogovoru smo zbrali podatke za 155 bolnikov (30,4 %), po elektronskem mediju pa za 13 bolnikov (2,5 %). Za nadaljevanje zdravljenja so zdravniki najpogosteje predpisali zdravilo v odmerku po 10 mg/4 mg/1,25 mg, in sicer 167 bolnikom (32,7 %), sledilo je zdravilo v odmerku po 20 mg/4 mg/1,25 mg pri 145 bolnikih (28,4 %), nato v odmerku po 20 mg/8 mg/2,5 mg pri 118 bolnikih (23,1 %) in v odmerku po 10 mg/8 mg/2,5 mg pri 76 bolnikih (14,9 %). Za 4 bolnike (0,8 %) podatki ni naveden.

Adherenca

Predhodno predpisane antihipertenzive in statine je 192 bolnikov (36,8 %) redno jemalo vsak dan. Manj kot enkrat na teden je ta zdravila pozabilo vzeti 150 bolnikov (28,7 %), enkrat do dvakrat na teden 70 bolnikov (13,4 %), 56 bolnikov (10,7 %) pa jih je pozabilo vzeti več kot dvakrat na teden. Pri 54 bolnikih (10,3 %) podatki niso navedeni. Po poenostavitvi zdravljenja je novo uvedeno kombinirano zdravilo z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom do drugega zajema podatkov 342 bolnikov (67,1 %) redno jemalo vsak dan. Manj kot enkrat na teden je nanj pozabilo 119 bolnikov (23,3 %), enkrat do dvakrat na teden 19 bolnikov (3,7 %), 7 bolnikov (1,4 %) pa je to zdravilo pozabilo vzeti več kot dvakrat na teden. Za 23 bolnikov (4,5 %) podatki niso navedeni (slika 2).



Slika 2. Pogostost pozabljanja jemanja predhodno predpisanih antihipertenzivov in statinov (prvi zajem podatkov) in novo uvedenega kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom (drugi zajem podatkov).

Po uvedbi kombiniranega zdravila se je aderenza statistično značilno povečala ($p < 0,001$).

Druško sočasno zdravljenje

Ob vključitvenem obisku se je z drugimi zdravili sočasno zdravilo 345 bolnikov (66,1 %). Najpogostejše skupine drugih zdravil so bili antitrombotiki (138 bolnikov; 26,4 %), zaviralci adrenergičnih receptorjev β (127 bolnikov; 24,3 %), zdravila za sladkorno bolezen (97 bolnikov; 18,6 %) in zaviralci kalcijevih kanalčkov (59 bolnikov; 11,3 %). Zdravila iz ostalih skupin je jemalo manj kot 10 % bolnikov. Nekateri so sočasno jemali več zdravil za zdravljenje drugih bolezni.

Med antitrombotiki sta bili najpogostejši učinkovini acetilsalicilna kislina (118 bolnikov; 22,6 %) in rivaroksaban (12 bolnikov; 2,3 %), med zaviralci adrenergičnih receptorjev β bisoprolol (97 bolnikov; 18,6 %) in nebivolol (8 bolnikov; 1,5 %), med zdravili za sladkorno bolezen metformin (68 bolnikov; 13 %), gliklazid (27 bolnikov; 5,2 %) in inzulin (24 bolnikov; 4,6 %), med zaviralci kalcijevih kanalčkov pa lacidipin (24 bolnikov; 4,6 %), amlodipin (15 bolnikov; 2,9 %) in lerkandipin (15 bolnikov; 2,9 %).

Ob kontrolnem obisku je sočasno zdravljenje nadaljevalo 317 bolnikov (62,2 %). Bistvenih sprememb zdravljenja ni bilo.

Vrednosti krvnega tlaka in lipidov ter doseganje ciljnih vrednosti

Krvni tlak

Ob vključitvi je bil KT izmerjen pri vseh 522 bolnikih. Povprečni SKT je znašal $154 \pm 18,5$ mmHg, povprečni DKT pa $88,8 \pm 11,3$ mmHg. Ob drugem zajemu so bile meritve KT zabeležene za 456 bolnikov. Povprečni SKT se je v 16 tednih znižal na $135,6 \pm 12,8$ mmHg, povprečni DKT pa na $80,9 \pm 8,2$ mmHg. Obe znižanji sta bili statistično značilni ($p < 0,001$).

V nadaljevanju so prikazani podatki za 456 bolnikov, ki so imeli zabeležene vred-

nosti KT ob obeh zajemih. Pri tej skupini bolnikov je bila povprečna vrednost SKT ob vključitvi (prvi zajem) $155,3 \pm 18,4$ mmHg, po 16 tednih (drugi zajem) pa $135,6 \pm 12,8$ mmHg (absolutno znižanje za 19,7 mmHg; 95-% IZ $[-21,3; -18,0]$). Povprečna vrednost DKT ob vključitvi je bila $89,5 \pm 11,1$ mmHg, po 16 tednih pa $80,9 \pm 8,2$ mmHg (absolutno znižanje za 8,6 mmHg; 95-% IZ $[-9,6; -7,6]$). Spremembi sta bili statistično značilni ($p < 0,001$) (slika 3).

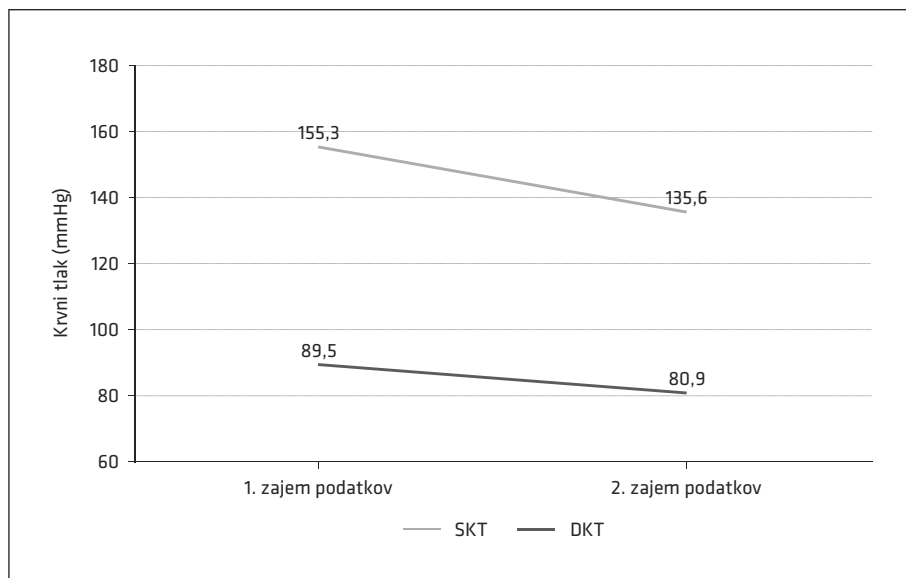
Med prvim in drugim zajemom se je SKT v povprečju znižal za 19,7 mmHg (relativno znižanje za 11,8 %; 95-% IZ $[-10,8; -12,8]$), DKT pa za 8,6 mmHg (relativno znižanje za 8,6 %; 95-% IZ $[-9,7; -7,6]$). Ob drugem zajemu podatkov je ciljni KT (nižji od 140/90 mmHg) doseglo 273 bolnikov (59,9 %).

Lipidi

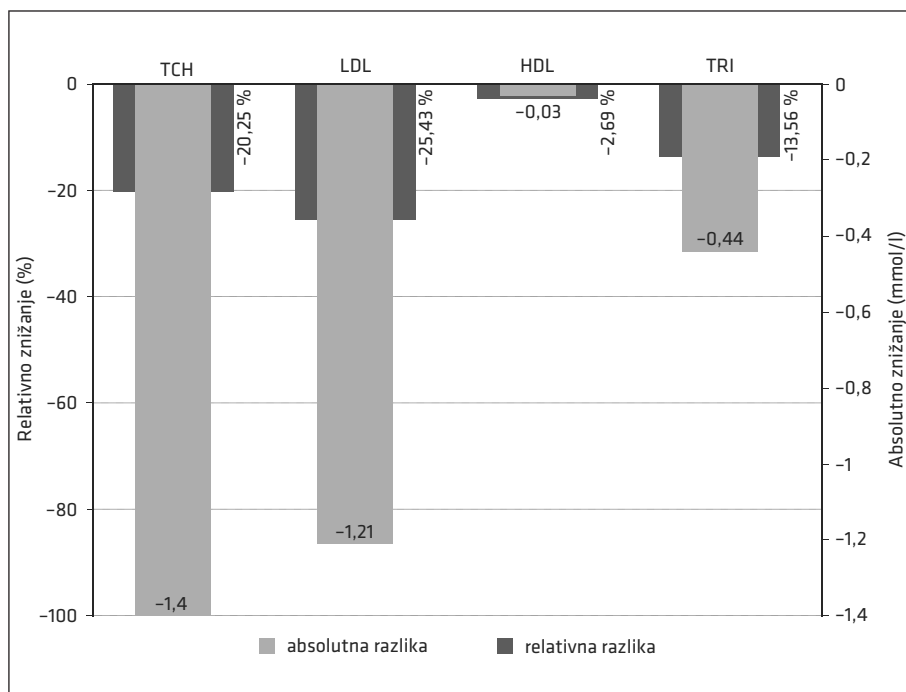
Ob vključitvi so bili lipidi izmerjeni pri 505 bolnikih. Ob prvem zajemu je bil povprečni skupni holesterol $5,82 \pm 1,47$ mmol/l, povprečni holesterol LDL $3,57 \pm 1,29$ mmol/l, povprečni holesterol HDL $1,40 \pm 0,53$ mmol/l in povprečna vrednost trigliceridov $1,98 \pm 1,17$ mmol/l. Ob drugem zajemu podatkov so bile vrednosti lipidov zabeležene za 324 bolnikov. Povprečni skupni holesterol se je znižal na $4,52 \pm 0,88$ mmol/l, povprečni holesterol LDL na $2,47 \pm 0,77$ mmol/l, povprečni holesterol HDL na $1,37 \pm 0,40$ mmol/l, povprečna vrednost trigliceridov pa na $1,52 \pm 0,66$ mmol/l.

Ob obeh zajemih so bile za 315 bolnikov zabeležene vrednosti skupnega holesterola, za 313 bolnikov pa vrednosti holesterola LDL, HDL in trigliceridov. V nadaljevanju so prikazani podatki za to skupino bolnikov.

Med prvim in drugim zajemom se je povprečni skupni holesterol znižal za 1,4 mmol/l (relativno znižanje za 20,25 %; 95-% IZ $[-22,42; -18,07]$), povprečni holesterol LDL za 1,21 mmol/l (relativno znižanje za 25,43 %; 95-% IZ $[-29,00; -21,87]$), povprečni holesterol HDL za 0,03 mmol/l



Slika 3. Povprečne vrednosti krvnega tlaka ob prvem in drugem zajemu podatkov (N = 456). SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak.



Slika 4. Absolutne in relativne spremembe vrednosti lipidov med prvem in drugim zajemom podatkov (število bolnikov = 315 za skupni holesterol (angl. *total cholesterol*, TCH) in 313 za vse druge parametre). TCH – skupni holesterol (angl. *total cholesterol*), LDL – lipoproteini nizke gostote (angl. *low-density lipoproteins*), HDL – lipoproteini visoke gostote (angl. *high-density lipoproteins*), TRI – trigliceridi.

(relativno znižanje za 2,69 %; 95-% IZ [-0,38; 5,75]) in povprečna vrednost trigliceridov za 0,44 mmol/l (relativno znižanje za 13,56 %; 95-% IZ [-17,54 %; -9,58 %]) (slika 4).

Znižanje povprečnih vrednosti skupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov je bilo statistično značilno ($p < 0,001$), sprememba holesterola HDL pa ne ($p = 0,183$).

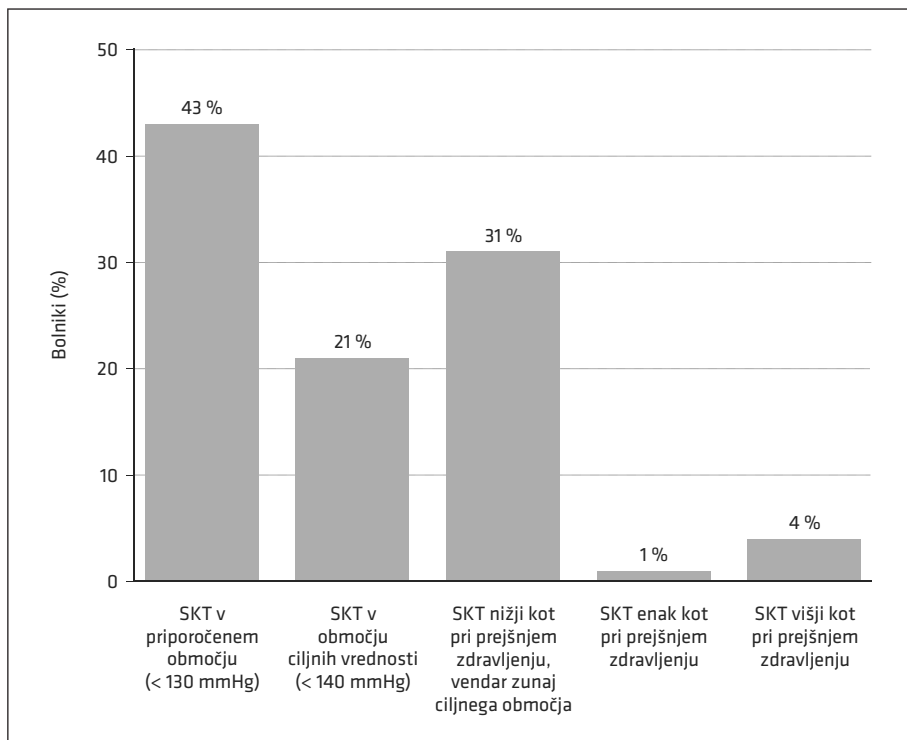
Ocena klinične učinkovitosti in varnosti kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom

Klinično učinkovitost in varnost kombiniranega zdravila smo ocenili na podlagi znižanja SKT in prenašanja zdravila pri skupini bolnikov, ki so imeli zabeležene vrednosti ob obeh zajemih podatkov (456 bolnikov).

196 bolnikov (43,0 %) je imelo SKT v območju vrednosti, ki jih Evropske smer-

nice za zdravljenje arterijske hipertenzije priporočajo za bolnike, ki zdravljenje dobro prenašajo (od 120 do 129 mmHg pri bolnikih, starih od 18 do 65 let, oz. od 130 do 139 mmHg pri bolnikih, starih 65 let in več). 96 bolnikov (21,1 %), starih manj kot 65 let, je imelo SKT pod 140 mmHg (ciljno območje za vse bolnike), vendar niso dosegli nižjih priporočenih vrednosti. Nižji SKT kot pri prejšnjem zdravljenju, vendar zunaj ciljnega območja KT, je imelo 140 bolnikov (30,7 %). 4 bolniki (0,9 %) so imeli enak SKT kot pri prejšnjem zdravljenju, 20 bolnikov (4,4 %) pa je imelo višji SKT (slika 5).

Pri 442 bolnikih (96,9 %) ni bilo nobenega NU, pri 8 bolnikih (1,8 %) so bili NU blagi, 1 bolnik (0,2 %) je doživel zmeren do hud NU; 5 bolnikov je zaradi NU prekinito zdravljenje.



Slika 5. Deleži bolnikov glede na vrednosti sistoličnega krvnega tlaka (SKT) ob drugem zajemu podatkov. SKT – sistolični krvni tlak.

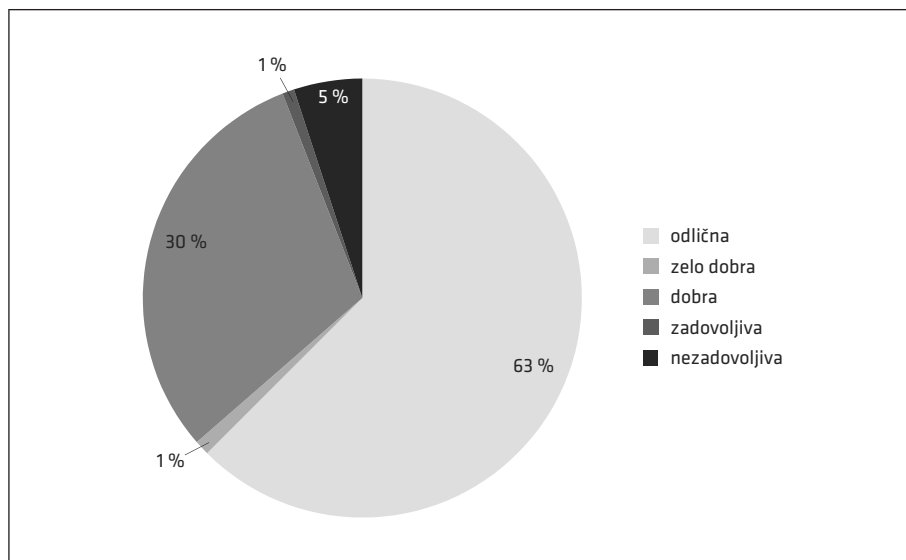
Pri 285 bolnikih (62,5 %) je bila klinična učinkovitost odlična, pri 5 bolnikih (1,1 %) zelo dobra, pri 139 bolnikih (30,5 %) dobra, pri 4 bolnikih (0,9 %) zadovoljiva in pri 23 bolnikih (5,0 %) nezadovoljiva (slika 6).

Varnost kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom

Med 522 bolniki, ki so bili vključeni v statistično analizo, je bil med štirimesečnim spremljanjem 501 bolnik (96 %) brez zabeleženih NU. NU so se pojavili pri 21 bol-

nikih (4 %) – pri 20 bolnikih (3,8 %) so bili vzročno povezani s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom, pri enem bolniku (0,2 %) pa ni bilo vzročne povezave (tabela 2).

Najpogostejši vzročno povezani NU so bili omotica pri osmih bolnikih (1,5 %), glavobol pri treh bolnikih (0,6 %) in mišične bolečine pri treh bolnikih (0,6 %). Vsi NU so bili v skladu s podatki o glavnih značilnostih preizkušane zdravila. Večinoma so bili zmerni ali blagi. V celotni raziskavi je bil zabeležen en bolnik z resnimi NU, verjetno povezanimi s preizkušanim zdra-



Slika 6. Ocena klinične učinkovitosti in varnosti kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom.

Tabela 2. Bolniki z neželenimi učinki (NU) brez vzročne povezave, z vzročno povezanimi NU in brez njih. N – število bolnikov, N₀ – vsi bolniki, NU – neželeni učinki.

	N	% (N ₀ = 522)
Bolniki brez NU	501	96,0
Bolniki z NU	21	4,0
Bolniki z vzročno povezanimi NU	20	3,8
Bolniki z NU brez vzročne povezave	1	0,2
Vsota	522	100,0

vilom, in sicer z akutno jetrno boleznijo s hudo hipokaliemijo in hiponatriemijo ter s prehodno bolečino v prsih, pri kateri je bila povezava z zdravilom manj verjetna. Bolnik je bil kadilec z diagnozo debelosti in z 19 let višjo ocenjeno starostjo žil od biološke starosti. Vključen je bil v primarno preventivo in sočasno zdravljen z nebivololom. Podatek o pridruženih boleznih ni bil naveden. Po prekinitvi zdravljenja je NU minil. V celoti je zaradi NU prekinilo zdravljenje deset bolnikov (1,9 %). V drugi zajem je bilo vključenih 510 bolnikov. Za štiri ni podatka o nadaljnjem zdravljenju. 506 bolnikov (96,9 %) je nadaljevalo zdravljenje s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom.

RAZPRAVA

Z raziskavo Optimus smo ugotovili, da sta se pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili zaradi arterijske hipertenzije in hiperlipidemije, po uvedbi kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom klinično pomembno in statistično značilno znižala KT in holesterol.

V štirih mesecih se je povprečni KT (pri 456 bolnikih, ki so imeli zabeležene vrednosti KT ob obeh zajemih podatkov) s $155,3 \pm 18,4/89,5 \pm 11,1$ mmHg znižal na $135,6 \pm 12,8/80,9 \pm 8,2$ mmHg. Razlika je bila statistično značilna in klinično pomembna. Ciljni KT je doseglo približno 60 % bolnikov. To pomeni izboljšanje urejenosti KT pri več kot 40 % bolnikov, saj je bilo ob vključitvi takih z urejenim KT samo 17,8 %. Tudi znižanja povprečnih vrednosti skupnega holesterola (pri 315 bolnikih z zabeleženimi vrednostmi skupnega holesterola ob obeh zajemih podatkov oz. pri 313 bolnikih z zabeleženimi vrednostmi holesterola LDL in HDL ter trigliceridov) za 1,4 mmol/l (20,3 %), holesterola LDL za 1,21 mmol/l (25,4 %) in trigliceridov za 0,44 mmol/l (13,6 %) so bila statistično značilna in klinično pomembna. Doseganja ciljnih vrednosti nismo analizirali, ker pri

bolnikih niso bile zabeležene ocene njihovega srčno-žilnega tveganja. Znižanja obeh preiskovanih parametrov v naši raziskavi so bila veliko večja kot v metaanalizi treh velikih raziskav s kombiniranim zdravilom, ki je vsebovalo statin in vsaj dva antihipertenziva (Mednarodna raziskava tablete Polycap 3 (The International Polycap Study 3, TIPS-3), Ocena preventive srčnih izidov ((Heart Outcomes Prevention Evaluation-3, HOPE-3), PolyIran), v kateri so bili prikazani podatki za 18.162 bolnikov (8). Po dveh letih je bil SKT pri bolnikih, zdravljenih s kombiniranimi zdravili v primerjavi s kontrolno skupino, ki je prejela placebo, v povprečju za 5,4 mmHg nižji, holesterol LDL pa za 0,58 mmol/l nižji. V metaanalizo so bili vključeni bolniki primarne preventive, ki ob začetku raziskav niso imeli visokih vrednosti preiskovanih parametrov: povprečni KT ob vključitvi je bil 137,7/81,5 mmHg, povprečni skupni holesterol 5,2 mmol/l in povprečni holesterol LDL 3,1 mmol/l (8).

V naši raziskavi so bile vrednosti ob vključitvi veliko višje, zato ni nepričakovano, da so bila tudi znižanja večja. Poleg tega je bilo opazovano obdobje v naši raziskavi krajše in v tem času je bila aderenza zelo dobra. Opazovano obdobje v metaanalizi je bilo daljše, aderenza je v tem času verjetno upadala, vendar ti podatki niso na voljo. Kljub majhnemu znižanju KT in holesterola pri bolnikih v metaanalizi pa je dolgotrajno zdravljenje s kombiniranimi zdravili v primerjavi s kontrolno skupino v petletnem obdobju tveganje za razvoj srčno-žilne bolezni zmanjšalo za 32 %. Tveganje za srčno kap se je zmanjšalo za 41 %, tveganje za možgansko kap za 38 %, za ponovno vzpostavitev krvnega obtoka za 45 % in za smrt zaradi srčno-žilnih vzrokov za 27 %. Koristi zdravljenja s kombiniranimi zdravili so se pokazale že v prvem letu in so se pozneje povečevale (8).

Ob vključitvenem obisku so zdravniki najpogosteje uvedli kombinirano zdravilo

z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom v odmerku po 10 mg/4 mg/1,25 mg (37 % bolnikov). Ob kontrolnem zajemu se je ta delež na račun blagega porasta predpisovanja večjih odmerkov zmanjšal na 33 %. Drugi najpogostejše predpisani odmerki je ostal 20 mg/4 mg/1,25 mg, s katerim je zdravljenje nadaljevalo 28 % bolnikov. Zdravniki so se pogostejše odločali za manjše odmerke obeh antihipertenzivnih zdravil, kar pomeni, da ostaja prostor za intenzivnejše zdravljenje in s tem za izboljšanje uravnanosti KT pri več bolnikih. Podobno je tudi pri zdravljenju zvišanega holesterola, a s to razliko, da so zdravniki pogostejše predpisovali večje odmerke statina. Z izbiro večjih odmerkov bi lahko klinično učinkovitost zdravljenja s kombiniranim zdravilom še izboljšali, zlasti pri skupini bolnikov, ki se jim je KT znižal, vendar ciljne vrednosti še niso bile dosežene (30 % bolnikov). Poleg tega bi se z intenziviranjem antihipertenzivnega zdravljenja približali usmeritvam v Evropskih smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije iz leta 2018, ki priporočajo nižje ciljne vrednosti KT (7):

- prvi cilj je KT pod 140/90 mmHg pri vseh bolnikih. Večina bolnikov, ki zdravljenje dobro prenaša, pa naj bi dosegla nižji KT:
 - za večino bolnikov, mlajših od 65 let, je ciljni SKT od 120 do 129 mmHg,
 - za starejše bolnike (nad 65 let) je ciljni SKT še vedno od 130 do 140 mmHg in
 - za vse bolnike je ciljni DKT pod 80 mmHg.

V raziskavo so bili sicer vključeni bolniki z arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo, a jih je kar 83,5 % imelo še druge dejavnike tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni (debelost, srčno-žilne bolezni v družinski anamnezi, sladkorna bolezen, kajenje, kronična ledvična bolezen). Dve tretjini bolnikov sta potrebovali dodatno sočasno

zdravljenje. Zato je za izboljšanje aderen-ce nujna poenostavitev zdravljenja, kadar je le mogoče. Poenostavitev je bila tudi najpogostejši razlog za izbiro preiskovanega zdravila. Delež bolnikov, ki so zdravila za arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo jemali vsak dan, je bil pri predhodnem zdravljenju le 36,8 %, po uvedbi kombiniranega zdravila z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom pa se je pomembno povečal na 67,1 %. To kaže, da so ta zdravila priložnost za izboljšanje urejenosti KT in holesterola, saj je nedavna raziskava v Sloveniji pokazala, da skoraj polovica bolnikov (45,9 %) kljub sočasnemu zdravljenju arterijske hipertenzije in hiperlipidemije ne dosega ne ene ne druge ciljne vrednosti (5).

Vzročno povezani NU so bili zabeleženi pri 3,8 % bolnikov in so bili v skladu s podatki o glavnih značilnostih preizkušane zdravila. Večinoma so bili zmerni ali blagi.

Zaključek

Poenostavitev zdravljenja s kombiniranim zdravilom, ki združuje statin in dva antihipertenziva, je priložnost za izboljšanje zdravljenja pri bolnikih s sočasno arterijsko hipertenzijo in hiperlipidemijo v Sloveniji, saj je nedavna raziskava pokazala, da jih skoraj polovica (45,9 %) kljub zdravljenju ne dosega ne ene ne druge ciljne vrednosti (5).

Spremljanje zdravljenja s kombiniranim zdravilom z rosuvastatinom, perindoprilom in indapamidom je pokazalo pomembno izboljšanje urejenosti KT in holesterola. Potrjen je bil dober varnostni profil zdravila. Močno se je izboljšala tudi aderenca. Primerno zdravilo je podlaga za dobre izide zdravljenja. Na nas je, da izberemo najboljšo možnost za bolnike, še posebno tiste, ki se soočajo z več sočasnimi boleznimi in imajo zapletene sheme zdravljenja.

LITERATURA

1. Tran J, Norton R, Conrad N, et al. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2018; 15 (3): e1002513.
2. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension.* 2017; 69 (6): 1113–20.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37 (39): 2999–3058.
4. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26 (8): 824–35.
5. Šiljeg G. PRESEK trenutnega stanja urejenosti krvnega tlaka in holesterola LDL pri že zdravljenih bolnikih v Sloveniji. *Med Razgl.* 2022; 61 (2): 259–69.
6. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med.* 2005; 165 (10): 1147–52.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC scientific document group; 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–104.
8. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: An individual participant data meta-analysis. *Lancet.* 2021; 398 (10306): 1133–46.

Prispelo 4. 4. 2023