

FARMAKOTERAPIA CHORÓB UKŁADU KRAŻENIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

Polypill w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego — skuteczność, bezpieczeństwo kliniczne oraz wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

The polypill in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases — efficacy, clinical safety and impact on the adherence

Damian Świeczkowski*¹, Mariusz Mogielnicki*², Witold Bachorski¹, Piotr Merks³,
Marcin Gruchała¹, Miłosz Jaguszewski¹,

¹ Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

² Laboratorium Badawczo-Wdrożeniowe OCEANIC S.A. w Sopocie

³ Katedra Technologii Postaci Leku Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

STRESZCZENIE

Mimo ciągłego postępu nauk medycznych częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) stale się zwiększa. Warto podkreślić, że obserwowane w ostatnich dwóch dekadach zmniejszenie o połowę śmiertelności z powodu tej grupy chorób jest głównie skutkiem odpowiedniej prewencji wtórnej. W tym kontekście poprawa stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych (*adherence*) pozostaje kluczowym wyzwaniem dla badań i praktyki klinicznej, co podkreślono w wytycznych *European Society of Cardiology/American Heart Association* w zakresie zapobiegania CVD. W świetle ostatnio opublikowanych badań *polypill* jest przydatnym narzędziem zwiększającym stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Z punktu widzenia technologii farmaceutycznej opracowanie akceptowalnej formułacji dla *polypill* to zadanie złożone, trudne i kosztochłonne. W istocie szeroka popularyzacja stosowania *polypill* może przynieść wymierne korzyści systemowi ochrony zdrowia, również polskim pacjentom. Użyteczność takiej formułacji udowodniono w realiach rzeczywistej praktyki klinicznej, w zakresie zwiększania stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych, bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej. Ostatnio opublikowane doniesienia naukowe wskazują ponadto, że *polypill* poprawia rokowanie pacjentów w prewencji wtórnej CVD. Biorąc pod uwagę postęp nauk medycznych i farmaceutycznych w tym względzie, należy oczekiwać coraz większej liczby produktów leczniczych tego typu na rynku Unii Europejskiej.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (4), 282–289

Słowa kluczowe: polypill, skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo farmakoterapii, adherencja

*Damian Świeczkowski i Mariusz Mogielnicki dzielą pierwsze autorstwo

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Miłosz Jaguszewski, FESC; mgr farm. Damian Świeczkowski
I Katedra i Klinika Kardiologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: mjaguszewski@escardio.com.pl; d.swieczkowski@gumed.edu.pl

ABSTRACT

Despite continuous advances in medicine, the prevalence of cardiovascular disease (CVD) has steadily increased. Interestingly, the half of the overall reduction in CVD mortality observed over the past two decades could be attributed to appropriate treatment for secondary prevention. In this sense, the improvement of adherence remains a key challenge for medical research and clinical practice, which has been also highlighted in the European Society of Cardiology/American Heart Association guidelines on cardiovascular disease prevention. In light of the recently published works polypill, defined as a fixed dose combination, is one of the useful tools to improve patients' adherence. Although, from pharmaceutical point of view, the development of an acceptable formulation remains particularly complex and rather expensive, it could essentially improve cost-effectiveness by, for instance, reaching underdeveloped regions. Indeed, polypill may simplify healthcare delivery, support the comprehensive prescription of evidence-based drugs. The use of polypill has been affirmed in the context of daily clinical practice beyond a reasonable doubt by improving adherence, safety and clinical efficacy profile. The results from recently published clinical trials in the area of cardiovascular prevention confirm the benefit of polypill particularly in the secondary prevention. Given the advancements in this field of research, the increased number of polypills in the European Union pharmaceutical market in the near future is warranted.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (4), 282–289

Key words: *polypill, efficacy, drug safety, adherence*

WPROWADZENIE

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów z chorobami przewlekłymi, w tym również w odniesieniu do chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*), należy uznać za istotne wyzwanie dla pacjentów, lekarzy oraz systemu ochrony zdrowia [1, 2]. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) blisko 50% pacjentów z rozpoznaną chorobą przewlekłą nie stosuje się do zaleceń rekomendowanej farmakoterapii [3]. Mimo licznych badań naukowych oraz implementowania do codziennej praktyki lekarskiej oraz aptekarskiej nowych narzędzi z obszaru telemedycyny poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych u pacjentów z rozpoznaną CVD należy uznać za wysoce niewystarczający [4, 5].

PRZESTRZEGANIE ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH — EWOLUCJA POJĘĆ

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*, pol. 'adherencja') oznacza stopień, w jakim zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleceniami uzgodnionymi z przedstawicielem zawodu medycznego, między innymi lekarzem, farmaceutą, pielęgniarką czy dietetykiem [6]. Pojęcie to zastąpiło termin *compliance*, który w opinii ekspertów miał zbyt negatywny wydźwięk oraz

definiował przedstawiciela zawodu medycznego jako najważniejsze ogniwo w procesie przestrzegania zaleceń terapeutycznych [7]. Problem przestrzegania tych zaleceń przez pacjentów należy uznać za niezwykle złożony. Z jednej strony niewątpliwym wpływem na adhirencję mają przedstawiciele zawodów medycznych, między innymi poprzez sposób komunikacji z pacjentem, z drugiej strony taki wpływ często wywierają indywidualne preferencje pacjentów, takie jak poziom wykształcenia czy stopień akceptacji choroby. To właśnie promowanie aktywnego uczestnictwa pacjenta w procesie terapeutycznym przyczyniło się do popularyzacji pojęcia *adherence* oraz zmarginalizowania koncepcji *compliance* [8]. Kolejnym krokiem było wprowadzenie pojęcia *concordance*, które kładzie nacisk na porozumienie między pacjentem a przedstawicielem zawodu medycznego oraz jednoznacznie określa pacjenta jako partnera w procesie terapeutycznym [9]. Mnogość i ewolucja pojęć z jednej strony przyczyniają się do zwiększenia stopnia zrozumienia przestrzegania zaleceń terapeutycznych, z drugiej natomiast mogą rodzić nieporozumienia i uniemożliwiać porównywanie różnych badań [10]. Tym trudniejsze wydaje się zatem projektowanie interwencji, które efektywnie poprawiają stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

SPOSOBY POMIARU STOPNIA PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH

Pomiar poziomu przestrzegania zaleceń terapeutycznych nie jest zagadnieniem łatwym. Jednak wypracowanie wiarygodnych sposobów pomiaru adherencji pozostaje warunkiem *sine qua non* porównania efektywności różnych sposobów wpływania na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Wyróżnia się bezpośrednie oraz pośrednie metody pomiaru. Za bezpośrednie należy uznać oznaczenie i pomiar stężenia leku w płynach i wydzielinach organizmu, na przykład w surowicy krwi. Rozwiązanie to jest jednak trudne, kłopotliwe dla pacjenta oraz kosztochłonne. Ponadto pomiar nie zawsze jest możliwy — na przykład gdy farmakokinetyka substancji aktywnej nie jest do końca poznana. Do pośrednich metod pomiaru adherencji należą między innymi kwestionariusze oraz rejestry farmaceutyczne. Stworzenie kwestionariusza to trudne zadanie, wymagające przeprowadzenia wieloetapowej procedury badawczej [11]. Do najbardziej znanych kwestionariuszy oceny stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych należy tak zwany test Morisky'ego-Greena opierający się na 4 lub 8 pytaniach [12]. W opinii ekspertów do uzyskania możliwie najwiarygodniejszych wyników konieczne jest zastosowanie koncepcji triangulacji, tj. łączenie różnych narzędzi oraz podejść, tak aby zobiektywizować proces badawczy oraz uzyskać jak najszersze spojrzenie na zagadnienie naukowe [13].

PRZESTRZEGANIE ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH A PREPARATY ZŁOŻONE

Ze względu na złożoność zagadnienia wszelkie działania służące podwyższeniu poziomu adherencji są skomplikowane, wymagają długotrwałych badań oraz rozległej wiedzy eksperckiej — nie tylko z zakresu nauk medycznych, ale również psychologii czy socjologii. Wzrost stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych prowadzi do poprawy stanu zdrowia pacjenta, często hamuje progresję choroby oraz ogranicza występowanie poważnych i kosztochłonnych dla systemu ochrony zdrowia powikłań. Poprawia również profil bezpieczeństwa leku, poprzez zmniejszenie spektrum i intensywności działań niepożądanych [14, 15].

Od dawna wiadomo, że zmniejszenie stopnia komplikacji dawkowania (np. zamiast 2-krotnego zastosowania postaci leku o konwencjonalnym uwalnianiu w ciągu doby wprowadzenie do schematu terapeutycznego jednorazowo podawanego preparatu o przedłużonym uwalnianiu), wpływa pozytywnie na adherencję [16]. Dalsze

uproszczenie sposobu dawkowania może się przekładać na dalszy obserwowany wzrost stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Zastosowanie preparatów złożonych, w tym również *polypill*, obniża ryzyko wystąpienia powikłań czy incydentów medycznych, na przykład hospitalizacji [17], generuje oszczędności dla systemu ochrony zdrowia (podejście farmakoekonomiczne) oraz istotnie zwiększa stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych [18–20]. Warto podkreślić, że wymienione zalety wprowadzenia do praktyki klinicznej preparatów złożonych udowodniono również w kardiologii [21–23] oraz w odniesieniu do zastosowania *polypill* [24, 25].

PIERWSZE PREPARATY ZŁOŻONE W KARDIOLOGII

Już w latach 70. XX wieku złożone produkty lecznicze (FDC, *fixed-dose combination*), tj. zawierające co najmniej dwie substancje aktywne (API, *active pharmaceutical ingredient*), głównie lek beta-adrenolityczny (BB, *beta-blocker*) i diuretyk, poddawano ocenie skuteczności w leczeniu nadciśnienia tętniczego [26, 27]. Obecny wiek przyniósł dalszy dynamiczny rozwój preparatów złożonych w leczeniu chorób CVD. W 2002 roku Yusuf [28] zaproponował preparat składający się z kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*), statyny, BB oraz inhibitora konwertazy angiotensyny II (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*). Badacz ten, za pomocą skumulowanego iloczynu potencjałów poszczególnych składników do obniżania ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, oszacował, że stosowanie takiej kombinacji może obniżyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV, *cardiovascular*) nawet o 75% [28]. Wald i Law w 2003 roku [29] zaproponowali natomiast kombinację składającą się z ASA (75 mg), kwasu foliowego (0,8 mg), statyny (atorwastatyny w dawce 10 mg lub simwastatyny w dawce 40 mg) oraz 3 leków hipotensyjnych (ACEI i/lub sartanu, i/lub antagonisty wapnia, i/lub BB, i/lub diuretyku tiazydowego w dawkach odpowiadających połowie standardowo stosowanych). Preparat ten określono nowym terminem *polypill*, a jego skuteczność w zapobieganiu incydentom CV oszacowano na poziomie ponad 80% [29]. Obecnie nie ma jednolitej, powszechnie akceptowanej definicji *polypill*. Według pierwotnych koncepcji miała to być 4-składnikowa formuła proponowana przez Yusufa lub nawet 6-składnikowa według Wald i Law [28, 29]. Natomiast pierwsza *polypill*, zarejestrowana w krajach Europy i Ameryki Łacińskiej pod nazwami handlowymi Trinomia[®], Sincronium[®] oraz Iltria[®] (Ferrer International, Hiszpania), według koncepcji Fuster-CNIC-Ferrer, zawiera ASA (100 mg), ramipril

(2,5 lub 5, lub 10 mg) i atorwastatynę (20 mg). Zastosowanie schematu 3-składnikowego jest podyktowane trudnościami natury formułacyjnej w uzyskaniu odpowiedniej postaci leku w przypadku większej liczby API, a ponadto prostsza, 3-lekowa formuła pozwala na zastosowanie u większej populacji pacjentów i uniknięcie działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem przez pacjenta większej liczby substancji aktywnych [17]. W związku z powyższym autorzy niniejszego artykułu definiują *polypill*, na podstawie koncepcji Fuster-CNIC-Ferrer, jako doustną postać leku łączącą ASA, statynę i co najmniej jeden lek hipotensyjny.

PREPARATY ZŁOŻONE W WYTYCZNYCH PREWENCJI CVD

Obecnie WHO zaleca stosowanie preparatów złożonych we wtórnej prewencji CVD [30]. Wśród API zaproponowanych do zastosowania są ASA (za klasyfikacją anatomiczno-terapeutyczno-chemiczną [ATC]: B01AC), atorwastatyna (ATC: C10AA05), simwastatyna (ATC: C10AA01), atenolol (ATC: C07AB03), hydrochlorotiazyd (ATC: C03AA03) oraz ramipril (ATC: C09AA05) (tab. 1) [30, 31]. W wytycznych europejskich również zaleca się rozważenie zastosowania preparatu złożonego, ze względu na uproszczenie schematu dawkowania i w konsekwencji wzrost adherencji [32]. Podobnie amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) wskazują na potencjalne korzyści pacjenta ze stosowania złożonego produktu leczniczego w zakresie skuteczności klinicznej, kosztów terapii czy stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych [33, 34].

BEZPIECZEŃSTWO I SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Prewencja pierwotna

Obecnie znane są wyniki prób klinicznych preparatów, które wpisują się w definicję *polypill*. W kontekście prewencji pierwotnej CDV należy wymienić duże randomizowane badania kliniczne, takie jak, TIPS (*The Indian Polycap Study*) 2, TIPS 3, *PolyIran* oraz HOPE-3 [35–39].

W trakcie TIPS Yusuf i wsp. [35] ocenili w randomizowanym badaniu klinicznym (RCT, *randomized clinical trial*), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 2053 pacjentów nieobciążonych CVD lub cechujących się jednym czynnikiem ryzyka, że *polycap* (*Candila Pharmaceuticals*, Indie) — kombinacja 12,5 mg hydrochlorotiazynu, 50 mg atenololu, 5 mg ramiprilu, 20 mg simwastatyny i 100 mg ASA w postaci kapsułki — w porównaniu z monoterapią simwastatyną, ASA, lekiem hipotensyjnym lub ich kombinacją, wiąże się z większą wygodą pacjenta w prewencji CVD. Ponadto nie wykryto żadnych interakcji międzylekowych ani zwiększonej częstotliwości występowania działań niepożądanych. Ponadto Yusuf i wsp. [36] w TIPS-2, z udziałem 518 pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV, porównali skuteczność *polycap* w pojedynczej dawce z podwójną dawką suplementacji potasu (30 mEq). *Polycap* w dużej dawce skuteczniej obniżał ciśnienie tętnicze, stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), z podobnym profilem tolerancji. Te prace badawcze należy odczytywać w kontekście trwającego TIPS 3 — randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, którego celem jest oszacowanie oddziaływania *polycap*, małych dawek ASA i suplementacji witaminy D w prewencji pierwotnej CVD, nowotworów i złamań. Badanie ma objąć blisko 5 tys. pacjentów z 10 krajów świata [37, 38].

Kolejnym wartym zauważenia dużym badaniem klinicznym jest *PolyIran* służące oszacowaniu skuteczności *polypill* w zakresie pierwotnej profilaktyki CVD. W ramach zaproponowanego protokołu badania pacjentów zakwalifikowano do dwóch grup — pierwszej, w której są stosowane tylko nefarmakologiczne metody zapobiegania wystąpieniu epizodów CV, albo drugiej — złożonej z pacjentów, którzy poza wspomnianymi wyżej działaniami profilaktycznymi stosują *polypill* (formulacja ta zawiera hydrochlorotiazyd, ASA, atorwastatynę i enalapril/walsartan). Punktami końcowymi badania są pierwsze poważne zdarzenia CV, które wystąpią w trakcie 5 lat

Tabela 1. Formułacje *polypill* proponowane przez Światową Organizację Zdrowia (opracowano na podstawie [29–31])

Lp.	Substancja aktywna					
	Kwas acetylosalicylowy	Atorwastatyna	Simwastatyna	Ramipril	Atenolol	Hydrochlorotiazyd
1	100 mg	–	40 mg	2,5 mg; 5 mg lub 10 mg	–	–
2	100 mg	20 mg	–	2,5 mg; 5 mg lub 10 mg	–	–
3	100 mg	–	20 mg	5 mg	50 mg	12,5 mg

obserwacji, takie jak zawał serca (również powikłany zgonem) czy nagły zgon, zdiagnozowanie niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca, przeprowadzenie zabiegu rewaskularyzacji tętnic wieńcowych oraz epizod udaru niedokrwiennego mózgu. Badanie trwa [39, 40]. W dyskusji na temat efektywności klinicznej preparatów złożonych w CVD nie można pominąć badania HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) 3. Jego głównym celem jest oszacowanie, czy połączenie dwóch substancji aktywnych o działaniu hipotensyjnym wraz ze statyną przynosi istotną klinicznie korzyść pacjentom w pierwotnej prewencji CVD [41]. Ponadto w wielu innych badaniach potwierdzono skuteczność *polypill* w zakresie pierwotnej profilaktyki wystąpienia epizodów CV. Wald i wsp. [42] w RCT przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 86 pacjentów po 50. roku życia bez CVD ocenili, że stosowanie *polypill* (amlodipina 2,5 mg, losartan 25 mg, hydrochlorotiazyd 12,5 mg i simwastatyna 40 mg) w porównaniu z placebo skutkowało obniżeniem ciśnienia tętniczego oraz stężenia cholesterolu frakcji LDL, co mogło istotnie wpłynąć na zapobieganie incydentom CV. W RCT przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 378 pacjentów obciążonych, oszacowanym przez *PILL Collaborative Group* za pomocą skali *Framingham*, ryzykiem wystąpienia CVD wykazano, że stosowanie *red heart pill* (*Dr Reddy's Laboratories*, Indie) — tabletki zawierającej 75 mg ASA, 10 mg lisinoprilu, 12,5 mg hydrochlorotiazidu i 20 mg simwastatyny, w porównaniu z placebo, powodowało znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego i wartości cholesterolu frakcji LDL [43]. Malekzadeh i wsp. [44] w RCT przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wśród 475 pacjentów powyżej 50. roku życia bez rozpoznania CVD, u których zastosowano tabletkę zawierającą 81 mg ASA, 2,5 mg enalaprilu, 20 mg atorwastatyny i 12,5 mg hydrochlorotiazidu, w porównaniu z placebo, uzyskali istotne statystycznie zmniejszenie ciśnienia tętniczego i wartości cholesterolu frakcji LDL.

Prewencja wtórna

Skuteczność *polypill* w prewencji pierwotnej CVD jest dobrze udokumentowana. Ostatnie doniesienia naukowe wskazują natomiast na użyteczność tej formacji we wtórnej prewencji CVD [25, 44, 45]. Prace te mogą znaleźć odzwierciedlenie w tegorocznych wytycznych *European Society of Cardiology* dotyczących prewencji CVD.

W badaniu UMPIRE potwierdzono skuteczność *polypill* u pacjentów z rozpoznaną CVD. Zastosowanie preparatów złożonych przyczyniło się do poprawy stopnia

przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz nieznacznego obniżenia wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (−2,6 mm Hg względem grupy kontrolnej; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] od −4,0 do −1,1 mm Hg; $p < 0,001$) oraz obniżenia stężenia LDL (−4,2 mg/dl; 95% CI, od −6,6 do −1,9 mg/dl; $p < 0,001$) [45]. Podobne wnioski wynikają z badania IMPACT prowadzonego w ramach naukowej refleksji dotyczącej podstawowej opieki zdrowotnej. Zastosowanie preparatów złożonych poprawiło stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Natomiast poprawa klinicznych czynników ryzyka była mała i nie osiągnęła istotności statystycznej [46]. W kontekście zdefiniowania znaczenia *polypill* we wtórnej prewencji CVD najistotniejsze wydaje się badanie FOCUS (fazy 1 i 2) prowadzone przez międzynarodowy zespół badaczy nadzorowany przez Jose Castellano oraz Valentina Fuster. Celem FOCUS 1 było oszacowanie wpływu czynników demograficznych, socjologicznych oraz ekonomicznych na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych u pacjentów po zawał serca. Badaniem objęto 2118 pacjentów z 5 krajów (Hiszpania, Włochy, Argentyna, Brazylia i Paragwaj). Po analizie zebranych wyników udowodniono, że młody wiek, depresja oraz skomplikowany schemat terapeutyczny (*complex drug treatment*) wiążą się z niskim poziomem przestrzegania zaleceń terapeutycznych [25]. W ramach badania FOCUS 2 do obserwacji trwającej 9 miesięcy włączono 695 pacjentów z 4 krajów. Zgodnie z protokołem badania klinicznego pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do jednej z dwóch grup — otrzymującej *polypill* lub 3 substancje aktywne w oddzielnych formacjach. W badaniu wykazano, że zastosowanie *polypill* według koncepcji CNIC-FS-FERRER, zawierającej 100 mg ASA, 40 mg simwastatyny oraz 2,5 lub 5, lub 10 mg ramiprilu, wiąże się ze znaczącą poprawą adherencji. W badanej grupie adherencję oszacowano na poziomie 68%, w grupie kontrolnej natomiast na 59% (ocenianą za pomocą testu Morisky-Green; $p = 0,049$) [25, 47].

Za ciekawy i przyszłościowy projekt należy uznać RCT, w którym Lafeber i wsp. [48] porównali wpływ pory przyjmowania *polypill* lub jej składników na wartość ciśnienia tętniczego, stężenie cholesterolu frakcji LDL oraz adherencję u 78 pacjentów z CVD. *Red heart pill 2c* (*Dr Reddy's Laboratories*, Indie), zawierająca 75 mg ASA, 10 mg lisinoprilu, 12,5 mg hydrochlorotiazidu i 40 mg simwastatyny, była przyjmowana wieczorem (18:00–24:00) lub rano (05:00–11:00). Preparaty proste pacjenci zażywali rano, oprócz simwastatyny podawanej wieczorem. Dowiedziono, że stosowanie *polypill* wieczorem skutkuje

większym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL niż stosowanie rano, natomiast nie wpływa na wartość ciśnienia tętniczego. W porównaniu z politerapią preparatami prostymi nie zaobserwowano różnicy pod względem skuteczności *polypill*, natomiast znaczącej poprawie uległ stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych [48].

PODSUMOWANIE

W wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) z roku 2012 dotyczących prewencji CVD jednoznacznie podkreślono, że uproszczenie schematu dawkowania

przyczynia się do zwiększenia stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych i jest rekomendowanym działaniem w codziennej praktyce klinicznej [32]. Zważywszy na istotny klinicznie wpływ *polypill* na adherencję, można oczekiwać, że formułacja ta znajdzie istotne miejsce w wytycznych ESC dotyczących prewencji CVD, które zostaną opublikowane jeszcze w 2016 roku. W perspektywie badania FOCUS, w którym udowodniono skuteczność *polypill* we wtórnej prewencji epizodów C V, rola i użyteczność kliniczna tej formułacji będzie w najbliższych latach istotnie wzrastać (*patrz także* tab. 2).

Tabela 2. Zakończone oraz toczące się badania nad *polypill*

Badanie	Pacjenci	Formulacja	Rezultaty
Lafeber i wsp. 2016 [49]	378 pacjentów bez wskazań terapeutycznych w odniesieniu do żadnego ze składników <i>polypill</i> , obciążeni 5-letnim ryzykiem wystąpienia CVD $\geq 7,5\%$	ASA 75 mg, simwastatyna 20 mg, lisinopril 10 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg	W porównaniu z placebo: LDL-C \downarrow 0,9 mmol/l, większa redukcja przy wyjściowym LDL-C $\geq 3,6$ mmol/l; BP \downarrow 10 mm Hg, większa redukcja przy wyjściowym ≥ 135 mm Hg; ryzyko wystąpienia CVD \downarrow 48%
TIPS, Yusuf i wsp. 2009 [35]	2053 pacjentów nieobciążonych CVD lub obciążonych 1 czynnikiem ryzyka	<i>Polycap</i> : ASA 100 mg, atenolol 50 mg, ramipril 5 mg, hydrochlorotiazyd 12,5 mg, simwastatyna 20 mg	W porównaniu z placebo: SBP \downarrow 7,4 mm Hg, DBP \downarrow 5,6 mm Hg, redukcja wartości BP wzrastająca wraz z liczbą leków hipotensyjnych W wyniku stosowania <i>polycap</i> : \downarrow LDL-C o 0,7 mmol/l v. \downarrow LDL-C o 0,84 mmol/l w grupie stosującej simwastatynę Większa wygoda pacjenta w prewencji CVD w przypadku stosowania <i>polycap</i> w porównaniu z monoterapią simwastatyną, ASA, lekami hipotensyjnymi lub ich kombinacją
TIPS 2, Yusuf i wsp. 2012 [36]	518 pacjentów z obciążonych wysokim ryzykiem CV	<i>Polycap</i> : ASA 100 mg, atenolol 50 mg, ramipril 5 mg, hydrochlorotiazyd 12,5 mg, simwastatyna 20 mg raz/d. lub 2 \times /d. plus 30 mEq potasu	<i>Polycap</i> w dużej dawce skuteczniej \downarrow BP (2,8 mm Hg skurczowe i 1,7 mm Hg rozkurczowe), i \downarrow LDL-C (7,2 mg/dl), \downarrow Chol (6,6 mg/dl) v. mała dawka bez suplementacji potasem; podobny profil tolerancji w obu grupach
TIPS 3	Ok. 5000 pacjentów bez ryzyka wystąpienia CVD lub cechujących się 1-proc. ryzykiem/rok; M > 55. rż. i K > 60. rż.	<i>Polycap</i> bez ASA w dawce pojedynczej lub podwójnej	Cel badania: oszacowanie wpływu zastosowania <i>polycap</i> , małych dawek ASA i suplementacji witaminy D w prewencji pierwotnej CVD, nowotworów i złamań; zakończenie badania w 2019 r.
<i>PolyItran</i>	Ok. 7000 pacjentów > 50. rż	<i>PolyPill 4-1</i> i <i>PolyPill 4-2</i> : ASA 81 mg, enalapril 5 mg (lub walsartan 40 mg), atorwastatyna 20 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg	Cel badania: oszacowanie skuteczności <i>polypill</i> w zakresie pierwotnej profilaktyki CVD względem metod niefarmakologicznych; zakończenie badania w 2018 r.
<i>PolyItran — Liver</i> , Merat i wsp. 2015	2400 pacjentów > 50. rż.	ASA 80 mg, hydrochlorotiazyd 12,5 mg, atorwastatyna 20 mg i walsartan 40 mg	Cel badania: ocena występowania incydentów CV oraz poziomu umieralności, stanu wątroby, adherencji, działań niepożądanych; zakończenie badania w 2018 r.
HOPE-3 [39]	12705 pacjentów K ≥ 65 rż. i M ≥ 55 rż. obciążonych ≥ 1 czynnikiem ryzyka CV, bez rozpoznania CVD	Politerapia: rosuwastatyna 10 mg i FDC zawierający kandesartan 16 mg oraz hydrochlorotiazyd 12,5 mg	Cel badania: oszacowanie istotnej klinicznie korzyści dla pacjentów w pierwotnej prewencji CVD ze stosowania połączenia 2 substancji aktywnych o działaniu hipotensyjnym wraz ze statyną; zakończenie badania w 2016 r.

cd. →

Tabela 2 (cd.). Zakończone oraz toczące się badania nad *polypill*

Wald i wsp. 2012 [40]	86 pacjentów > 50. rż. bez rozpoznania CVD	Amlodipina 2,5 mg, losartan 25 mg, hydrochlorotiazyd 12,5 mg i simwastatyna 40 mg	W porównaniu z placebo: SBP ↓ 17,9 mm Hg, DBP ↓ 9,8 mm Hg, LDL-C ↓ 1,4 mmol/l
PILL Collaborative Group 2011 [41]	378 pacjentów ze średnim oraz dużym ryzykiem wystąpienia CVD	ASA 75 mg, lisinopril 10 mg, hydrochlorotiazyd 12,5 mg i simwastatyna 20 mg	W porównaniu z placebo: SBP ↓ 9,9 mm Hg, LDL-C ↓ 0,8 mmol/l
Malekzadeh i wsp. 2010 [42]	475 pacjentów > 50. rż. bez rozpoznania CVD	ASA 81 mg, enalapril 2,5 mg, atorwastatyna 20 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg	W porównaniu z placebo: SBP ↓ 4,5 mm Hg, DBP ↓ 1,6 mm Hg, LDL-C ↓ 0,46 mmol/l
UMPIRE; Thom i wsp. 2013 [43]	2004 pacjentów ≥ 18. rż. z rozpoznaniem CVD lub z wysokim ryzykiem wystąpienia CVD	Wersja 1: ASA 75 mg, simwastatyna, 40 mg, lisinopril 10 mg i atenolol 50 mg Wersja 2: ASA 75 mg, simwastatyna 40 mg, lisinopril 10 mg i hydrochlorotiazyd, 12,5 mg	W porównaniu z grupą kontrolną: ↑ adherencji (86% v. 65%), SBP ↓ 2,6 mm Hg, LDL-C ↓ 4,2 mg/dl
IMPACT; Selak i wsp. 2016 [44]	513 pacjentów 18.–79. rż. z wysokim ryzykiem CV	Wersja 1: ASA 75 mg, simwastatyna 40 mg, lisinopril 10 mg i atenolol 50 mg Wersja 2: ASA 75 mg, simwastatyna 40 mg, lisinopril 10 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg	W porównaniu z grupą kontrolną: ↑ adherencji (81% v. 46%) Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wartości parametrów ryzyka CV
FOCUS 1 i 2, Castellano i wsp. 2014 [25]	Faza 1: 2118 pacjentów, którzy w przeszłości mieli MI Faza 2: 695 pacjentów, którzy w przeszłości mieli MI	ASA 100 mg, simwastatyna 40 mg, ramipril 2,5, 5, lub 10 mg	Faza 1: związek niskiej adherencji z młodym wiekiem, depresją oraz skomplikowanym schematem terapeutycznym Faza 2: ↑ adherencji w grupie badanej (68%, v. 59% w grupie kontrolnej), brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wartości parametrów ryzyka CV
TEMPUS; Lafeber i wsp. 2015 [46]	78 pacjentów z rozpoznanymi CVD	<i>Red heart pill 2c</i> : ASA 75 mg, lisinopril 10 mg, hydrochlorotiazyd 12,5 mg i simwastatyna 40 mg	Większe o 0,2 mmol/l obniżenie wartości LDL-C w przypadku stosowania <i>polypill</i> wieczorem w porównaniu ze stosowaniem rano; brak wpływu na wartość BP W porównaniu z politerapią preparatami prostymi brak różnicy w zakresie skuteczności <i>polypill</i> ; znaczący ↑ adherencji
HOPE-4 [51]	Ok. 9500 pacjentów ≥ 50. rż. z nadciśnieniem lub ≥ 1 czynnikiem ryzyka CV	Simwastatyna 20 mg, ramipril 5 mg, atenolol 50 mg, hydrochlorotiazyd 12,5 mg	Cel badania: opracowanie, implementacja i ocena programu oceny ryzyka, leczenia i kontroli CVD; zakończenie badania w 2020 r.

CVD (*cardiovascular disease*) — choroba układu sercowo-naczyniowego; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowe; Chol — cholesterol; K — kobiety; M — mężczyźni; FDC (*fixed-dose combination*) — złożone produkty lecznicze

PIŚMIENNICTWO

- Dunbar-Jacob J., Mortimer-Stephens M.K. Treatment adherence in chronic disease. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54 (supl. 1): S57–S60.
- Albert N.M. Improving medication adherence in chronic cardiovascular disease. *Crit. Care Nurse* 2008; 28: 54–64.
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, Geneva 2003.
- Ruppar T.M., Delgado J.M., Temple J. Medication adherence interventions for heart failure patients: a meta-analysis. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2015; 14: 395–404.
- Van Dalem J., Krass I., Aslani P. Interventions promoting adherence to cardiovascular medicines. *Int. J. Clin. Pharm.* 2012; 34: 295–311.
- Ahmed R., Aslani P. What is patient adherence? A terminology overview. *Int. J. Clin. Pharm.* 2014; 36: 4–7.
- Horne R., Weinman J., Barber N., Elliott R. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. *Rep. NCCSDO* 2005: 1–331.
- Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 487–497.
- Stevenson F. Concordance. *Soc. Theory Heal.* 2004; 2: 184–193.
- Sapkota S., Brien J., Greenfield J., Aslani P. A systematic review of interventions addressing adherence to anti-diabetic medications in patients with type 2 diabetes — impact on adherence. *PLoS One* 2015; 10: e0118296.
- Lehmann A., Aslani P., Ahmed R. i wsp. Assessing medication adherence: options to consider. *Int. J. Clin. Pharm.* 2014; 36: 55–69.
- Culig J., Leppée M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Coll. Antropol.* 2014; 38: 55–62.
- Aslani P., Schneider M.P. Adherence: the journey of medication taking, are we there yet? *Int. J. Clin. Pharm.* 2014; 36: 1–3.
- Ho P.M., Bryson C.L., Rumsfeld J.S. Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028–3035.
- Martin L.R., Williams S.L., Haskard K.B., Dimatteo M.R. The challenge of patient adherence. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2005; 1: 189–199.

16. Portsmouth S.D., Osorio J., McCormick K., Gazzard B.G., Moyle G.J. Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules. *HIV Med.* 2005; 6: 185–190.
17. Tamargo J., Castellano J.M., Fuster V. The Fuster-CNIC-Ferrer Cardiovascular Polypill: a polypill for secondary cardiovascular prevention. *Int. J. Cardiol.* 2015; 201 (supl.): S15–S22.
18. Kauf T.L., Davis K.L., Earnshaw S.R., Anne Davis E. Spillover adherence effects of fixed-dose combination HIV therapy. *Patient Prefer. Adherence* 2012; 6: 155–164.
19. Hutchins V., Zhang B., Fleurence R.L. i wsp. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27: 1157–1168.
20. Maitland D., Jackson A., Osorio J. i wsp. Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy. *HIV Med.* 2008; 9: 667–672.
21. Thom S., Poulter N., Field J. i wsp. 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: 918–929.
22. de Cates A.N., Farr M.R.B., Wright N. i wsp. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 4: CD009868.
23. Aslam F., Haque A., Lee V., Foody J. Patient adherence and preference considerations in managing cardiovascular risk: focus on single pill and amlodipine/atorvastatin fixed combination. *Patient Prefer. Adherence* 2009; 3: 61–66.
24. Wiley B., Fuster V. The concept of the polypill in the prevention of cardiovascular disease. *Ann. Glob. Heal.* 2014; 80: 24–34.
25. Castellano J.M., Sanz G., Penalvo J.L. i wsp. A polypill strategy to improve adherence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 2071–2082.
26. Buoninconti R., Motolese M., Rubegni M. Antihypertensive effect of oxprenolol and chlorthalidone in fixed combination, given once daily. *J. Int. Med. Res.* 1979; 7: 519–523.
27. Bloem T., Disch R., Lindner P., Kerkhof J. Antihypertensive effects of metoprolol and a fixed ratio combination of metoprolol and hydrochlorothiazide given once daily. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1978; 24: 26–30.
28. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2–3.
29. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br. Med. J.* 2003; 326: 1419.
30. World Health Organization. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. WHO Technical Report Series, Geneva 2005: 94–142.
31. Huffman M., Perel P., Castellano J.M. i wsp. An application to recommend that fixed-dose combination therapy be added to the WHO model list of essential medicines for secondary prevention of cardiovascular disease (ischemic heart disease and ischemic stroke). World Health Organization. Dostępne na: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/Aspirin_FDC.pdf?ua=1. Data dostępu: 7.01.2016 r.
32. Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.
33. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document. Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting To discuss the potential clinical utility of fixed-combination prescription drugs composed of an anti-hypertensive drug, aspirin, and a statin administered to reduce the risk of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal stroke in patients with a history of cardiovascular disease. 2014. Dostępne na: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM413061.pdf>. Data dostępu: 4.04.2016 r.
34. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. 2009. Dostępne na: <http://ijpsr.com/bft-article/development-of-orally-administered-fixed-dose-combination-fdc-products-pharmacokinetic-and-biopharmaceutical-considerations/?view=fulltext>. Data dostępu: 19.08.2016 r.
35. The Indian Polycap Study (TIPS); Yusuf S., Pais P., Afzal R. i wsp. 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: 1341–1351.
36. Yusuf S., Pais P., Sigamani A. i wsp. Comparison of risk factor reduction and tolerability of a full-dose polypill (with potassium) versus low-dose polypill (polycap) in individuals at high risk of cardiovascular diseases: the Second Indian Polycap Study (TIPS-2) Investigators. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2012; 5: 463–471.
37. Lonn E., Bosch J., Teo K.K. i wsp. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. *Circulation* 2010; 122: 2078–2088.
38. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01646437>. Data dostępu: 19.08.2016 r.
39. Ostovaneh M.R., Poustchi H., Hemming K. i wsp. Polypill for the prevention of cardiovascular disease (PolyIran): study design and rationale for a pragmatic cluster randomized controlled trial. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015; 22: 1609–1617.
40. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01271985>. Data dostępu: 19.08.2016 r.
41. Lonn E., Bosch J., Pogue J. i wsp. Novel Approaches in Primary Cardiovascular Disease Prevention: the HOPE-3 trial rationale, design, and participants' baseline characteristics. *Can. J. Cardiol.* 2016; 32: 311–318.
42. Wald D.S., Morris J.K., Wald N.J. Randomized polypill crossover trial in people aged 50 and over. *PLoS One* 2012; 7: 1–6.
43. PILL Collaborative Group.; Rodgers A., Patel A., Berwanger O. i wsp. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ('polypill') in people with raised cardiovascular risk. *PLoS One* 2011; 6: e19857.
44. Malekzadeh F., Marshall T., Porushams A. i wsp. A pilot double-blind randomised placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy ('polypill') on cardiovascular risk factors. *Int. J. Clin. Pract.* 2010; 64: 1220–1227.
45. Thom S., Poulter N., Field J. i wsp. 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: 918–929.
46. Selak V., Elley C.R., Bullen C. i wsp. 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. *Br. Med. J.* 2014; 348: g3318.
47. FOCUS — polypill increases adherence to post MI treatment. Dostępne na: <http://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Last-5-years/FOCUS-Polypill-increases-adherence-to-post-MI-treatment>. Data dostępu: 19.04.2016 r.
48. Lafeber M., Grobbee D.E., Schrover I.M. i wsp. Comparison of a morning polypill, evening polypill and individual pills on LDL-cholesterol, ambulatory blood pressure and adherence in high-risk patients; a randomized crossover trial. *Int. J. Cardiol.* 2015; 181: 193–199.
49. Lafeber M., Webster R., Visseren F.L.J. i wsp. Estimated cardiovascular relative risk reduction from fixed-dose combination pill (polypill) treatment in a wide range of patients with a moderate risk of cardiovascular disease. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016; 23: 1289–1297.
50. Merat S., Poustchi H., Hemming K. i wsp. Polypill for prevention of cardiovascular disease in an urban iranian population with special focus on nonalcoholic steatohepatitis: a pragmatic randomized controlled trial within a cohort (PolyIran — Liver) — study protocol. *Arch. Iran Med.* 2015; 18: 515–523.
51. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826019>. Data dostępu: 19.09.2016 r.