

Miejsce preparatów złożonych we współczesnej farmakoterapii: od hipertensjologii do lipidologii

The role of fix-dose combination therapy: from hypertension to dyslipidaemia

Anna Szyndler¹, Krzysztof J. Filipiak², Krzysztof Narkiewicz¹

¹Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

²Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

WSTĘP

Rozpowszechnienie schorzeń przewlekłych, takich jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, astma, cukrzyca czy choroba wieńcowa powoduje, że zbierają one corocznie ogromne żniwo pacjentów umierających lub doświadczających trwałej niepełnosprawności z ich powodu. Paradoksem jest fakt, że większość z tych stanów może być skutecznie leczona lub kontrolowana za pomocą ogólnie dostępnych leków. Zjawisko jest szczególnie widoczne w przypadku choroby nadciśnieniowej, dyslipidemii czy nałogu palenia tytoniu. Dostępne są bezpieczne i skuteczne sposoby terapii tych stanów, ingerujące w różnorodne mechanizmy powstawania, a mimo to odsetek osób skutecznie leczonych pozostaje zaskakująco niski.

W Polsce nadciśnienie tętnicze dotyczy ok. 1/3 osób dorosłych. W opublikowanych wynikach badań epidemiologicznych odsetek ten nie zmienia się zasadniczo od wielu lat. Według najnowszej edycji badania NATPOL 2011, mimo że skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce wzrosła ponad 2-krotnie w porównaniu z poprzednimi badaniami, wynosi ona jedynie 26%. W krajach o najwyższej skuteczności terapii nadciśnienia tętniczego odsetek ten wynosi ponad 60% [1], w większości jednak kształtuje się w okolicy 30–50% [2, 3]. Warto zauważyć, że w porównaniu z wartościami ciśnienia w populacji polskiej w 2002 r. obserwuje się obniżenie średniego ciśnienia tętniczego o ok. 2 mm Hg.

Podobnie sytuacja wygląda w przypadku dyslipidemii. W cytowanym powyżej badaniu NATPOL 2011 częstość występowania zaburzeń gospodarki lipidowej oceniono na 61%, co w porównaniu z badaniem z 2002 r. stanowi niewielki spadek (62%). Wprawdzie dotyczy to hipercholesterolemii (osoczowe stężenie cholesterolu całkowitego > 190 mg/dl), ale ekstrapolując te wyniki na osoczowe stężenie cholesterolu LDL, można założyć, że ponad połowa dorosłych Polaków ma nieprawidłowe stężenie cholesterolu LDL, przekraczające

70 lub 100 lub 115 mg/dl, w zależności do której grupy ryzyka sercowo-naczyniowego należą. Prawie 2-krotnie częstsze występowanie dyslipidemii w porównaniu z nadciśnieniem tętniczym sprawia, że jest to jeden z ważniejszych problemów zdrowotnych w Polsce. Ponadto zaobserwowano, że dyslipidemia znacząco częściej niż nadciśnienie tętnicze współlistnieje z trzecim najważniejszym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, jakim jest palenie tytoniu. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 r. [4] wskazuje się na celowość jak najwcześniejszego rozpoczynania terapii hipolipemizującej u chorych obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego. Natomiast wśród pacjentów z nadciśnieniem już umiarkowany poziom ryzyka z towarzyszącym podwyższeniem stężenia cholesterolu LDL stanowi wskazanie do terapii. Postępowanie takie ma na celu zmniejszenie zagrożenia wynikającego ze współlistnienia wielu czynników ryzyka.

Duże rozpowszechnienie nadciśnienia i dyslipidemii sprawia, że stanowią one szczególne wyzwanie w zakresie ich kontroli i ograniczenia wpływu na śmiertelność oraz chorobowość sercowo-naczyniową. Oba te stany, w większości przypadków o nieustalonej etiologii, wymagają długoterminowego leczenia i, co się z tym wiąże, wytrwałości terapeutycznej zarówno lekarzy, jak i pacjentów.

PROBLEMY TERAPII PRZEWLEKŁEJ

Niska skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej ma bardzo złożone przyczyny, do których należą: mała świadomość obecności i wykrywalność obu stanów, nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich przez dużą grupę pacjentów oraz niewielka skuteczność terapeutyczna lekarzy. Ta ostatnia może wynikać ze stosowania zbyt małej liczby preparatów, przepisywania leków w za małych dawkach, nieodpowiedniego łączenia ze sobą leków z różnych klas

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Szyndler, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk, e-mail: anna@gumed.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

czy z nieuwzględniania w postępowaniu leków stosowanych w chorobach współwystępujących.

Warto jednak przypomnieć o kilku faktach dotyczących leczenia chorób przewlekłych. W długotrwałej terapii jedynie ok. 50% pacjentów przestrzega rekomendowanego sposobu przyjmowania leków i stosuje się do wytycznych leczenia niefarmakologicznego zalecanego przez lekarzy. Nie tylko w nadciśnieniu tętniczym, lecz również w innych chorobach układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, dyslipidemii, chorobach psychicznych czy zakażeniu wirusem HIV występuje problem nieprzestrzegania zaleceń lekarskich. Może się to wiązać ze stopniem, w jakim choroba przewlekła wpływa na codzienne życie pacjenta. Osoby, których objawy w życiu codziennym nie są uciążliwe lub konsekwencje nieprzestrzegania zaleceń nie wydają się poważne, nie postępują wg wskazówek lekarskich częściej niż osoby z chorobami istotnie wpływającymi na codzienne życie [5]. Zauważono również, że płeć czy wiek mają niewielkie znaczenie w przestrzeganiu zaleceń, choć zaobserwowano, że młodzi mężczyźni stanowią grupę, która najczęściej „omija” wyznaczone schematy terapeutyczne.

Stale poszukuje się różnych metod poprawy współpracy chorego z lekarzem. Jedną z podstawowych jest oczywiście edukacja pacjenta i ustawiczne powracanie w czasie wizyt lekarskich do zalecanych schematów terapeutycznych. Ważny element stanowi także przedstawianie reżimu lekowego w formie pisemnej pacjentowi na każdej wizycie lekarskiej, jak również szczegółowe omówienie potencjalnych działań niepożądanych stosowanych preparatów i sposobów ich uniknięcia lub wczesnego wykrycia [6].

Jedną z lepszych metod zwiększenia skuteczności leczenia jest redukcja liczby przyjmowanych przez pacjenta tabletek. W licznych badaniach i metaanalizach uproszczenie schematu terapii wiązało się ze znaczną poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich niezależnie od grupy stosowanych leków [7]. Szczególnie wyraźne różnice były widoczne między pacjentami przyjmującymi leki raz dziennie w porównaniu z osobami stosującymi leki 3–4-krotnie w ciągu dnia. Zaobserwowano również, że mniejsza liczba dawek leków przyjmowanych przez pacjentów w ciągu dnia wiązała się nie tylko z poprawą współpracy, lecz również ze zwiększeniem skuteczności leczenia [8]. Zanotowany wyższy stopień przestrzegania reżimów terapeutycznych był związany ze zmniejszeniem kosztów terapii i częstości hospitalizacji z powodu powikłań choroby [9]. W opublikowanej w 2007 r. metaanalizie Bangalore i wsp. [10] stwierdzili, że stosowanie preparatów łączonych w terapii chorób przewlekłych wiązało się ze wzrostem efektu leczniczego i znaczną poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich.

Powagę problemu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich podkreślają również wyniki pracy przeprowadzonej na podstawie ponad 2 mln zrealizowanych recept. Wykazano w niej, że 1/3 osób, którym przepisano nowy lek (niezależnie od wskazania — nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy dyslipidemia), przerywała terapię w ciągu pierwszego roku. W tym

samym badaniu jedynie 30% kolejnych pacjentów oceniono jako osoby przestrzegające zalecanej terapii [11]. Stwierdzono również, że największą liczbę recept zrealizowano na leki hipotensyjne, drugie co do częstości były recepty na leki hipolipemizujące, a ponad 50% pacjentów realizujących recepty miała przepisany więcej niż 1 lek z poszczególnej klasy. Ponadto w badaniu prowadzonym w Australii, w którym odsetek osób przerywających terapię wyniósł 60%, analizowano przyczyny zaprzestania leczenia hipolipemizującego [12]. W większości przypadków powodem przerwania terapii był brak przekonania chorych o konieczności kontynuowania leczenia i zbyt mała jego skuteczność. Jedynie 7% osób przerywających leczenie zgłaszała działania niepożądane terapii. Wyniki tego badania podkreślają konieczność edukacji chorych na temat korzyści płynących z odpowiedniej kontroli ryzyka sercowo-naczyniowego i możliwości ograniczenia chorobowości sercowo-naczyniowej.

MIĘSCIE PREPARATÓW ŁĄCZONYCH W TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Rozważając skuteczność terapii chorób przewlekłych na podstawie nadciśnienia tętniczego, należy pamiętać, że jego leczenie w większości przypadków wymaga stosowania 2 preparatów hipotensyjnych, a u ponad 20% pacjentów w celu efektywnej kontroli ciśnienia będzie trzeba dołączyć trzeci lek. W tym kontekście należy czytać obowiązujące obecnie wytyczne PTNT na temat postępowania w nadciśnieniu tętniczym [4]. Autorzy pozostawiają lekarzom wybór dotyczący schematu stosowanej terapii, dając możliwość zastosowania monoterapii, leczenia skojarzonego 2 lekami w małych dawkach lub preparatem łączonym.

Warto tutaj wspomnieć o wynikach badań oceniających skuteczność poszczególnych klas leków hipotensyjnych w monoterapii i w schematach złożonych. Dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskiwane dzięki zastosowaniu kombinacji 2 leków z różnych klas powodowało ok. 5-krotnie większy efekt hipotensyjny niż podwojenie dawki leku stosowanego w monoterapii [13]. Również częstość występowania działań niepożądanych, jako jednej z przyczyn przerywania terapii, była znacznie niższa w przypadku terapii złożonej z leków w mniejszych dawkach.

Obecnie spór nie toczy się o wartość terapii skojarzonej, ale o celowość lub potrzebę stosowania preparatów łączonych o ustalonych dawkach. Jednym z badań, w których podstawowy schemat terapii opierał się na preparacie łączonym, było badanie ACCOMPLISH [14]. W badaniu tym porównywano leczenie połączeniem antagonisty kanałów wapniowych z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) oraz diuretykiem w połączeniu z inhibitorem ACE. Wykazano podobną skuteczność obu schematów terapeutycznych zarówno w zakresie redukcji częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego, jak i obniżenia ciśnienia tętniczego. Warto jednak zauważyć, że w grupie przyjmującej antagonistę

kanałów wapniowych z inhibitorem ACE osiągnięto większy spadek i niższe ciśnienie tętnicze w chwili zakończenia badania. Skuteczność i bezpieczeństwo preparatów łączonych w stałych dawkach wykazały również wyniki badań STIICH, STRATHE i ADVANCE.

Pozostaje pytanie, czy stosowanie leków łączonych w codziennej praktyce przyniesie równie dobre, jak w badaniach klinicznych, wyniki kontroli ciśnienia tętniczego. Analizy takiej podjęli się badacze kanadyjscy, wprowadzając do wybranych praktyk lekarzy rodzinnych schemat terapii nadciśnienia tętniczego oparty na wykorzystaniu jako leku pierwszego rzutu preparatu łączonego, a w następnej kolejności pozostałych preparatów hipotensyjnych. W porównaniu z praktykami lekarskimi, w których leczenie było oparte na wytycznych kanadyjskich terapii sekwencyjnej, w grupie terapii skojarzonej osiągnęto częściej i szybciej zakładane cele leczenia, nie obserwując jednocześnie zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych [15, 16]. Wykazano również, że oporność lekarzy wobec zwiększania dawek stosowanych leków jest częściowo odpowiedzialna za niską skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego, szczególnie w grupie chorych rozpoczynających od monoterapii. Niebagatelny wydaje się fakt, że osoby leczone 1 preparatem hipotensyjnym znacznie rzadziej osiągały zakładane cele terapeutyczne w czasie pierwszej wizyty kontrolnej. Ponadto wykazano, że stosowanie leków w stałych połączeniach u starszych osób z nadciśnieniem tętniczym wiąże się nie tylko ze znacznie wyższym odsetkiem osób przestrzegających zaleceń lekarskich, lecz również z dużo mniejszymi kosztami terapii hipotensyjnej [17].

WYTRWAŁOŚĆ W TERAPII

Należy jeszcze wspomnieć o jednym niezwykle ważnym aspekcie leczenia chorób przewlekłych. Większość przytaczanych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego ma ograniczony czas trwania. Efekty stosowanych strategii są widoczne w krótkim czasie obserwacji i na tej podstawie formułuje się wnioski dotyczące korzystnego wpływu na śmiertelność czy chorobowość.

W tym miejscu warto wspomnieć o dużym badaniu przeprowadzonym wśród chorych na cukrzycę, poddanych interwencji mającej na celu ograniczenie chorobowości i śmiertelności. W badaniu UKPDS, aby osiągnąć zakładany ścisły cel terapeutyczny nadciśnienia tętniczego, 61% pacjentów wymagało stosowania 2 lub więcej leków hipotensyjnych. W analizach przeprowadzonych zaraz po zakończeniu badania wykazano korzystny wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego na chorobowość i śmiertelność mikro- i makronaczyniową związaną z cukrzycą [18]. Jednak wśród pacjentów poddanych dłuższej obserwacji, po zakończeniu interwencyjnej fazy badania UKPDS, stwierdzono brak przedłużonego efektu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych powracających do standardowej opieki w zakresie nadciśnienia tętniczego [19]. W badaniu Sys-Eur [20] przedłużona obser-

wacja osób, które po zakończeniu fazy interwencyjnej nadal stosowały analizowaną terapię, wskazała na utrzymywanie się efektów leczenia. Można zatem wnioskować, że korzyści z adekwatnego obniżania ciśnienia tętniczego pojawiają się wkrótce po rozpoczęciu skutecznej terapii i utrzymują się tak długo, jak długo skuteczna terapia jest kontynuowana. Dlatego szczególnie ważne jest stosowanie wszystkich środków w celu zachowania przestrzegania zaleceń lekarskich na odpowiednim poziomie, a znacznym ułatwieniem tego zadania może być wykorzystanie preparatów łączonych.

MIEJSCE LEKÓW ŁĄCZONYCH W INNYCH OBSZARACH TERAPEUTYCZNYCH

Oczywiście idea stosowania leków łączonych nie ogranicza się wyłącznie do nadciśnienia tętniczego. Wyniki badań wykazały, że skuteczność terapii znacznie się poprawia w wielu stanach klinicznych dzięki lekom łączonym i uproszczeniu schematów leczenia. W badaniach przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2, u których stosowano preparat łączony leków hipoglikemizujących, uzyskano niższe wartości HbA_{1c} i lepsze przestrzeganie zaleceń niż w grupie leczonej tymi samymi dawkami leków podawanych w ramach terapii skojarzonej [21, 22].

Również wśród osób zarażonych wirusem HIV terapia skojarzona charakteryzowała się większymi korzyściami klinicznymi i częstszym przestrzeganiem zaleceń lekarskich w porównaniu z wielotabletkowymi schematami leczenia. Większa skuteczność preparatów łączonych może również wynikać z braku możliwości selektywnego przyjmowania leków (*selective non-adherence*) [23].

Podobne obserwacje poczyniono wśród osób leczonych z powodu dyslipidemii. U chorych otrzymujących statynę w monoterapii stwierdzono znamienne mniejsze obniżenie stężenia poszczególnych frakcji lipidowych w porównaniu z osobami stosującymi terapię łączoną statyną z fibratem [24]. Ponadto takie połączenie nie wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, przy przestrzeganiu określonych przeciwwskazań do takiej terapii skojarzonej. W kolejnym badaniu porównującym skuteczność monoterapii statyną, fibratem i terapię łączoną obu preparatami pacjenci znacznie częściej osiągały zakładane cele terapeutyczne, gdy stosowali terapię złożoną [25], a osiągnięte zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego było istotnie wyższe w grupie przyjmującej oba leki. W innym badaniu efekt terapeutyczny stosowanego połączenia leków zależał od wysokości dawki poszczególnych składowych [26]. Dzięki takiej obserwacji potwierdza się możliwość precyzyjnego dobrania połączenia leków w przypadku chorych o różnych wyjściowych poziomach ryzyka sercowo-naczyniowego.

NOWE ZŁOŻONE LEKI HIPOLIPEMIZUJĄCE — PERSPEKTYWY

Lipidologia podąża za kierunkami wskazanymi przez hipertensjologię i jako taka pozostaje wiele lat do tyłu w zakresie narzę-

dzi terapeutycznych oferowanych pacjentom z dyslipidemią w porównaniu z osobami z nadciśnieniem tętniczym. O ile idea złożonych leków hipotensyjnych nie podlega już dyskusji, złożone preparaty hipolipemizujące nатыkają się na wiele przeszkód, obaw i objawów niewiedzy. Dość przypomnieć, jakie kontrowersje i niezrozumienie wzbudzały dokumenty polskich ekspertów postulujące już kilka lat temu konieczność coraz powszechniejszego wykorzystania skojarzonej terapii hipolipemizującej [27].

Stosowanie skojarzonej terapii hipolipemizującej jest oczywiście obciążone większym ryzykiem działań niepożądanych niż terapia 1 lekiem. Dużą ostrożność należy więc zachować w przypadku pacjentów w wieku podeszłym, z objawami niedoczynności tarczycy, z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, a w niektórych sytuacjach w przypadku tych chorób — zrezygnować z takiej terapii. Jednak tak jak istnienie zwiększonego ryzyka krwawienia nie zwalnia od potrzeby stosowania doustnych leków przeciwnadciśnieniowych u chorych z dużym ryzykiem udaru mózgu w przebiegu migotania przedsionków, tak i występowanie zwiększonego ryzyka miopatii nie przekreśla możliwości użycia skojarzonej terapii hipolipemizującej.

Od czasu I Deklaracji Sopockiej ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [27] wystąpiło jednak kilka faktów wartych odnotowania w historii skojarzonego leczenia hipolipemizującego, które wpłyną zapewne na rodzaj wybieranej terapii w przyszłości.

Gdy kilka lat temu postulowano powszechniejszy dostęp pacjentów do złożonych leków hipolipemizujących, na rynku europejskim i amerykańskim były obecne w zasadzie tylko 2 preparaty: połączony w 1 tabletkę ezetimib 10 mg z simwastatyną 10 lub 20 lub 40 mg oraz preparat skojarzony lowastatyny (20 mg) lub simwastatyny (20 lub 40 mg) z kwasem nikotynowym w postaci o przedłużonym uwalnianiu (potencje: 500 lub 750 lub 1000 mg). O ile pierwszy preparat stworzono, aby potencjalizować efekt końcowy — obniżanie cholesterolu LDL (mimo że oba składniki mają odmienne działanie w praktyce wywierają ten sam efekt końcowy w różnych mechanizmach farmakodynamicznych), preparat drugi był już klasycznym lekiem skojarzonym, w którym 2 składniki działały na 2 różne aspekty dyslipidemii: jeden obniżał stężenie cholesterolu LDL, drugi podwyższał stężenie cholesterolu HDL.

Kariera połączenia simwastatyny z ezetimibem wydawała się nabierać rumieńców po sukcesie badania SHARP [28]. Przypomnijmy, że w badaniu tym preparat skojarzony w porównaniu z tabletką placebo zmniejszał względne ryzyko pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon wieńcowy, zawał serca, udar mózgu, potrzeba rewaskularyzacji wieńcowej) o 17% w dużej grupie 9270 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w średnio 5-letniej obserwacji. Preparat łączący statynę z ezetimibem (Vytorin®/Inegy®), nadal niedostępny w Polsce, nie uzyskał jednak akceptacji amerykańskiej Agencji ds. Żyw-

ności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w zakresie nowego wskazania, a więc podawania w przewlekłej chorobie nerek, mimo pozytywnych wyników badań w tej populacji. Eksperti FDA uznali, że sama konstrukcja badania nie pozwala odpowiedzieć na pytanie, czy ewidentne korzyści z przyjmowania preparatu Vytorin®/Inegy® w stosunku do grupy placebo nie są np. korzyściami stosowania samej simwastatyny. Innymi słowy, bez ramienia poddanego monoterapii badanie to, wg ekspertów FDA, nie mogło stać się podstawą do rejestracji takiego wskazania. Dodatkowo zwrócono uwagę na ryzyko miopatii w grupie osób z przewlekłą chorobą nerek przy stosowaniu większych dawek simwastatyny, co bezpośrednio wpłynęło na ograniczenie dostępności dawki 10/80, a pośrednio — na zmniejszenie sprzedaży dawki 10/40 tego preparatu. Obecnie lek Vytorin®/Inegy® jest polecany głównie w dawkach 10/10 oraz 10/20, a takie połączenie ezetimibu/simwastatyny musi poczekać na wyniki prospektywnego badania IMPROVE-IT, w którym chorym po ostrych zespołach wieńcowych podaje się w podwójnie zaślepionej próbie simwastatynę lub ezetimib z simwastatyną. Wydaje się jednak, że zainteresowanie tym preparatem aktualnie nieco osłabło.

Jeszcze gorsze chwile przeżył w ostatnich latach kwas nikotynowy. Nieszczęścia tej cząsteczki rozpoczęły się od badania klinicznego AIM-HIGH, w którym w okresie kilkuletniej obserwacji ponad 3000 osób randomizowano do przyjmowania kwasu nikotynowego w postaci o spowolnionym uwalnianiu 2 g/24 h podawanych łącznie z simwastatyną 40 mg/24 h vs. simwastatyna 40 mg/24 h z tabletką placebo. W grupie podwójnego leczenia aktywnego zaobserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia cholesterolu HDL, ale nie przełożyło się to na żadne korzyści kliniczne w zakresie końcowych punktów obserwacji [29]. Złośliwe komentarze dotyczące akronimu badania zapowiadały rychły koniec kariery tego leku (AIM-HIGH – FALL DOWN — „wysoko mierzył – nisko upadł”), ale obrońcy kwasu nikotynowego nie składali bronii. Pojawiały się argumenty, że w badaniu AIM-HIGH wzięło udział za mało osób, a czas obserwacji był za krótki. Wątpliwości ostatecznie rozwiązały wyniki badania HPS-2 THRIVE. W tym olbrzymim, zaplanowanym na ponad 25 000 uczestników, badaniu randomizowano pacjentów do przyjmowania simwastatyny 40 mg z placebo lub simwastatyny 40 mg z kwasem nikotynowym o przedłużonym uwalnianiu i laropiprantem (substancja redukująca działania niepożądane kwasu nikotynowego, takie jak napady gorąca, zaczerwienienie twarzy, rozszerzenie naczyń). Badanie zakończono całkowicie negatywnym wynikiem — kwas nikotynowy nie przynosił żadnych dodatkowych korzyści, a w grupie, w której dokładano go do statyny, zaobserwowano więcej działań niepożądanych [30]. W efekcie tego badania producent leku, firma MERCK, 11 stycznia 2013 r. podjęła decyzję o wycofaniu preparatów kwasu nikotynowego ze wszystkich krajów świata, gdzie był dostępny. Nie trzeba komentować, co to oznacza dla przyszłości preparatów złożonych statyny z kwasem nikotynowym.

W kontekście tych negatywnych wiadomości coraz pozytywniej zaskakuje najstarsza strategia terapii skojarzonej oparta na statynach i fibratach. Pomijając sprzyjające tej koncepcji wyniki badania ACCORD LIPID w podgrupie osób z cukrzycą i dyslipidemią aterogenną, coraz uważniej trzeba się przyjrzeć bardzo korzystnym danym dotyczącym roli fenofibratu w zmniejszaniu ryzyka powikłań mikronaczyniowych w cukrzycy [31]. Chorzy na cukrzycę muszą przyjmować statynę, a z chwilą rejestracji fenofibratu we wskazaniu: profilaktyka retinopatii cukrzycowej będą również kandydatami do stosowania fenofibratu nawet wtedy, kiedy ich stężenia triglicerydów i/lub cholesterolu HDL nie spełniają będą konieczności interwencji farmakologicznej. Zapowiadana w Polsce rejestracja pierwszego preparatu skojarzonego zawierającego simwastatynę (20 lub 40 mg) z fenofibratem (145 mg) w 1 tabletkę z pewnością otwiera nowy rozdział w historii złożonych leków hipolipemizujących. Będzie to połączenie dobrze przebadane w randomizowanym badaniu klinicznym (ACCORD-LIPID), o satysfakcjonującym profilu bezpieczeństwa.

Dodajmy, że tego typu leki są już dostępne w 1 tabletkę w niektórych krajach świata. W krajach nieobjętych jurysdykcją urzędów amerykańskich lub europejskich (FDA i EMA) pojawiły się preparaty złożone fenofibratu z atorwastatyną oraz fenofibratu z rosuwastatyną. Nad oceną tego ostatniego (proponowana nazwa handlowa Certriad®) pracuje również wstępnie FDA, preparat słabszej od simwastatyny statyny — prawastatyny w skojarzeniu z fenofibratem jest zarejestrowany od kilku lat w Unii Europejskiej (Pravafenix®).

NOWE PODEJŚCIE DO OGRANICZANIA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Interesującym rozwinięciem idei leków łączonych są prace Walda i Lawa [32], w których oceniono potencjalne zmniejszenie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów przyjmujących preparat złożony z leków hipotensyjnych, leku hipolipemizującego i kwasu acetylosalicylowego (ASA). W analizie ewentualnych korzyści ze stosowania tak złożonej tabletki (*polypill*) przewidziano możliwość redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego o ponad 80% w grupie osób powyżej 55. r. obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W praktyce zastosował tę ideę Yusuf i wsp. [33, 34] w dwóch badaniach: TIPS i TIPS-2. Pacjenci powyżej 55. r. charakteryzujący się co najmniej 1 czynnikiem ryzyka otrzymywali tabletkę łączoną, składającą się z diuretyku tiazydowego (12,5 mg), atenololu (50 mg), ramiprilu (5 mg), simwastatyny (20 mg) i ASA (100 mg) bądź też odpowiednio 1, 2 lub 3 i 4 składników. Wyniki badania wykazały, że stosowanie *polycap* nie wiązało się ze zwiększeniem częstości działań niepożądanych, potencjalnie wynikających z połączenia wszystkich leków w 1 tabletkę. Uzyskane w badaniu TIPS obniżenie wartości ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu co prawda nie osiągnęło przewidzianego przez Walda poziomu, jednak wykazano większą skuteczność preparatów łączonych w porównaniu z monoterapią, a co za

tym idzie potencjalnie większe obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu TIPS-2 w badanej tabletkę zastosowano leki w pełnych dawkach, uzyskując dalszą redukcję ciśnienia i stężenia cholesterolu bez zwiększania ryzyka działań niepożądanych i w konsekwencji potencjalnie jeszcze większe ograniczenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Stosowanie *polypill* w populacji ogólnej o podwyższonym ryzyku ma jednak swoje ograniczenia wynikające z obowiązujących wytycznych postępowania, w których wybór schematu leczenia opiera się na większej liczbie czynników, co ma służyć jak największej indywidualizacji terapii. Obecnie wydaje się, że niemożliwe jest zastosowanie idei *polypill* na szeroką skalę. Jednak coraz częściej w arsenale leków proponowanych przez firmy farmaceutyczne pojawiają się nowe połączenia leków w preparatach złożonych, niekoniecznie z tych samych obszarów terapeutycznych.

PODSUMOWANIE

U większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym istnieje konieczność leczenia więcej niż 1 lekiem hipotensyjnym. Podobnie, wykorzystania wielolekowych schematów terapeutycznych do osiągnięcia zakładanych celów wymagają chorzy z dyslipidemią czy cukrzycą. Bardzo często stany te współistnieją ze sobą, stawiając lekarza i pacjenta przed koniecznością użycia w terapii wielu leków.

Stopień kontroli czynników ryzyka w populacji jest niezadowolający. Taki stan rzeczy wynika m.in. z niepełnego przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów. Jednym ze skuteczniejszych sposobów na poprawę współpracy jest zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych przez chorych. Z tego względu użycie preparatów złożonych wydaje się konieczne do osiągnięcia zakładanych celów terapeutycznych. W wielu przypadkach stosowanie leków łączonych przyspiesza osiągnięcie celu leczenia przy porównywalnej lub lepszej tolerancji niż w przypadku monoterapii wyższymi dawkami leków. W konsekwencji zmniejsza to liczbę koniecznych wizyt kontrolnych i modyfikacji dawek leków. Pacjent zaczyna odczuwać większą satysfakcję ze stosowanego leczenia i dodatkowo ma motywację do dalszego przestrzegania zaleceń. Ponadto zastosowanie stałych dawek leku w preparacie złożonym eliminuje zjawisko selektywnego nieprzestrzegania zaleceń lekarskich. Dodatkowym zyskiem mogą być korzyści ekonomiczne terapii złożonej i efektywniejsza współpraca z pacjentem.

Istnieją szczególne populacje osób (np. chorzy na cukrzycę), w których jednoczesne stosowanie złożonych leków hipotensyjnych, a w przyszłości — złożonych leków hipolipemizujących (statyny z fenofibratem), może się okazać szczególnie istotne i zalecane.

Konflikt interesów: honoraria wykładowe następujących producentów złożonych leków hipotensyjnych i hipolipemizujących: KJF — Abbott, Boehringer Ingelheim, Egis, Merck, Novartis, Servier; KN — Abbott, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Novartis, Servier.

Piśmiennictwo

- McAlister FA, Wilkins K, Joffres M et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ*, 2011; 183: 1007–1013.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension — United States, 1999–2002 and 2005–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011; 60: 103–108.
- Labeit AM, Klotsche J, Pieper L et al. Changes in the prevalence, treatment and control of hypertension in Germany? A clinical-epidemiological study of 50.000 primary care patients. *PLoS One*, 2012; 7: e52229.
- Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym, 2011 rok. Wytuczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2011; 15: 55–82.
- DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*, 2004; 42: 200–209.
- Laufs U, Rettig-Ewen V, Böhm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J*, 2011; 32: 264–268.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*, 2001; 23: 1296–1310.
- Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*, 2009; 15: e22–e33.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*, 2005; 43: 521–530.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*, 2007; 120: 713–719.
- Jonikas M.A, Mandl K.D. Surveillance of medication use: early identification of poor adherence *J Am Med Inform Assoc*, 2012; 19: e649–e654.
- Simons LA, Levis G, Simons J. Apparent discontinuation rates in patients prescribed lipid-lowering drugs. *Med J Aust*, 1996; 164: 208–211.
- Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*, 2009; 122: 290–300.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2417–2428.
- Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension*, 2009; 53: 646–653.
- Stewart S, Carrington MJ, Swemmer CH et al.; VIPER-BP Study Investigators Effect of intensive structured care on individual blood pressure targets in primary care: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*, 2012; 345: e7156.
- Dickson M, Plauschinat CA. Compliance with antihypertensive therapy in the elderly: a comparison of fixed-dose combination amlodipine/benazepril versus component-based free-combination therapy *Am J Cardiovasc Drugs*, 2008; 8: 45–50.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 2000; 321: 412–419.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1565–1576.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens*, 2004; 22: 847–857.
- Han S, Iglay K, Davies MJ et al. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2012; 28: 969–977.
- Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL et al. 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.
- Antinori A, Angeletti C, Ammassari A et al. Adherence in HIV-positive patients treated with single-tablet regimens and multi-pill regimens: findings from the COMPACT study. *J Int AIDS Soc*, 2012; 15 (suppl. 4): 180–198.
- Grundy SM, Vega GL, Yuan Z et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol*, 2005; 5: 462–468.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1198–1202.
- Ferdinand KC, Davidson MH, Kelly MT, Setze CM. One-year efficacy and safety of rosuvastatin + fenofibrate combination therapy in patients with mixed dyslipidemia: evaluation of dose response. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012; 12: 117–125.
- Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D et al. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopotcka. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyni*, 2011; 8: 1–4.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C et al.; for SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 2181–2192.
- AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: baseline characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH) trial. *Am Heart J*, 2011; 161: 538–543.
- HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*, 2013 Feb 26.
- Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP; International Steering Committee of R(3)i. ACCORD LIPID Implications of the ACCORD lipid study: perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R(3)i). *Curr Med Res Opin*, 2010; 26: 1793–1797.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*, 2003; 326: 1419.
- Yusuf S, Pais P, Afzal R et al. Indian Polycap Study (TIPS). 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.
- Yusuf S, Pais P, Sigamani A et al. 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.