

# Perspektywy pigułki typu *polypill/polycap* w chorobach serca i naczyń

## Perspectives of polypill/polycap formulations in cardiovascular diseases

Ewa Siewaszewicz<sup>1</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dział Medyczny Pfizer Polska sp. z o.o., Warszawa

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

*Polypill/polycap* w farmakoterapii chorób układu krążenia definiuje się najczęściej jako tabletkę lub kapsułkę składającą się z kilku leków zmniejszających ryzyko zgonu, zawału serca i udaru mózgu. W 2009 roku ogłoszono wyniki pierwszego wielośrodkowego badania — *Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease: a phase II, double-blind, randomised trial (TIPS)* — nad takim lekiem. W Indiach zarejestrowano już podobne leki; ich pojawienia się na rynkach farmaceutycznych innych krajów należy się spodziewać niebawem. Brakuje, jak dotychczas, dokładnej definicji i klasyfikacji takiej formacji. Niniejszy artykuł to próba takiej klasyfikacji (podział *polypill/polycap* na kategorie A, B, C, D w zależności od rodzaju prewencji). Omówiono w nim również najważniejsze kwestie i problemy związane z rejestracją takich leków.

*Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (3), 131–140*

**Słowa kluczowe:** polypill, polycap, badanie TIPS

### ABSTRACT

*Polypill/polycap* is most often defined in the cardiovascular field as a pill or capsule which consists of several drugs proved to reduce the risk of death, myocardial infarction or stroke. The first published multicentre study on such new formulation — *Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease: a phase II, double-blind, randomized trial (TIPS study)* was announced in 2009. Such *polypill/polycap* have been recently registered in India, and the appearance of other *polypill/polycaps* is awaited soon in many other countries' pharmaceutical markets. The exact definition or *polypill/polycap* classification is lacking. The following paper describes the proposal for such classification (the definitions of *polypill/polycap* A, B, C, and D depending the kind of prevention needed), as well as focus on the main problems of *polypill/polycaps* registration.

*Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (3), 131–140*

**Key words:** *polypill, polycap, TIPS study*

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

## WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią wiodącą przyczynę zgonów na świecie. W krajach rozwijających się częstość zgonów z powodu choroby wieńcowej i jej powikłań oraz udaru mózgu na 100 000 mieszkańców wciąż pozostaje bardzo duża i znacznie przewyższa liczbę zgonów z innych przyczyn. Ogromny postęp, jaki się dokonał w kardiologii w ostatnich latach, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, pozwolił zahamować tę niekorzystną tendencję. Dla przykładu, liczba zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego na 100 000 mieszkańców wynosi odpowiednio: w Turkmenistanie — 832, w Rosji — 645, w Wielkiej Brytanii — 175, w Holandii — 154, w Stanach Zjednoczonych — 179, a w Polsce — 314 [1].

W badaniu INTERHEART wykazano, że dwa najważniejsze czynniki ryzyka: palenie tytoniu i nieprawidłowe stężenie lipidów (stosunek stężeń: apolipoproteina B/apolipoproteina A1) pozwalają przewidzieć 2/3 przypadków zagrożenia zawałem serca. Dodatkowo istotny wpływ na rokowanie mają: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość brzuszna, stres, brak owoców i warzyw w diecie, brak codziennych ćwiczeń fizycznych. Regularne spożywanie małych ilości alkoholu może pełnić rolę ochronną. Co ważne, w badaniu dowiedziono, że wymienione czynniki mają podobne znaczenie we wszystkich regionach, grupach etnicznych, u kobiet i u mężczyzn, u osób starszych i młodych. Ich modyfikowalność nakazuje podejmowanie intensywnych działań w kierunku ograniczenia palenia tytoniu, promocji zdrowej diety, popularyzowania wysiłku fizycznego, a także medycznej kontroli pozostałych czynników ryzyka [2–3]. Nadciśnienie tętnicze często współlistnieje z dyslipidemią i innymi zaburzeniami metabolicznymi, dlatego pacjenci mogą odnieść korzyści z jednoczesnego zastosowania farmakoterapii opartej na kombinacji leków hipotensyjnych, obniżających stężenie lipidów oraz leków przeciwplatek [4].

## TERAPIA FARMAKOLOGICZNA W PREWENCJI WTORNEJ CHOROBY WIEŃCOWEJ — PRAKTYKA KLINICZNA

Badacze sugerują, że około 50-procentową redukcję liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w Stanach Zjednoczonych w ostatnich kilku dekadach osiągnięto między innymi dzięki leczeniu farmakologicznemu. Mimo dowodów na to, znaczny odsetek pacjentów wciąż nie jest adekwatnie leczony [5]. W europejskim badaniu ankietowym *the European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events* (EUROASPIRE II),

przeprowadzonym w 15 państwach w latach 1998–1999 z udziałem 5556 pacjentów w wieku 70 lat lub młodszych, którzy co najmniej 6 miesięcy wcześniej przebyli rewaskularyzację wieńcową (pomostowanie aortalno-wieńcowe [CABG, *coronary artery bypass grafting*], przezskorną śród-naczyniową angioplastykę wieńcową [PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*]), zawał serca lub epizod dławicy piersiowej, wykazano duży odsetek pacjentów prowadzących nieadekwatny styl życia, u których stwierdzono nieskutecznie kontrolowane czynniki ryzyka i niewłaściwe leczenie. W tej populacji 21% badanych paliło tytoń, 31% było otyłych, u 50% skurczowe ciśnienie tętnicze osiągnęło lub przekraczało wartość 140 mm Hg i/lub rozkurczowe 90 mm Hg, u 58% zanotowano stężenie cholesterolu całkowitego większe lub równe 5 mmol/l, a 20% chorowało na cukrzycę. Przy przyjęciu do szpitala, przy wypisie oraz podczas wywiadu odległego poszczególne grupy leków stosowano z następującymi częstościami: kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) i inne leki przeciwplatekowe — 47%, 90% oraz 86%;  $\beta$ -adrenolityki — 44%, 66% oraz 63%; inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) — 24%, 38% oraz 38%; leki obniżające stężenie lipidów — 26%, 43% i 61%. Ogólnie statyny przyjmowało zaledwie 55,3% chorych [6]. W kolejnym badaniu EUROASPIRE III, przeprowadzonym w latach 2006–2007 w 22 krajach europejskich w grupie 8966 pacjentów, o 4% zmniejszyła się liczba osób palących tytoń, o tyle samo wzrosła liczba pacjentów otyłych, 56% ankietowanych cechowało się niewłaściwą kontrolą ciśnienia, zaś u 51% stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 4,5 mmol/l lub więcej. U 25% stwierdzono cukrzycę. Poprawił się stopień przestrzegania zaleceń odnośnie do farmakoterapii: podczas wywiadu odległego 91% pacjentów stosowało leki przeciwplatekowe, 80% —  $\beta$ -adrenolityki, 71% — inhibitory ACE lub antagonistów receptora AT<sub>1</sub> (sartany), a 78% — statyny.

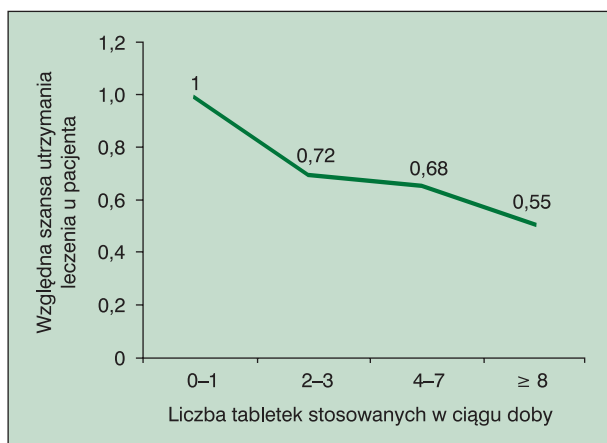
Porównując oba badania, można wysunąć wnioski, że zmiana stylu życia chorych jest procesem niezwykle trudnym; nie udaje się uzyskać zadawalającej kontroli czynników ryzyka, a farmakoterapia prewencyjna, choć zmierza w dobrym kierunku, wciąż jest niedostatecznie wdrażana u pacjentów z chorobą wieńcową w prewencji wtórnej incydentu wieńcowego [7].

Warto w tym kontekście przyjrzeć się polskim danym — porównaniu trzech edycji badania EUROASPIRE opublikowanemu przez ośrodek krakowski. Między latami 1996/1997 a 2005/2006 zwiększyło się zastosowanie wszyst-

kich grup leków: przeciwplatek — z 87% do 97% ( $p < 0,05$ ),  $\beta$ -adrenolityków — z 66% do 91% ( $p < 0,05$ ), inhibitorów ACE/sartanów — z 50% do 89% ( $p < 0,05$ ) oraz leków hipolipemizujących — z 27% do 96% ( $p < 0,05$ ), co wskazuje na niezwykle korzystne zmiany w okresie około 10 lat [8]. Nie wolno jednak zapominać o ilości leków, które są przepisywane chorym w ramach prewencji wtórnej. Tylko z powodu choroby wieńcowej to przeciętnie 3–5 leków (leki przeciwplatekowe, statyny, inhibitory ACE,  $\beta$ -adrenolityki, objawowe leki wieńcowe lub metaboliczne). W badaniu RECENT wykazano znakomitą wręcz częstość stosowania poszczególnych leków: na poziomie 75–85% ankietowanych. Jednak zdecydowanie gorzej wyglądała statystyka, gdy oceniano częstość jednoczesnego stosowania 3 czy 4 leków. Wówczas częstość stosowania wszystkich zaleconych leków zmniejszała się do około 59% [9].

### PRZESŁANKI ZA WPROWADZENIEM TABLETKI POLYPILL/POLYCAP W PREWENCJI WTÓRNEJ

W dyskusji nad stopniem wdrażania w życie akceptowanych i powszechnie uznanych wytycznych międzynarodowych towarzystw lekarskich wielokrotnie jest podnoszony problem słabej współpracy ze strony pacjenta. Szacuje się, że około 50% pacjentów zaprzestaje leczenia po roku, a dodatkowe 35% — po 2 latach od rozpoczęcia terapii. Wpływa na to wiele czynników; należy podkreślić fakt, że stopień stosowania się chorego do zaleceń lekarskich pogarsza się wraz ze wzrostem liczby tabletek przyjmowanych w ciągu dnia (ryc. 1) [10].



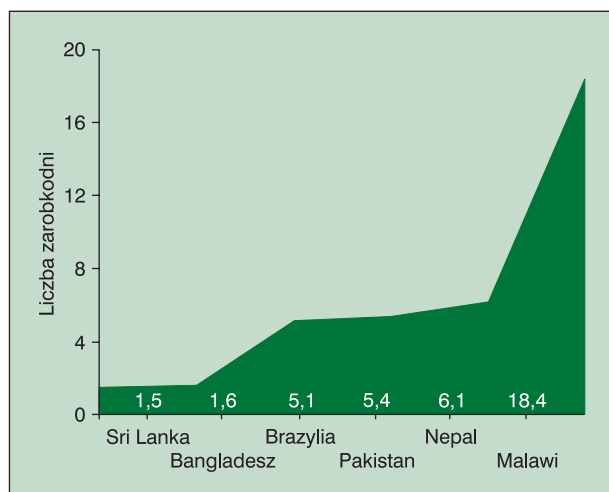
**Rycina 1.** Zależność między liczbą zaleconych tabletek a szansą na utrzymanie terapii hipotensyjnej i hipolipemizującej — przestrzeganie terapii pogarsza się wraz ze wzrostem liczby stosowanych tabletek (na podstawie [10])

Inną istotną barierę stanowią koszt oraz dostępność leków. Chociaż udowodniono, że leczenie oparte na ASA, 2 lekach hipotensyjnych (inhibitor ACE/ $\beta$ -adrenolityk) i statynie może zmniejszyć o połowę ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i uznano je za efektywne pod względem kosztów [11], nie oznacza to, że jest ono szeroko dostępne — zwłaszcza w krajach rozwijających się. Gaziano i wsp. [11] analizowali efektywność kosztową leczenia czteroskładnikowego we wtórnej prewencji choroby wieńcowej w kilku krajach rozwijających się. Wyliczony przez nich tak zwany inkrementalny współczynnik koszt-efektywność (ICER, *incremental cost-effectiveness ratio*) wynosił 306–388 USD w stosunku do liczby zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QUALY, *quality-adjusted life-year*) w porównaniu z brakiem leczenia. Warto przypomnieć, że Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) uznaje postępowanie terapeutyczne za efektywne kosztowo w prewencji wtórnej choroby wieńcowej, jeżeli wskaźnik ten jest niższy niż dochód narodowy brutto na głowę mieszkańca pomnożony przez 3.

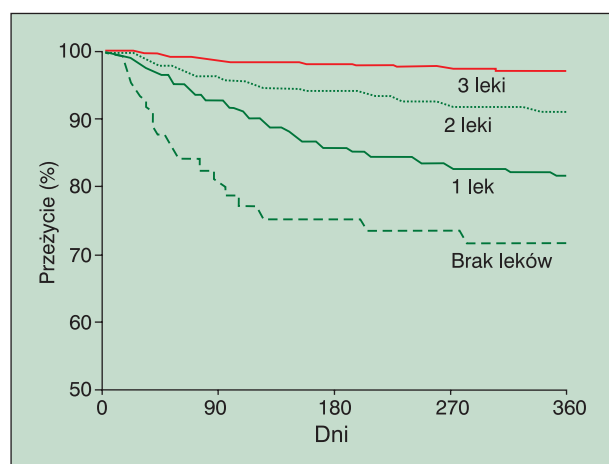
Z kolei dostępność leczenia WHO mierzy, biorąc pod uwagę dzienne wynagrodzenie pomnożone przez taką liczbę dni, aby zapewnić najgorzej opłacanemu pracownikowi państwowemu zakup standardowej terapii na miesiąc leczenia (4 leki generyczne: ASA w dawce 100 mg, atenolol 100 mg, inhibitor ACE, np. enalapril, w dawce 10 mg oraz statyna, np. simwastatyna, w dawce 20 mg) stosowanej w prewencji choroby wieńcowej. Liczba ta różni się wyraźnie między krajami o niskich i średnich dochodach, sięgając w niektórych z nich nawet 18 dni (ryc. 2) [5].

Prewencja pierwotna i wtórna choroby wieńcowej jest efektywna klinicznie i kosztowo [11], a jej zaprzestanie lub niesystematyczne i wybiórcze przyjmowanie leków uniemożliwia wdrażanie w życie zaleceń mających na celu skuteczną ochronę pacjentów przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Udowodniono, że rezygnacja z leczenia zwiększa ryzyko kolejnego incydentu i zgonu u pacjentów z chorobą wieńcową, włączając tych, którzy przebyli ostry zespół wieńcowy [12–13] (ryc. 3).

W efekcie rozważań nad poprawą sytuacji powstała koncepcja **tabletki polypill**. Według koncepcji Yusufa [14], zaproponowanej w 2002 roku, zastosowanie połączenia 4 leków: ASA,  $\beta$ -adrenolityku, statyny oraz inhibitora ACE w prewencji wtórnej powinno prowadzić do 75-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Tabletki *polypill* zaczęła również funkcjo-



**Rycina 2.** Dostępność leczenia oznaczająca liczbę dni, którą trzeba przepracować, aby uzyskać dochód mogący zapewnić najgorzej opłacanemu pracownikowi państwowemu miesięczny zakup standardowej terapii (4 leki generyczne) stosowanej w prewencji choroby wieńcowej, oceniana na podstawie jednostki zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, World Health Organization) (na podstawie [5])



**Rycina 3.** Roczne przeżycie w populacji pacjentów po ostrym zespole wieńcowym w zależności od liczby przyjmowanych leków (lek przeciwpłytkowy,  $\beta$ -adrenolityk, statyna) zaleconych pacjentowi przy wypisie; źródło [13])

nować jako pojęcie farmakologiczne pod nazwą „**polycap**” — uwzględniono fakt, że z uwagi na niezgodność farmaceutyczną nie zawsze będzie możliwe połączenie wszystkich postulowanych substancji w jedną masę tabletkową (*polypill*), chociaż można sobie wyobrazić połączenie praktycznie wszystkich ważnych obecnie leków w minikapsułkę, z zamkniętymi w niej granulkami związków składowych (*polycap*). Zatem nazwa „**polycap**” wydaje się wła-

ściwsza i coraz częściej zastępuje pojęcie „*polypill*” w piśmiennictwie.

Jak rozwinęła się koncepcja *polypill/polycap* po 2002 roku? W 2003 roku Wald i Law [15] przedstawili pomysł zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w prewencji pierwotnej w szerokiej populacji pacjentów powyżej 55. roku życia. W myśl tej koncepcji połowa dobowej dawki  $\beta$ -adrenolityku, diuretyku tiazydowego, inhibitora ACE wraz ze statyną, kwasem foliowym oraz ASA może obniżyć ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego o ponad 80%. Autorzy stwierdzili, że w konsekwencji 1 na 3 osoby zyska 11–12 lat życia wolnych od zawału serca i/lub udaru mózgu. Celem wprowadzenia tak rozumianej tabletki *polypill* byłby jednoczesny wpływ na 4 czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), podwyższone ciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy oraz podwyższoną reaktywność płytek krwi. Podstawą proponowanej korzyści była seria meta-analiz, które sugerują, że zastosowanie statyn obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL średnio o 1,8 mmol/l (70 mg/dl), zmniejszając ryzyko choroby wieńcowej o 60% i udaru mózgu do 17%. Ponadto leki hipotensyjne mogą znacząco obniżyć ciśnienie tętnicze, ograniczając ryzyko choroby wieńcowej o 46%, a udaru mózgu — o 63%. Wald i Law [15] zakładali ponadto, że zalecając połowę dobowej dawki, obniża się ryzyko rezygnacji z leczenia do poziomu 1–2% pierwotnie leczonych, a zakończone zgonem działania niepożądane wystąpią wtedy rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów [10].

### WYZWANIA, ARGUMENTY ZA I PRZECIW POLYPILL/POLYCAP

W piśmiennictwie nazwą *polypill/polycap* określa się trwałą kombinację dawek 3 lub więcej leków zawartych w jednej tabletku/kapsułce [16]. Tabletku/kapsułka *polypill/polycap* jest tylko wygodną formacją zawierającą kombinację leków z różnych grup w jednej strukturze, której produkcja wymaga sprostania takim wyzwaniom farmakologii, jak wybór właściwych składników, właściwych dawek, odpowiednia struktura tabletki/mikrokapsułki czy zmniejszenie możliwych interakcji między poszczególnymi lekami. Koncepcja *polypill/polycap* zastosowana w szerokim przekroju populacyjnym (znacznie szerszym liczebnie w prewencji pierwotnej i węższym u pacjentów w prewencji wtórnej) oferuje zmniejszenie kosztów, prostotę stosowania — co ma znaczenie zwłaszcza w starszej populacji cho-

**Tabela 1. Wyzwania i korzyści tabletki/kapsułki *polypill/polycap* (na podstawie [10])**

Wyzwania	Korzyści
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dobór odpowiednich składników we właściwych dawkach; niewłaściwa tolerancja jednego ze składników może powodować rezygnację z przyjmowania <i>polypill/polycap</i></li> <li>• Potrzeba stworzenia kilku formułacji tabletki (leczenie początkowe, leczenie podtrzymujące) w celu zbalansowania korzyści w stosunku do możliwych działań niepożądanych</li> <li>• Potrzeba stworzenia różnych <i>polypill/polycap</i> zawierających różne składniki w celu zabezpieczenia pacjentów o różnym profilu ryzyka</li> <li>• Potrzeba przeprowadzenia badań, by wykazać jednakowy profil farmakokinetyczny poszczególnych składników podawanych w 1 tabletkie w porównaniu z indywidualnym sposobem dawkowania</li> <li>• Wymagania agencji rejestracyjnych (jeśli zastępcze punkty końcowe nie okażą się wystarczające, konieczność udowodnienia redukcji śmiertelności i chorobowości może się okazać przeszkodą nie do pokonania)</li> <li>• Uzyskanie akceptacji ze strony lekarza i pacjenta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostępność dla szerokiej populacji pacjentów ze względu na stosunkowo niski koszt</li> <li>• Zwiększenie odsetka lekarzy wdrażających postępowanie farmakologiczne zgodne z wytycznymi uznanych towarzystw kardiologicznych</li> <li>• Ułatwienie dla lekarzy przepisujących recepty</li> <li>• Prostota stosowania ułatwiająca pacjentom stosowanie się do zaleceń lekarskich; ułatwienie dla starszych pacjentów — łatwiejsze zrozumienie zaleceń lekarskich</li> <li>• Wdrożenie postępowania skupionego na globalnym ryzyku, a nie na poszczególnych czynnikach ryzyka stosunkowo niskim kosztem</li> </ul>

rych — oraz ułatwienie lekarzom ordynującym leki. Wobec argumentów przeciwko tej koncepcji kilka ważnych argumentów „pro” przemawia za kontynuacją prac nad stworzeniem właściwie skomponowanej, skutecznej i bezpiecznej tabletki/kapsułki *polypill/polycap* (tab. 1) [10].

### SELEKCJA LEKÓW DO POLYPILL/POLYCAP

W prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych wybór zwykle pada na leki, dla których wykazano skuteczność w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego (ASA, statyny, inhibitory ACE,  $\beta$ -adrenolityki) [17].

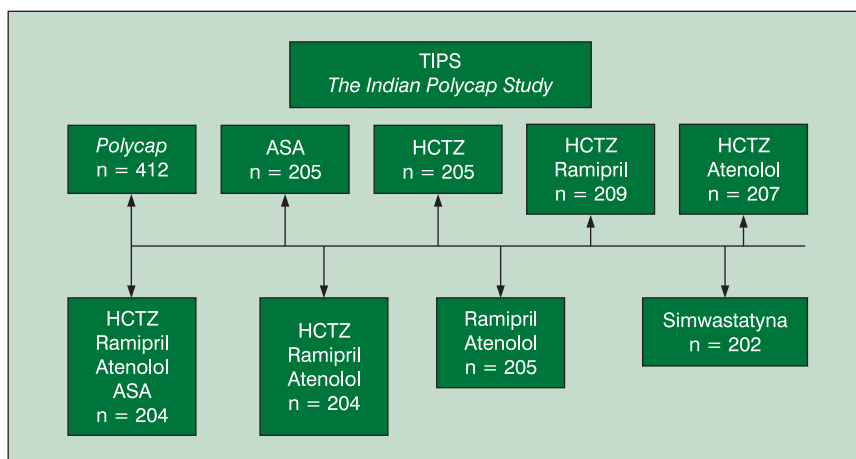
W opublikowanej w 2002 roku pracy [18–19] autorzy z grupy *the Antithrombotic Trialists' Collaboration* dowiedli, że wśród pacjentów po zawale serca na 1000 osób leczonych ASA można uniknąć 18 niezakończonych zgonem ponownych zawałów serca, 5 udarów mózgu oraz 14 zgonów z przyczyn naczyniowych. W nowej opublikowanej w 2009 roku analizie dotyczącej tej grupy potwierdzono korzystny wpływ ASA w prewencji wtórnej. Wykazano większą redukcję poważnych incydentów naczyniowych (6,7% v. 8,2%/rok;  $p < 0,0001$ ), nieznamienne wzrost liczby udarów krwotocznych, ale znamienne obniżenie ryzyka wszystkich udarów mózgu (2,08% v. 2,54%/rok;  $p = 0,002$ ) i ryzyka incydentów wieńcowych (4,3% v. 5,3%/rok;  $p < 0,0001$ ) [18–19].

Grupa badaczy *the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* [20] dokonała analizy skuteczności i bezpieczeństwa

14 randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem statyn, do których włączono dane 90 056 pacjentów. Podczas 5 lat obserwacji wykazano, że zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1 mmol/l obniża częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych średnio o 20%, niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu [20]. Podobnie w odniesieniu do inhibitorów ACE — zarówno w badaniach nad pojedynczym lekiem, jak i w metaanalizach dotyczących badań, w których stosowano inhibitor ACE w skojarzeniu z innymi lekami — wykazano zmniejszenie ryzyka zawału serca o 20%, udaru mózgu o 23% i śmiertelności ogólnej o 14% u pacjentów z rozpoznaną chorobą naczyniową stosujących lek z tej grupy w stosunku do osób nieprzyjmujących inhibitora ACE [21].

W badaniach potwierdzono również istotną rolę  $\beta$ -adrenolityków w prewencji wtórnej po zawale serca. Zmniejszają one śmiertelność całkowitą o około 20% i ryzyko nagłego zgonu sercowego o około 34% [22].

Zestawienie 4 grup leków przedstawionych wyżej nie oznacza, że jednoznacznie określono ten zestaw mianem „idealnej formułacji *polypill/polycap*”. Wciąż, a zwłaszcza po publikacji wyników badania *Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial* (TIPS), pojawia się wiele pytań, na które trzeba znaleźć odpowiedź, aby przedstawić możliwe najbardziej zbliżoną do ideału postać tabletki wieloskładnikowej.



**Rycina 4.** Sposób randomizacji chorych do poszczególnych grup porównywanych w badaniu TIPS (skuteczność leczenia porównywano ze skutecznością *polypill*/*polycap*); ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; HCTZ (*hydrochlorothiazide*) — hydrochlorotiazyd (zmodyfikowano wg [23])

Jak wiadomo, badanie TIPS przeprowadzono w 50 ośrodkach w Indiach z udziałem 2053 pacjentów w wieku 45–80 lat poddanych prewencji pierwotnej (bez choroby układu sercowo-naczyniowego, ale obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka). Pacjentów włączono do grupy otrzymującej *polycap*, którego budowa i skład wiązały się z niskimi kosztami (hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg, atenolol 50 mg, ramipril 5 mg, simwastatyna 20 mg, ASA 100 mg; łącznie 412 osób przyjmowało taką kapsułkę o wadze niespełna 200 mg raz/d.) lub do jednej z 8 następujących grup po około 200 osób, w których przyjmowali:

- tylko ASA;
- tylko simwastatynę;
- tylko hydrochlorotiazyd;
- hydrochlorotiazyd z atenolołem;
- hydrochlorotiazyd z ramiprilem;
- ramipril z atenolołem;
- kombinację 3 leków hipotensyjnych;
- kombinację 3 leków hipotensyjnych z ASA.

Niezwykle interesujące, lecz dość kontrowersyjne, były kryteria włączenia do tego badania. Przeprowadzając je w podwójnie zaślepiony sposób w 50 ośrodkach w Indiach, Yusuf i wsp. [23] włączyli do niego łącznie 2053 uczestników, w wieku 45–80 lat, bez rozpoznania choroby układu sercowo-naczyniowego, ale takich, którzy spełniali przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:

- rozpoznana cukrzyca typu 2;
- rozpoznane nadciśnienie tętnicze (z wynikiem pomiaru < 160/100 mm Hg);

- palenie tytoniu obecnie lub w ciągu ostatnich 5 lat;
- wartość wskaźnika talia/biodra ponad 0,85 u kobiet i ponad 0,9 u mężczyzn;
- stężenie cholesterolu frakcji LDL ponad 3,1 mmol/l lub stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) poniżej 1,04 mmol/l.

Zakwalifikowanych na tej podstawie uczestników badania poddano randomizacji do 9 grup, co przedstawia rycina 4.

Stosując skonstruowany do potrzeb badania TIPS pięcioskładnikowy *polycap* przez 12 tygodni, uzyskano obniżenie ciśnienia tętniczego średnio o 7,4 mm Hg w zakresie ciśnienia skurczowego oraz średnio o 5,6 mm Hg w zakresie ciśnienia rozkurczowego, co stanowiło wartość porównywalną z uzyskaną za pomocą 3 leków hipotensyjnych stosowanych z ASA lub bez niego. Zmniejszenie stężenia cholesterolu uzyskane za pomocą *polycap* wyniosło 0,7 mmol/l (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,62–0,78) i było nieco mniejsze niż uzyskane podczas leczenia samą simwastatyną (0,83 mmol/l; 0,72–0,93;  $p = 0,040$ ), ale w obu przypadkach większe niż w grupach pacjentów nieleczonych simwastatyną ( $p < 0,0001$ ). Zwolnienie częstości rytmu serca w grupie przyjmującej *polycap* i atenolol było znacząco większe niż w pozostałych grupach. Uzyskano porównywalne zmniejszenie stężenia 11-dehydrotromboksanu B2 (świadectwo zahamowania metabolizmu tromboksanu, a więc pośrednio potwierdzenie skuteczności leczenia przeciwplatekowego) w moczu w grupie leczonej *polycap*, 3 lekami hipotensyjnymi z ASA oraz samym ASA. Ponadto

w grupie osób przyjmujących *polycap* tolerancja i bezpieczeństwo leczenia były porównywalne z tolerancją i bezpieczeństwem w grupach badanych przyjmujących leki w monoterapii, co świadczy o braku niekorzystnych interakcji lekowych między składnikami stosowanego preparatu. Opracowany *polycap* nie wykazał przewagi w stosunku do jego składników podawanych oddzielnie w zakresie wpływu na ciśnienie tętnicze i częstość rytmu serca. Okazał się nieznacznie mniej skuteczny w zakresie wpływu na stężenie cholesterolu frakcji LDL niż simwastatyna w monoterapii.

Wyniki badania TIPS wskazały zatem, że założenie, zgodnie z którym efekt uzyskany za pomocą *polypill/polycap* jest taki sam, jak skumulowany efekt jej pojedynczych składników, nie jest do końca prawdziwe, aczkolwiek zbliżone do takiego efektu. Nie zaprzecza to potencjałowi *polycap* w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, ale nasuwa wniosek, że każda kombinacja tabletki wieloskładnikowej powinna być poddana testom w celu oceny parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych przed zastosowaniem w dużych badaniach klinicznych. Skoro simwastatyna w dawce 20 mg w monoterapii okazała się bardziej skuteczna w obniżaniu stężenia lipidów niż simwastatyna w tabletkce *polycap*, należy wyjaśnić, dlaczego. Czy simwastatyna w dawce 20 mg jest wystarczająco skuteczna u pacjentów obciążonych różnym ryzykiem, czy należy wprowadzić kilka różnych dawek simwastatyny, czy raczej atorwastatyna lub rosuwastatyna powinny wejść w skład *polycap*? Te i podobne rozważania dotyczą oczywiście wszystkich innych grup leków. Wreszcie, należałoby ustalić, czy każda kombinacja *polycap* powinna zawierać przedstawiciela każdej grupy leków. Nie wyjaśniona i często podnoszona przez ekspertów jest kwestia bezpieczeństwa przerywania terapii pigułką *polypill/polycap*. Jeżeli pacjent odstawi *polypill/polycap* z powodu działań niepożądanych, na przykład ASA, wówczas zostanie pozbawiony ochronnego działania innych leków [17, 23].

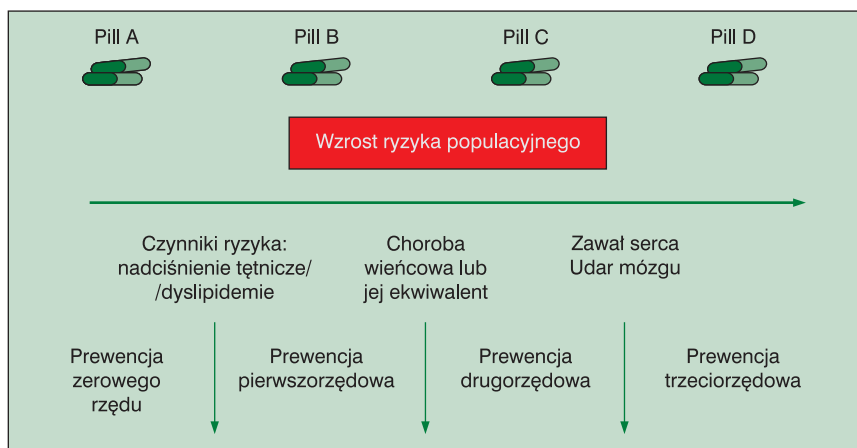
### KWESTIE NOMENKLATUROWE

Zarówno brak wyraźniej definicji *polypill/polycap* w chorobach układu sercowo-naczyniowego, jak i kłopoty ze zdefiniowaniem grupy docelowej dla takiego leku, powinny już teraz stać się przyczynkiem do podjęcia prób klasyfikacji tych nowych produktów farmaceutycznych.

Autorzy niniejszej pracy przedstawili poniżej propozycję klasyfikacji, nadając poszczególnym typom *polypill/*

*polycap* nazwę literową w zależności od rodzaju prewencji, w której może być stosowana. W propozycji tej wyróżniono:

- **pill A** — byłaby stosowana w **prewencji zerowego rzędu (tzw. prewencji czynników ryzyka)**; obecnie wiadomo, że niektórym czynnikom ryzyka można zapobiegać farmakologicznie. Wyniki przeprowadzonych badań pilotażowych nad inhibitorami ACE i sartanami (PHARAO, TROPHY) sugerowały, że wczesne podawanie tych leków osobom z ciśnieniem tętniczym wysokim prawidłowym (stan przednadciśnieniowy) może zmniejszyć ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego w przyszłości. Z kolei wyniki badania JUPITER upoważniają do stosowania statyny nawet u osób z prawidłowym lipidogramem, ale z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego. Można sobie zatem wyobrazić powstanie leku złożonego ze statyny i inhibitora ACE lub sartanu, a być może również — w ramach prewencji zerowego rzędu u osób w podeszłym wieku i/lub z obciążającym wywiadem rodzinnym — tabletki trzyskładnikowej: statyna/inhibitor ACE/ASA. To właśnie taki lek zyskałby nazwę **pill A** — typu podstawowego. Wprawdzie obecnie brakuje szerszej udokumentowanych danych upoważniających do objęcia powszechnym leczeniem takiej populacji, ale autorzy tego artykułu są przekonani, że dane takie się pojawiają;
- **pill B** — byłaby przeznaczona do **prewencji pierwszorzędowej** — dla osób obciążonych czynnikami ryzyka (dyslipidemia, nadciśnieniem tętniczym, nietolerancją węglowodanów, paleniem tytoniu), ale bez zdiagnozowanej choroby układu sercowo-naczyniowego. Dla takich pacjentów wydawałoby się zasadne wzbogacenie tabletki typu **pill A** (ASA, inhibitor ACE, statyna) o drugi lek hipotensyjny. Wydaje się, na podstawie kilku badań z ostatnich lat, że idealnym partnerem dla leku z grupy hamującej układ renina–angiotensyna–aldosteron (inhibitor ACE/sartan) byłby w tym miejscu antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, na przykład amlodipina;
- **pill C** — byłaby odpowiednia w **prewencji drugorzędowej**; ten rodzaj prewencji stosuje się u pacjentów z już rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych lub jej ekwiwalentem (np. rozpoznaną cukrzycą), ale u tych, którzy nie przebyli incydentu sercowo-naczyniowego. Chorzy tacy wymagają również podawania  $\beta$ -adrenolityku, dlatego klasyczna **pill C** składałaby się minimum z: ASA, statyny, inhibi-



**Rycina 5.** Propozycja klasyfikacji *polypill/polycap* na 4 rodzaje, zwane roboczo: **pill A, pill B, pill C, pill D**, i przyporządkowane im odpowiednio 4 rodzaje prewencji: prewencja zerowego rzędu, prewencja pierwszorzędowa, prewencja drugorzędowa, prewencja trzeciorzędowa (propozycja autorska; objaśnienia w tekście)

tora ACE i  $\beta$ -adrenolityku. Po taką tabletkę sięgałby rutynowo lekarz w przypadku rozpoznania choroby niedokrwiennej serca;

- **pill D** — byłaby zarezerwowana dla **prewencji trzeciorzędowej**, a więc pacjentów, którzy przebyli już udokumentowany zawał serca lub udar mózgu. W przypadku potrzebnej w praktyce kardiologicznej tabletki pozawalowej można by sobie wyobrazić skład takiej hipotetycznej **pill D** jako, na przykład: 75 mg ASA, 75 mg kłopidogrelu, 10 mg ramiprilu, 40 mg atorwastatyny i 50 mg metoprololu. Ideałem byłoby zastosowanie w niej pełnych dawek nowoczesnych  $\beta$ -adrenolityków (karwedilolu, nebiwololu), a nie atenololu, jak w preparacie indyjskim. Warto byłoby również sięgnąć po nowsze, silniejsze statyny (atorwastatynę, rosuwastatynę) (ryc. 5).

### KWESTIE REJESTRACYJNE

Zgodnie z ogólnymi wymogami agencji regulatorowych produkty wieloskładnikowe nie mogą zmienić praktyki lekarskiej tylko dlatego, że są wygodniejsze w stosowaniu — muszą się również wykazać korzyścią zdrowotną w określonej populacji pacjentów.

Spełnienie wymagań agencji regulatorowych wobec *polypill/polycap* może się okazać kosztowne i długotrwałe w sytuacji, gdy będą one wymagać określenia szczegółowych wskazań dla każdego produktu oraz określenia indywidualnie skuteczności i bezpieczeństwa każdego z nich. Można przyjąć scenariusz, że w pewnych sytuacjach badania profilu farmakokinetycznego oraz badania z za-

stępczymi punktami końcowymi (wpływ na ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu) okażą się wystarczające. Może to mieć miejsce, kiedy wskazania i przeciwwskazania dla różnych *polypill/polycap* zostaną uściślone niezwykle dokładnie, a w praktyce lekarz nie będzie miał wątpliwości, że pacjent dobrze toleruje zaproponowaną kombinację leków (wcześniej przyjmował każdy ze składników osobno w takich samych dawkach i czasie). Długofalowe badania kliniczne były wymagane w przypadku braku dowodów klinicznych na skuteczność poszczególnych składników *polypill/polycap*, gdy proponowane dawkowanie jest inne od tego, dla którego wykazano skuteczność lub gdy w badaniach z zastępczymi punktami końcowymi nie wykazano właściwej kontroli czynników ryzyka.

Inny scenariusz można prawdopodobnie założyć, jeśli producent *polypill/polycap* będzie się ubiegał o rejestrację wskazania niewynikającego z prostej substytucji wskazań poszczególnych składników tabletki złożonej. Wówczas droga do rejestracji będzie znacznie dłuższa i bardziej skomplikowana, a agencje będą wymagały wielu długofalowych badań klinicznych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo leku [24].

Kolejny, ostatni scenariusz wejścia określonych *polypill/polycap* na rynki farmaceutyczne mógłby się wiązać z pewnym „pójściem na skróty”. Przy zbyt restrykcyjnych, zdaniem producentów *polypill/polycap*, wymaganiach rejestracyjnych w Europie i Stanach Zjednoczonych można sobie wyobrazić rejestrację tych leków (co już *de facto* ma miejsce) najpierw w krajach o mniej restrykcyjnych procedurach, zapewniających równie duży, a nawet większy



**Tabela 2. Skład tabletki *polypill* zaproponowanej przez Dr Reddy's Laboratories Ltd. w prewencji wtórnej; zwraca uwagę wprowadzenie na rynek 3 rodzajów tej tabletki: małodawkowej (*polypill* o wadze 115 mg), średniadawkowej (*polypill* o wadze 155 mg) i dużodawkowej (*polypill* o wadze 175 mg) (na podstawie [27])**

Wersja tabletki	Dawka kwasu acetylosalicylowego	Dawka lisinoprilu	Dawka simwastatyny	Dawka atenolu
Mała dawka	75 mg	5 mg	10 mg	25 mg
Średnia dawka	75 mg	10 mg	20 mg	50 mg
Duża dawka	75 mg	10 mg	40 mg	50 mg

rynek powszechnych odbiorców takich leków. Rynek tym mogą być na przykład Indie i Chiny. Nieprzypadkowo wspomniane badanie TIPS przeprowadzono właśnie w Indiach — kraju, w którym przemysł leków generycznych jest niezwykle rozwinięty.

### PRZYKŁADY ZAREJESTROWANYCH TABLETEK KILKUSKŁADNIKOWYCH

Na rynku jest obecnie dostępnych sporo produktów zawierających 2 lub 3 leki z różnych grup w jednej tabletkie przeznaczonych do farmakoterapii wybranych schorzeń, na przykład zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*), gruźlicy, nadciśnienia tętniczego, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc czy zespołów bólowych różnego typu.

W ostatnich 2 dekadach zarejestrowano wiele połączeń 2, a nawet 3 leków do terapii nadciśnienia tętniczego [25]. Producentem tabletki przedstawionej wcześniej w badaniu TIPS, nazwanej *polycap* (Quintapill®), jest firma o kapitale indyjskim (Cadila Pharmaceuticals India Ltd., Indie) [26]. Inna firma farmaceutyczna z siedzibą w Indiach (Dr Reddy's Laboratories Ltd.) wprowadziła podobną czteroskładnikową tabletkę złożoną, zawierającą ASA, atenolol, lisinopril oraz simwastatynę. Koszt miesięcznej terapii tym lekiem w Indiach szacuje się na mniej niż 2 dolary [27] (tab. 2).

Nieco odmienny skład tabletki *polypill* zaproponowała grupa badaczy z ośrodka *Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares* (CNIC) — publicznego instytutu zlokalizowanego w Madrycie, którego misją jest prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego. Oprócz działalności edukacyjnej opartej na promocji zdrowego stylu życia, pacjentom, którzy przeżyli zawał serca, zaleca się farmakoterapię opartą na ASA w dawce 100 mg, simwastatynie w dawce 40 mg oraz ramiprilu w dawce 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg. Do tej postaci tabletki wieloskładnikowej nie włączono  $\beta$ -adrenolityku. Według badaczy dołączenie  $\beta$ -ad-

renolityku komplikuje znacznie proces technologiczny produkcji *polypill*, a dodatkowo zawęży grupę pacjentów, którzy mogą skorzystać na terapii i zwiększa trudność ustalenia właściwej dawki [5].

Przykład innej tabletki *polypill*, której producentem jest firma Pfizer Inc., opartej na 2 składnikach — amlodipinie i atorwastatynie, ukazuje, jak wiele postaci tabletek trzeba stworzyć, aby ułatwić lekarzowi dopasowanie dawki do konkretnego pacjenta. Zarejestrowana przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) kombinacja dawek amlodipiny i atorwastatyny w tabletkie o nazwie handlowej Cadet® jest następująca: 2,5 mg/10 mg, 2,5 mg/20 mg, 2,5 mg/40 mg, 5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg, 5 mg/80 mg oraz 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg, co stanowi w sumie 10 możliwości [28].

### PODSUMOWANIE

Farmakoterapia prewencyjna wciąż jest wdrażana w niedostatecznym stopniu u pacjentów z chorobą wieńcową w prewencji wtórnej incydentu wieńcowego. Dodatkowo odstawienie lub niesystematyczne i wybiórcze przyjmowanie leków przez pacjentów uniemożliwia wdrażanie w życie zaleceń mających na celu skuteczną ochronę chorych przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Jedną z przyczyn złej współpracy jest mnogość zalecanych leków. Stopień stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich pogarsza się wraz ze wzrostem liczby tabletek przyjmowanych w ciągu dnia. W efekcie rozważań nad poprawą istniejącej sytuacji powstała koncepcja *polypill*/*polycap*.

Trwa dyskusja nad konstrukcją idealnej *polypill*/*polycap* — zarówno w aspekcie wymogów farmakokinetycznych, rejestracyjnych, jak i klinicznych. Kolejną przesłanką do tej dyskusji są opublikowane na łamach czasopisma *Lancet* w 2009 roku przez Yusufa i wsp. [23] wyniki badania TIPS. Dominuje przekonanie, że tabletki wieloskładnikowa może ułatwić kontrolę czynników ryzyka na poziomie

populacyjnym, zachęcając lekarzy do postępowania skierowanego nie na poszczególne czynniki ryzyka, ale na ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe.

Najwyższa pora na uporządkowanie nazewnictwa i klasyfikację poszczególnych *polypill/polycap*, co zaproponowano między innymi w niniejszym artykule.

## PIŚMIENICTWO

- World Health Statistics 2009. Table 2. Cause-specific mortality and morbidity. <http://www.who.int/whosis/whostat/2009/en/index.html>
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. i wsp. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
- O'Riordan M. INTERHEART: nine modifiable risk factors predict 90% of acute MI. <http://www.theheart.org/article/155691.do>
- Wilson P.W.F., Kannel W.B., Silbershatz H. i wsp. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1104–1109.
- Sanz G., Fuster W. Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009; 6: 101–110.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 554–572.
- Kotseva K., Wood D., De Backer G. i wsp. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009; 16: 121–137.
- Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Pajak A. i wsp. Secondary prevention of coronary artery disease in hospital practice over the decade 1996–2006. Results of the Cracovian Program for Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease and Polish parts of the EUROASPIRE II and EUROASPIRE III surveys. *Kardiol. Pol.* 2009; 67 (8A): 970–977.
- Banasiak W. Prewencja wtórna choroby niedokrwiennej serca — standardy a rzeczywistość. *Kardiol. Pol.* 2009; 67: 1360–1361.
- Sleight P., Pouleur H., Zannad F. Benefits, challenges and registerability of the polypill. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1651–1656.
- Gaziano T.A., Opie L.H., Weinstein M.C. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006; 368: 679–86.
- Mukherjee D., Fang J., Chetcuti S. i wsp. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 745–749.
- Danchin N., Cambou J.P., Hanania G. i wsp. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. *Am. Heart J.* 2005; 150: 1147–1153.
- Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2–3.
- Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br. Med. J.* 2003; 326: 1419–1428.
- Kumar V., Prasad B., Singh S. Pharmaceutical issues in the development of a polypill for the treatment of cardiovascular diseases. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2008; 5: 63–71.
- Lonn E., Yusuf S. Polypill: the evidence and the promise. *Curr. Opin. Lipidol.* 2009; 20: 453–459.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 24: 71–86.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L., Collins R. i wsp. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analyses of individual data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
- Dagenais G.R., Pogue J., Fox K. i wsp. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581–588.
- Yusuf S., Peto R., Lewis J. i wsp. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1985; 27: 335–371.
- 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.
- Guglietta A., Guerrero M. Issues to consider in the pharmaceutical development of a cardiovascular polypill. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009; 6: 112–119.
- Gaciong Z. Gotowe połączenia leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 216–223.
- Xavier D., Pais P., Sigamani A. i wsp. The need to test the theories behind the Polypill: rationale behind the Indian Polycap Study. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009; 6: 96–97.
- Nainggolan L. Online 18.01.2007. Clinical trials of polypills begin. [<http://www.theheart.org/article/765781.do>]
- Cadet description. [[http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory](http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory)]