

Preparat złożony zawierający rosuwastatynę i amlodipinę — korzyści kliniczne i przydatność w różnych grupach pacjentów

A combination formulation containing rosuvastatin and amlodipine — clinical benefits and suitability of different groups of patients

Filip M. Szymański¹, Krzysztof J. Filipiak^{1, 2}

¹ I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

^{1, 2} Katedra Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej stanowią dwa najczęściej występujące w populacji ogólnej czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Ich występowanie łącznie sprawia, że chorzy są dotknięci nie tylko podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale także obciążeni większymi trudnościami i kosztami związanymi z leczeniem. Odpowiedzią na te problemy oraz rozwiązaniem, które może poprawić stosowanie się do zaleceń lekarskich, są preparaty złożone, w tym zawierające w jednej tabletku statynę i lek hipolipemizujący, na przykład rosuwastatynę i amlodipinę — dwa skuteczne i wszechstronnie przebadane leki.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (1), 15–22

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, amlodipina, rosuwastatyna

ABSTRACT

Hypertension and dyslipidemia are the two cardiovascular risk factors most common in the general population. Their co-prevalence makes affected patients not only at an increased cardiovascular risk, but also saddled with more difficulties and costs associated with treatment. The answer to these problems and the solution that has the potential to improve adherence to medical recommendations are fixed-dose combinations, including those containing statin and lipoprotein-lowering drug in one tablet for example rosuvastatin and amlodipine — two effective and comprehensively tested drugs.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (1), 15–22

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, amlodipine, rosuvastatin

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. 22 599 19 58, faks 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

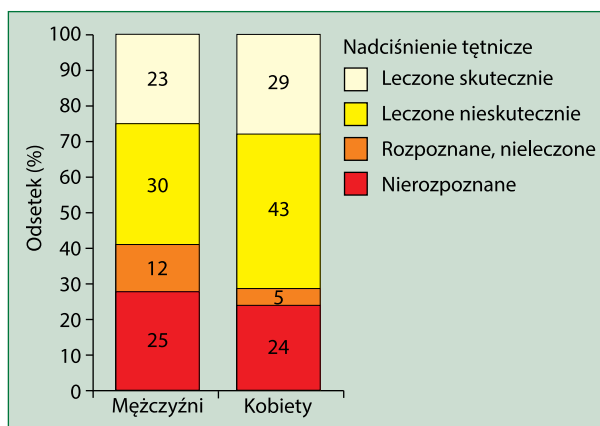
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE I DYSLIPIDEMIA — GROŻNA KOINCYDENCJA

Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej to dwa najczęściej występujące w populacji ogólnej czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Najbardziej reprezentatywnym badaniem epidemiolo-

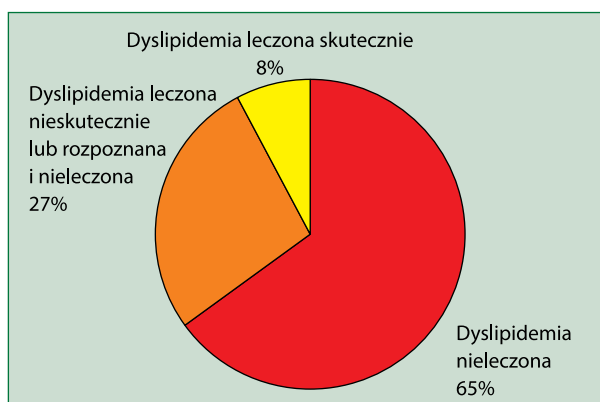
gicznym dotyczącym tego zagadnienia było przeprowadzone w populacji dorosłych Polaków badanie NATPOL 2011. Dotyczyło ono osób w wieku 18–79 lat stanowiących grupę pochodzącą z różnych regionów Polski i różnych środowisk socjoekonomicznych [1]. W grupie tej oceniano częstość występowania klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, palenie tytoniu, cukrzyca i otyłość. Analiza zebranych danych dowiodła, że dyslipidemia jest problemem dotyczącym niemal 2/3 Polaków, a nadciśnienie tętnicze to problem aż 32% dorosłych osób. W badaniu nie wykazano, u ilu osób oba zaburzenia współwystępują, niemniej jednak dane dotyczące tej koincydencji można znaleźć w innych opracowania. Wśród mieszkańców Ameryki Północnej i na północy kontynentu europejskiego **odsetek pacjentów, u których równocześnie występują oba schorzenia, oszacowano jako bardzo wysoki, bo wynoszący aż ponad 50% pacjentów z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem tętniczym** [2]. Dane służące do podania tej estymacji pochodziły z badania przeprowadzonego w 26 krajach na całym świecie i obejmującego 17 092 pacjentów.

Najistotniejszymi zagadnieniami dotyczącym współwystępowania obu schorzeń są z jednej strony osiągnięcie docelowych wartości parametrów kontroli w przebiegu obu chorób, z drugiej strony zaś addytywny wpływ obu czynników na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych oraz ryzyko zgonu. Dzięki kontrolowaniu obu czynników ryzyka pacjenci są bardziej chronieni przed występowaniem powikłań sercowo naczyniowych — prawidłowa kontrola lipemii i wartości ciśnienia tętniczego pozwala obniżyć ryzyko takich schorzeń, jak zawał serca, udar mózgu, tętniaki aorty czy inne. Jednoczesna kontrola nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii jest niezbędna dla poprawy rokowania pacjenta. Niestety, w wielu przypadkach pacjenci nie są prawidłowo diagnozowani lub nie stosują się do leczenia i nie osiągają docelowych wartości zarówno ciśnienia tętniczego, jak i cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*).

Żaden ze wspomnianych obu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego nie jest obecnie dostatecznie dobrze leczony. Z badania NATPOL 2011 wiadomo, że skuteczna kontrola nadciśnienia tętniczego jest osiągana zaledwie u mniej niż 1/3 osób dotkniętych chorobą (ryc. 1) [1]. Natomiast w tekście II Deklaracji Sopockiej — aktualnego dokumentu dotyczącego zasad leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej w Polsce — zawarto dane dotyczące parametrów kontroli stężeń cholesterolu (ryc. 2) [3].



Rycina 1. Osiągnięcie docelowych wartości kontroli ciśnienia tętniczego według danych z badania NATPOL 2011 (na podstawie [1])



Rycina 2. Leczenie dyslipidemii w Polsce — na podstawie osiągnięcia docelowych stężeń parametrów lipidowych (na podstawie [3])

Wykazano, że jedynie 1/3 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią kontynuuje stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych i leków obniżających stężenie cholesterolu w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii. W związku z tym poprawa stosowania się do zaleceń (ang. *adherence*) farmakoterapii powinna być jednym z celów leczenia [4]. W populacji ogólnej również w stosunku do innych leków notuje się niski odsetek pacjentów skutecznie przestrzegających zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego. Około 50% wszystkich pacjentów w krajach uprzemysłowionych nie przestrzega zasad leczenia przewlekłego, 70% wykupionych leków chorzy nie przyjmują, a osoby chorujące na takie schorzenia, jak nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia, w praktyce przyjmują jedynie co drugą tabletkę z wszystkich przepisanych leków [5, 6]. Poprawa tego stanu rzeczy powinna być jednym z celów terapeutycznych. Jest to szczególnie ważne ze względu na fakt, że — jak zauważono w jednym z fińskich ogólnokrajowych

rejestrów — nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego istotnie zwiększa krótko- i długoterminowe ryzyko udaru mózgu, a więc wpływa niekorzystnie na rokowanie pacjentów. Jednocześnie poprawa przestrzegania zaleceń, w tym przypadku dotyczących leczenia statynami, o około 50% przelożyłaby się na zapobieżenie 2-krotnie większej liczbie zgonów w stosunku do sytuacji, w której zliberalizowano by wskazania, z powodu których pacjenci rozpoczynają leczenie statyną. Oznacza to, że lepiej adekwatnie, długoterminowo i skutecznie leczyć pacjentów, u których już występują wskazania do statynoterapii, niż te wskazania rozszerzać na kolejne grupy chorych. Jedną z metod poprawy leczenia jest zmniejszenie liczby przyjmowanych przez chorych tabletek. Pacjenci z kilkoma chorobami przewlekłymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia, często są zmuszeni do jednoczesnego przyjmowania wielu preparatów. Niezależnie od rodzaju leczonego schorzenia uproszczenie schematu lekowego, a więc między innymi redukcja liczby tabletek, łączy się z poprawą parametrów określanych jako *compliance* i *adherence*, czyli — ogólnie rzecz biorąc — krótko- i długoterminowe stosowanie się do zaleceń lekarskich [7]. Odpowiedź na ten problem kliniczny stanowią obecnie preparaty złożone. Do niedawna główną grupą leków stosowanych w postaci preparatów złożonych były łączone preparaty hipotensyjne. Dziś do dyspozycji mamy także między innymi gotowe połączenia dwulekowe zawierające preparat hipotensyjny i hipolipemizujący. **Właśnie statyna i lek przeciwnadciśnieniowy w postaci preparatu złożonego to, być może, odpowiedź na problem skutecznego leczenia dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego.**

PREPARATY ZŁOŻONE W WYTYCZNYCH TOWARZYSTW NAUKOWYCH

W odniesieniu do terapii nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej w Polsce obowiązują dwa rodzaje dokumentów — z jednej strony zalecenia *European Society of Cardiology* (ESC), a z drugiej strony dokumenty sygnowane przez polskich ekspertów. W wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego podkreślono, że stosowanie statyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest wskazane u osób, u których współistnieje jeden z następujących czynników:

- cukrzyca typu 2;
- rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego;

- 10-letnie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego wyższe lub równe 5% (wg skali oceny ryzyka SCORE) [8].

W tym samym dokumencie zwrócono również uwagę na konieczność oceny i identyfikacji przyczyn nieprzestrzegania zaleceń lekarskich oraz indywidualne dobieranie rodzaju leczenia w celu poprawy opieki nad pacjentami, w tym właśnie poprzez zmniejszanie liczby przyjmowanych przez pacjentów tabletek.

Temat zasadności stosowania statyn u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym poruszono także w najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [9]. W dokumencie zacytowano zalecenia europejskie, rozszerzając je dodatkowo o tabelę zawierającą praktyczny przewodnik dobierania wartości docelowej stężenia cholesterolu frakcji LDL — a więc celu terapeutycznego leczenia statyną — zależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego u chorego na cukrzycę (tab. 1). Mimo że dokument ten nie zawiera opinii na temat zastosowania preparatu złożonego ze statyny i leku hipotensyjnego, to znajduje się w nim następujące zdanie: „Zdecydowanie lepszą współpracę w zakresie terapii (...) można uzyskać, upraszczając schemat terapii (preferowanie preparatów złożonych)” [9].

JAKIE SUBSTANCJE POWINIEN ZAWIERAĆ PREPARAT ZŁOŻONY?

Najczęściej stosowanymi lekami hipolipemizującymi są oczywiście statyny i to spośród nich należy wybierać substancje nie tylko silne, ale także wykazujące dobry profil bezpieczeństwa, na przykład takie jak rosuvastatyna.

W stosunku do leków hipotensyjnych w aktualnych wytycznych PTNT wskazano, że w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego można sięgać po jedną z pięciu głównych grup leków hipotensyjnych, na przykład antagonistów wapnia, do których zalicza się amlodipinę. **Dodatkowo amlodipina jest wskazana w przypadku współwystępowania takich schorzeń, jak: miażdżycę tętnic kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku, izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe, astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba niedokrwienna serca, zespół metaboliczny, cukrzyca, dna moczanowa, albuminuria/białkomocz, zaburzenia potencji.**

Obie substancje czynne — rosuvastatyna i amlodipina — wykazują duży potencjał terapeutyczny oraz odpowiednio ustalony stosunek korzyści do ryzyka,

Tabela 1. Cele terapii hipolipemizującej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (zmodyfikowano na podstawie [9]). Autorska propozycja stosowania konkretnych dawek połączenia rosuwastatyny oraz amlodipiny

Sytuacja kliniczna	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe SBP 130–139 lub DBP 85–89	Nadciśnienie tętnicze I stopnia SBP 140–159 lub DBP 90–99	Nadciśnienie tętnicze II stopnia SBP 160–179 lub DBP 100–109	Nadciśnienie tętnicze III stopnia SBP ≥ 180 lub DBP ≥ 110
Bez czynników ryzyka				
1–2 czynniki ryzyka		10/5 Statyna Stężenie LDL < 115 mg/dl	10/5 lub 10/10 Statyna Stężenie LDL < 115 mg/dl	15/10 Statyna Stężenie LDL < 100 mg/dl
≥ 3 czynniki ryzyka		15/5 Statyna Stężenie LDL < 115 mg/dl	15/5 lub 15/10 Statyna Stężenie LDL < 100 mg/dl	15/10 Statyna Stężenie LDL < 110 mg/dl
Powikłania narządowe, 3. stadium CKD, cu- krzyca	15/5 Statyna Stężenie LDL < 100 mg/dl	15/5 Statyna Stężenie LDL < 100 mg/dl	20/5 lub 20/10 Statyna Stężenie LDL < 100 mg/dl	20/10 Statyna Stężenie LDL < 100 mg/dl
Jawna CVD, 4. ≥ sta- dium CKD	20/5 Statyna Stężenie LDL < 70 mg/dl	20/5 Statyna Stężenie LDL < 70 mg/dl	20/5 lub 20/10 Statyna Stężenie LDL < 70 mg/dl	20/10 Statyna Stężenie LDL < 70 mg/dl

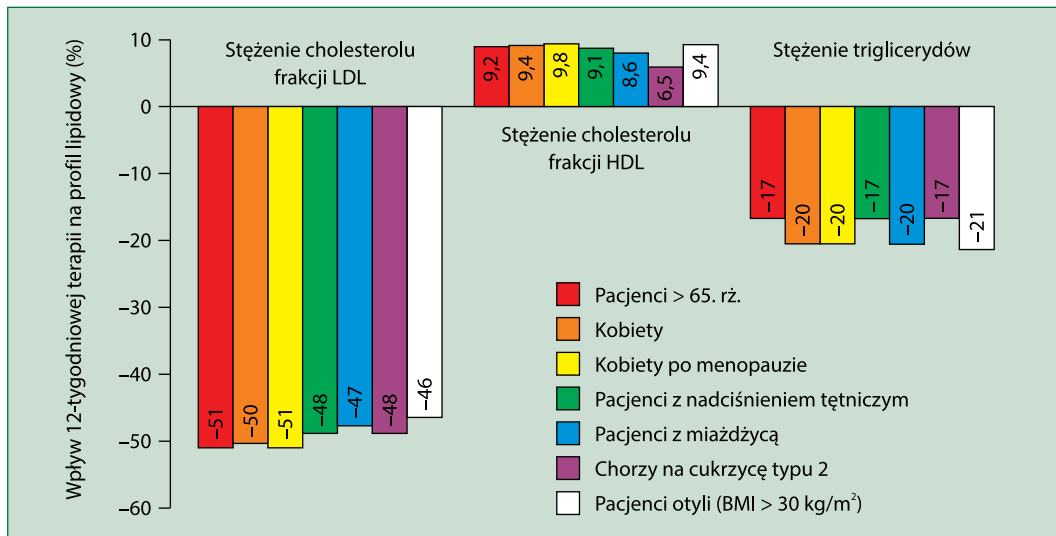
SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek; CVD (*cardiovascular disease*) — choroba układu sercowo-naczyniowego

a ich łączne stosowanie jest uzasadnione równoczesnym wpływem na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego, związanym ze skutecznym leczeniem dwóch współistniejących czynników ryzyka — dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. Wartość rosuwastatyny udowodniono w kilku badaniach, między innymi w badaniu JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial*) [10] — pierwszym badaniu klinicznym wskazującym, że leczenie statyną może przynieść korzyści pacjentom z niskim lub prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL i bez rozpoznanej choroby układu sercowo-naczyniowego. Podstawą badania była obserwacja pacjentów z prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL oraz podwyższoną wartością białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (*hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein*). W badaniu JUPITER wykazano, że rosuwastatyna w porównaniu z placebo znacząco obniżała względne ryzyko zawału serca o 54%, udaru mózgu — o 48% i rewaskularyzacji tętniczej — o 46%. **Badanie JUPITER jest klasycznym badaniem z zastosowaniem statyny w prewencji pierwotnej, można zatem postawić tezę, że właśnie ta statyna (rosuwastatyna w dawce 20 mg)**

powinna być składnikiem preparatów złożonych przeznaczonych dla szerokiej populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Niezależnie od tego rosuwastatyna jest przede wszystkim statyną o najsilniejszym potencjale obniżającym stężenie cholesterolu frakcji LDL. Skuteczność hipolipemizująca rosuwastatyny jest widoczna nawet w przypadku zastosowaniu jednej z mniejszych dostępnych dawek leku — 5, 10 czy 15 mg. Zastosowanie rosuwastatyny, już w tych niewielkich dawkach, istotnie obniża zarówno stężenie cholesterolu frakcji LDL, jak również inne parametry, takie jak cholesterol całkowity czy triglicerydy w różnych grupach pacjentów [11] (ryc. 3).

Korzystny wpływ na rokowanie udowodniono także w odniesieniu do preparatów zawierających amlodipinę. W jednym z głównych badań nad tym lekiem — CAMELOT — wykazano, że u pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych zastosowanie amlodipiny łączy się z redukcją ryzyka incydentów wieńcowych [12]. Danych o korzyściach płynących z jednoczesnego stosowania statyny i leku hipotensyjnego — amlodipiny dostarczyło badanie ASCOT, wraz z serią publikacji dotyczących uprzednio wyselekcjonowanych podgrup pacjentów [13–16]. Bada-



Rycina 3. Wpływ rosuwastatyny na parametry kontroli lipidogramu; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała (źródło [11])

nie ASCOT przeprowadzono w celu oceny, czy następuje jakiekolwiek działanie synergistyczne między obniżającymi osoczowe stężenie lipidów we krwi a obniżającymi ciśnienie tętnicze schematami terapii w celu zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym. Analizowano udowodnione korzyści sercowo-naczyniowe u pacjentów leczonych równocześnie statyną oraz lekiem przeciwnadciśnieniowym (amlodipiną). Dane uzyskane w toku tego badania wskazują, że korzyści z leczenia statynami są w dużej mierze niezależne od rodzaju statyny, ale zależą od stopnia obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL. Dlatego typ statyny powinny odzwierciedlać stopień zmniejszenia wartości cholesterolu frakcji LDL wymagany do osiągnięcia docelowego stężenia tego parametru u danego pacjenta. Na podstawie wyników badania ASCOT można wnioskować o korzyściach klinicznych związanych ze stosowaniem amlodipiny z dowolną statyną, w tym wysoko skuteczną rosuwastatiną. **Co więcej, istnieją dowody na to, że amlodipina i statyna podawane w jednej tabletkce cechują się dobrym profilem bezpieczeństwa i skuteczności.**

Celem retrospektywnego badania kohortowego CARPE [17] była ocena potencjalnych korzyści ze stosowania pojedynczej tabletki (FDC, *fixed-dose combination*) zawierającej amlodipinę ze statyną w porównaniu z oddzielnym podawaniem tych leków. Zastosowanie FDC amlodipiny ze statyną spowodowało poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich. Pacjenci przyjmujący FDC prawie 2 razy częściej przestrzegali zaleceń niż chorzy przyjmujący w ramach terapii leki w oddzielnych tabletkach.

Skuteczność i schemat leczenia wiąże się z niższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów poddanych prewencji pierwotnej.

Połączenie rosuwastatyny z amlodipiną ma jeszcze kilka innych potencjalnych zalet, wykazanych na podstawie danych z badań podstawowych. **Dostępne dane wskazują, że określone kombinacje leków obniżających ciśnienie tętnicze i statyn mogą wchodzić w interakcje, generując synergistyczne korzyści w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych.** Na podstawie badania Maso- na i wsp. [18] wiadomo, że między amlodipiną i statyną (atorwastatiną) występuje elektrochemiczne wiązanie w podwójnej warstwie lipidowej błon naczyniowych mięśni gładkich. Przypuszcza się, że choć funkcjonalność kanałów wapniowych typu L w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych jest zwykle tracona podczas migracji tych komórek w czasie rozwoju procesu miażdżycowego, to występuje potencjalny efekt statyny, który może zatrzymać wzrost i różnicowanie się komórek mięśni gładkich i przywrócić ich reakcję na antagonistów wapnia. Ponadto uważa się, że blaszki miażdżycowe są stabilizowane dzięki zmniejszonej apoptozie i niszczeniu komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych, ograniczeniu uwalniania metaloproteinaz oraz zachowaniu struktury wewnątrzkomórkowej, które są efektem jednoczesnego stosowania amlodipiny i statyny. Wyniki badań sugerują, że dodanie antagonisty wapnia do statyny działa synergistycznie w opóźnianiu progresji miażdżycy tętnic wieńcowych. Wszystkie te, i inne, synergistyczne działania obu leków podsumowano w tabeli 2 [19–23].

Tabela 2. Podsumowanie synergistycznego działania rosuwastatyny i amlodipiny (źródła [19–23])

Schorzenie	Działania	
	rosuwastatyna	amlodipina
Bezobjawowa miażdżycza	Obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL Działanie plejotropowe (stabilizacja i regresja blaszki miażdżycowej)	Działanie przeciwmiażdżycowe
Dławica piersiowa	Obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL Działanie plejotropowe (przeciwzapalne)	Działanie hipotensyjne w tętnicach wieńcowych (wazodylatacja)
Choroba tętnic obwodowych	Obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL Działanie plejotropowe (wpływ na hemostazę, układ naczyniowy i markery zapalne)	Działanie hipotensyjne w tętniczkach obwodowych (wazodylatacja) Zmniejszenie agregacji płytek krwi
Zespół metaboliczny	Wpływ na lipidogram	Działanie hipotensyjne (wazodylatacja)

LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości

Tabela 3. Porównanie argumentów na rzecz połączenia ustalonych dawek (FDC, *fixed-dose combination*) — amlodipina z atorwastatyną w porównaniu z amlodipiną z rosuwastatyną

Argument	amlodipina + atorwastatyna	amlodipina + rosuwastatyna
Wybór statyny ze względu na jej efektywność hipolipemizującą	—	Statyna silniejsza od atorwastatyny (STELLAR) Statyna efektywniejsza w regresji zmian miażdżycowych (SATURN)
Wybór statyny ze względu na dotyczące jej EBM	Statyna znakomicie przebadana w ramach prewencji wtórnej (IMPROVE-IT); badania dotyczące prewencji pierwotnej u chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym czy cukrzycą	Statyna znakomicie przebadana w prewencji pierwotnej (JUPITER)
Wybór statyny z uwzględnieniem jej ewentualnych działań niepożądanych	Statyna preferowana u osób z niewydolnością nerek	Statyna preferowana u osób z niewydolnością wątroby i/lub wyjściowo podwyższoną aktywnością AspAT/AIAT

EBM (*evidence-based medicine*) — medycyna oparta na dowodach; IMPROVE-IT — *the IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*; SATURN — *the Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC*; JUPITER — *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial*; AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa

PREPARAT ZŁOŻONY ZAWIERAJĄCY AMLODIPINĘ I ROSUWASTATYNĘ — KIEDY I DLA KOGO?

Rosuwastatyna i amlodipina są lekami dobrze znanymi i szeroko badanymi w monoterapii, a doświadczenie terapeutyczne dotyczące zastosowania tych leków w różnych populacjach pacjentów jest duże. Podsumowując powyższe obserwacje, należy stwierdzić, że w świetle wyników badania ASCOT i innych obecnie dostępnych danych z badań leczenie statyną i lekiem hipotensyjnym wszystkich pacjentów, u których występują nadciśnienie tętnicze i 10-letnie szacowane ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego większe lub równe 5%, cukrzyca typu 2 lub rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego wydaje się uzasadnione. W praktyce klinicznej oznaczałoby to większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (zwłaszcza mężczyzn) po 50. roku życia. Przy takim założeniu kwestia wysokości stężenia cholesterolu frakcji LDL nie ma już nawet istotnego zna-

czenia, a stwierdzenie powyższych stanów klinicznych u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym bez dyslipidemii powinno się wiązać z zastosowaniem takiego preparatu złożonego. Jest on również znakomitym rozwiązaniem w przypadku jednoczesnego występowania nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii.

Preparat złożony FDC rosuwastatyny i amlodipiny jest szczególnie odpowiedni dla pacjentów już przyjmujących amlodipinę:

- w celu zapewnienia im większej ochrony, jeżeli już przyjmują antagonistę wapnia i cechuje ich wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe oraz umiarkowanie podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL;
- u których stężenie cholesterolu jest podwyższone.

Połączenie to, dzięki swojej skuteczności, umożliwia zapewnienie pacjentowi nie tylko odpowiedniej ochrony sercowo-naczyniowej, ale także komfortu stosowania. Połączenie amlodipiny i rosuwastatyny w formie FDC jest

Tabela 4. Siła działania rosuvastatyny — obniżenie wyjściowego stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*)

Dawka rosuvastatyny [mg]	Obniżenie wyjściowego stężenia cholesterolu frakcji LDL (%)
5	↓ 38
10	↓ 43
15	↓ 49*
20	↓ 48
30	↓ 51
40	↓ 53

*Na podstawie wyników badania ROSUPATH

zatem doskonałą alternatywą zarówno w rozpoczynaniu, jak i kontynuowaniu leczenia w wielu grupach chorych, zapewniając jednocześnie skuteczność, bezpieczeństwo oraz prostotę terapii.

POZYCJONOWANIE POŁĄCZEŃ ANTAGONISTA WAPNIA–STATYNA

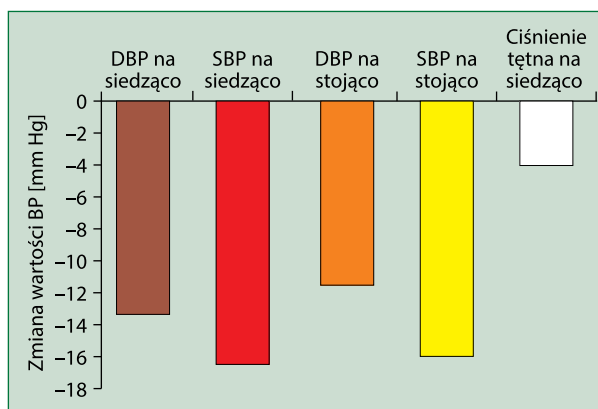
Na rynkach farmaceutycznych znajdowały się dotąd FDC, w których amlodipinę łączono z atorwastatyną, a nie rosuvastatyną. W tabeli 3 podano argumenty przemawiające za stosowaniem tych połączeń.

DAWKOWANIE

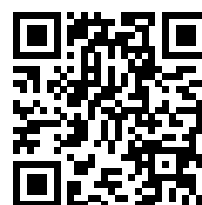
Jak wyżej wspomniano, rosuvastatyna wykazuje skuteczność hipolipemizującą zarówno w dawkach 5 czy 10 mg, ale dawki leku mogą być płynnie zwiększane aż do 40 mg/dobę. Łatwość modyfikacji dawki leku i możliwość jej dobrania do indywidualnych potrzeb pacjenta jest zaletą dostępności na rynku polskich pośrednich dawek rosuvastatyny, takich jak 15 czy 30 mg. Aby dostosować dawkę leku dla konkretnego pacjenta, warto posłużyć się poniższą tabelą, w której podano, jakiemu obniżeniu stężenia cholesterolu frakcji LDL w stosunku do wartości wyjściowych można się spodziewać dzięki zastosowaniu danej dawki rosuvastatyny [24] (tab. 4).

Amlodipina jest także lekiem o potwierdzonym działaniu hipotensyjnym. Średnie zmiany wartości ciśnienia tętniczego związane z zastosowaniem dwóch najczęściej stosowanych dawek amlodipiny — 5 i 10 mg — zaprezentowano na rycinie 4. Już najmniejsza dawka, tj. 5 mg, wykazuje istotną skuteczność hipotensyjną [25] (ryc. 4).

Dostępność na rynku preparatów FDC zawierających różne dawki amlodipiny i rosuvastatyny pozwala na indywidualizację terapii hipolipemizującej i hipotensyjnej oraz dostosowanie jej do potrzeb pacjentów.



Rycina 4. Zmiany wartości ciśnienia tętniczego związane ze stosowaniem amlodipiny; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze (na podstawie [25])



PIŚMIENNICTWO

- Zdrojewski T., Bandoz P., Rutkowski M. i wsp. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce — wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciśn. Tętn.* 2014; 18: 116–117.
- Thoenes M., Bramlage P., Zhong S. i wsp. Hypertension control and cardiometabolic risk: a regional perspective. *Cardiol. Res. Pract.* 2012; 2012: 925046.
- Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A. i wsp. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1147–1152.
- Wożakowska-Kaplon B., Filipiak K.J., Mamcarz A. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — II Deklaracja Sopotka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol Pol.* 2014; 72: 847–853.
- Clyne W., White S., McLachlan S. Developing consensus-based policy solutions for medicines adherence for Europe: a Delphi study. *BMC Health Serv. Res.* 2012; 12: 425.
- Laufs U., Rettig-Ewen V., Böhm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 264–268.
- Hagendorff A., Freytag S., Müller A. i wsp. Pill burden in hypertensive patients treated with single-pill combination therapy — an observational study. *Adv. Ther.* 2013; 30: 406–419.
- Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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.

9. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Art. Hypertens.* 2015; 19: 53–88.
10. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
11. Blasetto J.W., Stein E.A., Brown W.V., Chitra R., Raza A. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 3C–10C.
12. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. i wsp. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2226.
13. Sever P., Dahlof B., Poulter N. i wsp. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2982–2988.
14. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. i wsp. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
15. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlof B., Wedel H. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial: lipid-lowering arm extension. *J. Hypertens.* 2009; 2: 947–954.
16. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. i wsp. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
17. Zamorano J., Edwards J. Combining antihypertensive and antihyperlipidemic agents — optimizing cardiovascular risk factor management. *Integr. Blood Press. Control* 2011; 4: 55–71.
18. Mason R.P., Walter M.F., Day C.A., Jacob R.F. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 11F–23F.
19. Cohn J.N., Wilson D.J., Neutel J. i wsp. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. *Am. J. Hypertens.* 2009; 22: 137–144.
20. Sugiyama M., Ohashi M., Takase H. i wsp. Effects of atorvastatin on inflammation and oxidative stress. *Heart Vessels* 2005; 20: 133–136.
21. Ge C.J., Lu S.Z., Chen Y.D. i wsp. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin on blood pressure, left ventricular remodeling, and C-reactive protein in hypertensive patients with primary hypercholesterolemia. *Heart Vessels* 2008; 23: 91–95.
22. Mason R.P. A rationale for combined therapy with a calcium channel blocker and a statin: evaluation of basic and clinical evidence. *Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.* 2005; 5: 489–501.
23. Fogari R., Derosa G., Lazzari P. i wsp. Effect of amlodipine-atorvastatin combination on fibrinolysis in hypertensive hypercholesterolemic patients with insulin resistance. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 823–827.
24. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE guidelines [CG181] Data publikacji: lipiec 2014.
25. Phillips R.A., Kloner R.A., Grimm R.H. Jr, Weinberger M. The effects of amlodipine compared to losartan in patients with mild to moderately severe hypertension. *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich) 2003; 5: 17–23.