

Preparat złożony perindopril–amlodipina–atorwastatyna — czy znajdzie miejsce w rutynowej praktyce polskich lekarzy?

Will combination of perindopril–amlodipine–atorvastatin single-pill combo find its place in the routine everyday practice of Polish doctors?

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Najważniejsze przesłanki przemawiające za stosowaniem w praktyce klinicznej stałego połączenia dwóch nowoczesnych leków hipotensyjnych (perindoprilu i amlodipiny) z atorwastatyną zostały już przedstawione zarówno w głównym artykule, jak i w komentarzu Prezesa Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego — prof. Krzysztofa Narkiewicza. Zastanówmy się jednak, czy taki lek złożony, debiutujący na polskim rynku, znajdzie uznanie polskich lekarzy praktyków? Poniżej przedstawię pięć argumentów, które — w moim przekonaniu — pozwalają odpowiedzieć pozytywnie na tak zadane pytanie.

Po pierwsze wszystkie trzy substancje czynne wchodzące w skład tego preparatu mają nie tylko doskonały bagaż badań zgodnych z zasadami medycyny

opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*), ale są również znane i bardzo popularne wśród praktykujących lekarzy w naszym kraju. Według danych sprzedażowych **perindopril** jest drugim co do częstości stosowania inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w Polsce (pod względem liczby przepisywanych recept ustępuje tylko ramiprilowi). **Amlodipina**, z liczbą blisko 15 mln opakowań sprzedawanych rocznie, dystansuje wszystkie inne substancje z grupy antagonistów wapnia, a drugi co do częstości lek z tej grupy — lerkaniidipina rocznie jest przepisywana w liczbie około 1,8 mln opakowań. **Atorwastatyna** również od wielu lat pozostaje liderem rynku statyn w Polsce, chociaż druga pod względem częstości stosowania statyna w Polsce

— rosuwastatyna — ciągle notuje wzrost sprzedaży. Podsumowując zatem, wszystkie trzy składniki nowego preparatu to leki niezwykle często stosowane w Polsce.

Po drugie wszystkie trzy leki tego preparatu złożonego są bardzo dobrze pozycjonowane w najaktualniejszych wytycznych leczenia. Według najnowszych dokumentów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) jedynie atorwastatynę i rosuwastatynę określano mianem 'potent statins' ('statyny o lepszej efektywności hipolipemizującej'). Te same słowa Czytelnicy znajdą w polskim dokumencie — *II Deklaracji Sopockiej*, w której piszemy: „[...] Bezsprzecznie spośród stosowanych w Polsce inhibitorów HMG-CoA najsilniejsze działanie hipolipemizujące mają rosuwastatyna i atorwastatyna.

Adres do korespondencji:

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

Zważywszy na ograniczenia dotyczące większych dawek simwastatyny (w 2011 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków [FDA, *Food and Drug Administration*] negatywnie zaopiniowała stosowanie 80 mg simwastatyny i skojarzeń jej większych dawek [40 mg, 20 mg] na przykład z amiodaronem, werapamillem czy cyklosporyną ze względu na zwiększone ryzyko miopatii), założenia terapii faktycznie można realizować za pomocą dwóch wymienionych poprzednio statyn, dopasowując ich dawkę do celu leczenia i wyjściowego stężenia cholesterolu frakcji LDL [1]. W praktyce obserwujemy zatem szczęśliwy koniec epoki simwastatyny, a u większości chorych dotychczas nią leczonych dokonuje się właśnie zmiany na silniejszą od niej atorwastatynę.

Odnosząc się z kolei do amlodipiny i perindoprilu, warto zacytować wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku [2]. W odniesieniu do rozważania wyboru leku w obrębie grupy antagonistów wapnia oraz próby określenia miejsca amlodipiny w wytycznych stwierdza się, że „[...] większość dowodów klinicznych z dużych badań klinicznych dotyczących redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego opiera się na amlodipinie [...]”. Perindopril, obok ramiprili i zofenoprilu, wskazuje się jednocześnie jako preferowany inhibitor ACE do wyboru w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego z chorobą wieńcową. Mamy zatem bardzo wysoką i dość szczególną pozycję tych trzech leków (atorwastatyna,

amlodipina, perindopril), biorąc pod uwagę najnowsze dokumenty i zalecenia polskich towarzystw naukowych.

Po trzecie dodanie właśnie atorwastatyny do połączenia amlodipiny z perindoprilem i wybór właśnie tych trzech substancji nie jest tylko „kaprysem producenta”, ale ściśle wynika z danych EBM. Wielokrotnie w artykule i komentarzu prof. Krzysztofa Narkiewicza przywołano badanie ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*). Warto jednak pochylić się nad jedną, wyjątkową publikacją z tego badania, w której uzasadniono, dlaczego warto dodawać atorwastatynę do podwójnej terapii hipotensyjnej. Gupta i wsp. [3] przeanalizowali w 2011 roku czynniki wyjściowe, decydujące o braku kontroli ciśnienia tętniczego wśród chorych włączonych do badania ASCOT (czynniki ryzyka tzw. opornego nadciśnienia tętniczego definiowanego na potrzeby tego badania) [3]. Za osoby z „opornym nadciśnieniem tętniczym” uznano w tym badaniu 3666 chorych włączonych do programu ASCOT, spośród całkowitej liczby 19 257 objętych randomizacją. Ryzyko wystąpienia zjawiska złej kontroli hipotensyjnej wzrastało wraz ze zwiększającym się ciśnieniem skurczowym (SBP, *systolic blood pressure*) przy włączeniu do badania. W modelu wieloczynnikowym, oprócz wartości wyjściowego SBP, o wystąpieniu opornego nadciśnienia tętniczego decydowały także cukrzyca, stwierdzany przerost lewej komory serca, płeć męska, podwyższony wskaźnik

masy ciała, podwyższona glikemia na czczo oraz wywiad spożywania alkoholu. Zjawisko to istotnie zmniejszono za pomocą:

- randomizacji do leczenia amlodipiną ± perindoprilem, a nie atenololem ± hydrochlorotiazidem (główny wynik badania; w analizowanym modelu wieloczynnikowym obniżenie ryzyka wystąpienia opornego nadciśnienia tętniczego wynosiło 0,57 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,50–0,60);
- wcześniejszego stosowania kwasu acetylosalicylowego (0,78 [95% CI 0,62–0,98]);
- dodatkowej randomizacji do stosowania atorwastatyny *versus* placebo (0,87 [0,76–1,00]).

Dodanie atorwastatyny do dwóch leków hipotensyjnych polepsza zatem skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego, a nie tylko wpływa dodatkowo na profil lipidowy chorych.

Po czwarte wejście na polski rynek preparatu złożonego zawierającego perindopril, amlodipinę i atorwastatynę następuje w idealnym czasie. Zawsze wtedy, gdy pojawia się nowy złożony preparat hipotensyjny, część lekarzy ma obawy, czy „nie za mocno obniży chorym ciśnienie”. Jeśli preparat ten zawiera jeszcze skuteczną statynę, to obawy mogą się zwielokrotnić, gdyż — jak powie lekarz: „Mój chory ma przecież od lat prawidłowy cholesterol”.

Z tymi mitami łatwiej będzie sobie poradzić w pod koniec 2016 roku. Wiele wskazuje na to, że dotychczasowe wartości docelowe

cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) mogą być zakwestionowane w nowych wytycznych leczenia dyslipidemii, które Europejczycy ogłoszą w 2016 roku. Wspominamy już zresztą o tym w przywoływanych wytycznych PTNT, w których uważny Czytelnik przeczyta: „[...] u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi obligatoryjne zastosowanie statyny wynika z ogólnych wytycznych towarzystw kardiologicznych, które zalecają obniżenie cholesterolu frakcji LDL w surowicy poniżej 70 mg/dl. Ostatnie wyniki randomizowanych badań klinicznych, systematyczne przeglądy i metaanalizy postulują nawet opcjonalne obniżenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 55 mg/dl u chorych najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego [...]”. Kolejna zmiana docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL na pewno spowoduje, że lekarze będą bacniej pilnować wyników lipidogramu, śmieiej stosować statyny — w tym te o najwyższej efektywności hipolipemizującej.

Podobnie wygląda obecnie kwestia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. W listopadzie 2015 roku, na łamach *New England Journal of Medicine*, ukazały się długo oczekiwane wyniki badania SPRINT, w którym próbowano znaleźć odpowiedź na pytanie, czy warto leczyć naszych chorych jeszcze bardziej intensywnie, to znaczy do SBP poniżej 120 mm Hg [4]. Choć badanie trwało średnio 3,26 roku (wcześniejsze wstrzymanie), to wykazano w nim aż 27-procentowe zmniejszenie śmiertelności całko-

witej w grupie intensywnie leczonej w porównaniu z grupą leczoną standardowo (SBP < 140 mm Hg). W pierwszych komentarzach można było znaleźć opinię, że w grupach osób z nadciśnieniem tętniczym bez cukrzycy, bez wywiadu udaru mózgu i bez istotnej nefropatii należy jak najszybciej zmienić obowiązujące wytyczne leczenia i dążyć do wartości SBP 120 mm Hg, a nie, jak obecnie uznajemy, poniżej 140 mm Hg. Co więcej, 23 grudnia 2015 roku, na łamach czasopisma *Lancet* opublikowano pierwszą po badaniu SPRINT dużą metaanalizę potwierdzającą wyniki tego badania [5]. Senior Autor tej metaanalizy, dr Rahimi, mówi wprost: „Our findings clearly show that treating blood pressure to a lower level than currently recommended could greatly reduce the incidence of cardiovascular disease and potentially save millions of lives if the treatment was widely implemented” [„Wyniki naszych badań wskazują jasno, że obniżanie ciśnienia tętniczego do wartości niższych niż obecnie zalecane może istotnie zmniejszyć ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego i potencjalnie oszczędzić życie milionom chorych, jeżeli leczenie takie zostanie mądrze zastosowane” — tłum. własne].

Wszystko to również wpływa na nasze postrzeganie wzrastającej roli preparatów złożonych w nadciśnieniu tętniczym, w tym tych wzbogacanych jeszcze o statynę [6].

Po piąte, *last but not least*, wejście „trójki” hipotensyjno-hipolipemizującej to nie tylko poprawa

compliance, adherence czy innych mierników stosowania się naszych pacjentów do zaleceń — to zwiastun nadchodzącej ery *polypill*, tabletek wieloskładnikowych, powszechnych w zwalczaniu podstawowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Nieważne, z jakimi problemami w Polsce przyjdzie się nam zmierzyć w 2016 roku i jak bardzo będziemy musieli się starać, by nie stracić kontaktu z Europą i światem, który nam ucieka, a czego jesteśmy świadomi, obserwując, co dzieje się wokół nas.

Nowoczesna farmakoterapia to wieloskładnikowe leki, w przyszłości zapewne składające się z dwóch, trzech leków hipotensyjnych, leku hipolipemizującego, może nowoczesnego leku przeciwplatekowego albo subterapeutycznych dawek leków przeciwkrzepliwych. Stosujemy więc te „pierwsze jaskółki” ery *polypill* coraz częściej i nie pozwólmy, aby cofano nas, także w sferze farmakoterapii, o kilka dekad... Zachęcam do nabywania własnych doświadczeń z pierwszym na polskim rynku preparatem złożonym amlodipina–perindopril–atorwastatyna.

Konflikt interesów

Honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych polskich i europejskich, granty badawcze i badania kliniczne sponsorowane przez następujących producentów złożonych leków hipotensyjnych: Adamed, Berlin-Chemie/Menarini Group, Boehringer Ingelheim, Krka, Merck, MSD, Polpharma, Sandoz, Servier.

PIŚMIENNICTWO

1. Wozakowska-Kapton B., Filipiak K.J., Marnicz A. i wsp. Actual problems of dyslipidaemia treatment in Poland — 2nd Declaration of Sopot. Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 847–853.
2. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. 2015 guidelines for the management of hypertension. Recommendations of the Polish Society of Hypertension — short version. *Kardiol. Pol.* 2015; 73: 676–700.
3. Gupta A.K., Nasothimiou E.G., Chang C.L. i wsp. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J. Hypertens.* 2011; 29: 2004–2013.
4. Sprint Research Group; Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K. i wsp. A randomized trial of intensive vs standard blood-pressure control. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2103–2116.
5. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. i wsp. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–967.
6. Filipiak K.J. Dlaczego potrzebujemy „trójek” w leczeniu nadciśnienia tętniczego na początku 2016 roku? Komentarz. *Kardiol. Pol.* 2016; 74 (supl. I): 6–8.