

Strategia wyboru leku i jego postaci jako metoda poprawy realizacji programu terapeutycznego

Grzegorz Grześk^{1,2}, Aldona Kubica³, Marek Koziński², Władysław Sinkiewicz⁴,
 Elżbieta Grześk⁵, Aldona Katarzyna Jankowska⁵

¹Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²I Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴II Katedra Kardiologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁵Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Racjonalna farmakoterapia opiera się na stosowaniu odpowiednio dobranego leku we właściwej postaci dla danego pacjenta. Sam fakt modyfikacji postaci leku nie jest jeszcze wystarczający do wyraźnego zwiększenia efektywności terapii, gdyż sukces leczenia zależy od obu stron uczestniczących w tym procesie: lekarza i pacjenta. Nieodzownym elementem właściwej terapii jest edukacja zdrowotna. Modyfikacje leczenia, polegające na zmianie formy leku i sposobu dawkowania, są czynnikami wspomagającymi oraz ułatwiającymi komunikację między lekarzem a pacjentem. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 2: 88–92)

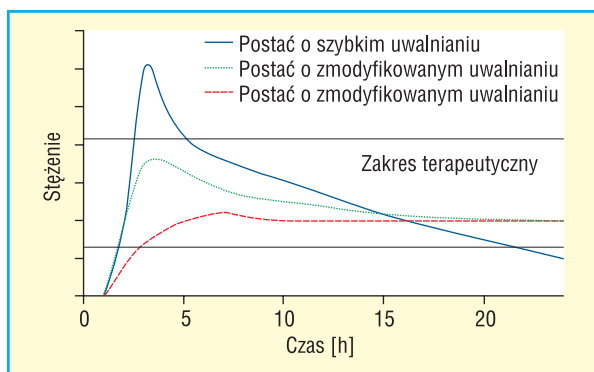
Słowa kluczowe: leki złożone, postaci wieloskładnikowe, schemat leczenia

Racjonalna farmakoterapia opiera się na dwóch podstawowych założeniach — stosowaniu racjonalnie dobranego leku oraz optymalnie dostosowanych właściwości, takich jak: dawka, sposób przyjmowania, droga podawania i jego postać. W celu precyzyjnego określania zarówno wskazań, jak i dawkowania leku rozpoczęto poszukiwania wskaźnika matematycznego, który w najlepszy sposób odzwierciedlałby efektywność terapii. Początkowo podstawowym kryterium była sama skuteczność terapeutyczna w danej jednostce chorobowej, natomiast w latach 50. XX wieku wprowadzono do oceny pojęcie maksymalnej tolerowanej dawki oraz

współczynnika terapeutycznego, będącego ilorazem dawki leczniczej do dawki śmiertelnej medialnej. W ocenie praktycznej okazało się, że te wskaźniki nie są w stanie odzwierciedlić bezpieczeństwa terapii, wobec czego wprowadzono pojęcie stosunku korzyści terapii do bezpieczeństwa [1].

Ryzyko występowania działań niepożądanych jest integralną częścią procesu terapeutycznego i nie można go całkowicie wyeliminować. Można jednak rozważyć zmianę w obrębie czynników, które zmniejszą ryzyko ich wystąpienia. Takim elementem jest, między innymi, optymalizacja dawkowania. Efekt działania leku zależy od stężenia w miej-

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Grzegorz Grześk, I Klinika Kardiologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (52) 585 40 23, faks (52) 585 40 24, e-mail: ggrzesk@cm.umk.pl



Rycina 1. Zmiana stężenia leku w surowicy krwi po podaniu leku w postaci o szybkim uwalnianiu substancji aktywnej i w postaciach o zmodyfikowanym uwalnianiu

scu docelowym, wobec tego — również od stężenia jego aktywnej postaci w surowicy krwi [1, 2].

Współczesna farmakologia pozwala na modyfikację terapii na podstawie kolejnych odkrywanych substancji aktywnych oraz stosowania coraz doskonalszych, zaawansowanych postaci leków. Celem w obu przypadkach jest optymalizacja procesu terapeutycznego. Obecnie są dostępne nowoczesne leki w postaciach o zaawansowanym uwalnianiu. Modyfikując postać leku, wpływa się na takie parametry farmakokinetyczne, jak: stężenie maksymalne, czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego, czas działania leku czy biodostępność. Zwłaszcza pierwsze z wymienionych cech powodują znaczną poprawę efektywności i bezpieczeństwa terapii. Zmniejszenie stężenia maksymalnego prowadzi do ograniczenia czasu, w którym lek może się znajdować w zakresie stężeń przekraczających zakres terapeutyczny (ryc. 1). Jednocześnie wydłużenie czasu działania umożliwia modyfikację dawkowania i redukcję dawek leku stosowanych w ciągu doby [1, 2].

Sam fakt modyfikacji postaci leku nie jest jeszcze wystarczający do wyraźnego zwiększenia efektywności terapii, gdyż sukces leczenia zależy od obu stron uczestniczących w tym procesie — lekarza i pacjenta [1, 2].

Cele terapii, których się spodziewa pacjent, nie zawsze się pokrywają z założeniami leczenia, do których dąży lekarz. Lecząc pacjenta, w pierwszej kolejności dąży się do poprawy efektów terapii odpowiadających takim punktom końcowym w badaniach klinicznych, jak: zgony, ponowne incydenty zachorowań, zaostrzeń czy częstość hospitalizacji. Znacząca redukcja w obrębie tych elementów zwykle będzie się pojawiała dopiero podczas długotrwałej terapii. Pacjent, w odróżnieniu od lekarza, jest

bardziej zainteresowany przede wszystkim komfortem życia, poprawą wymiernych parametrów określających postęp choroby, a dopiero w dalszej kolejności bliżej nieznanymi mu parametrami statystycznymi. Z powodu powyższych różnic nie może dziwić fakt, że podstawowym powodem przerywania terapii staje się występowanie działań niepożądanych. Terapia, która lecząc, zaczyna komplikować codzienne funkcjonowanie, przesuwa na dalszy plan istotę i następstwa choroby, sprawiając, że nie schorzenie, lecz leczenie staje się głównym problemem dla pacjenta. Dlatego też istotna jest współpraca z chorym, prowadzenie edukacji i szybkie reagowanie na niepokojące pacjenta działania leku, co może się przyczynić do poprawy efektywności terapii [1–3].

Skrótem MPR (*Medication Possession Ratio*) określa się współczynnik ilustrujący stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich. Liczbowo określa iloraz liczby dni, na który zostały wystawione recepty do dni rzeczywistego ponowienia recept. Wskaźnik MPR mniejszy od 100% sugeruje pominięcie określonego odsetka dni terapii. Edukacja zdrowotna i stosowanie prostszych schematów dawkowania sprzyja zwiększeniu się wartości MPR [4].

Prowadzone badania kliniczne często pozwalają odpowiedzieć jednoznacznie, jakie leki czy grupy chemiczne leków w określonym wskazaniu są szczególnie zalecane. Przykładem może być leczenie niewydolności serca. Dopiero po zapoznaniu się z patomechanizmami powstawania i progresji tego schorzenia rozpoczęto masowe stosowanie leków będących antagonistami receptorów adrenergicznych typu beta. Badania kliniczne pozwoliły spośród ogromnej grupy leków wyodrębnić te, które są szczególnie zalecane, gdyż istotnie redukują śmiertelność i chorobowość. W ten sposób w standardach zaleca się stosowanie kardioselektywnych leków beta-adrenolitycznych, długodziałających i nieposiadających wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej. Do tej grupy należą powszechnie stosowane bisoprolol i nebiwolol. Metoprolol w zwykłych tabletkach jest lekiem krótkodziałającym, zwykle stosowanym 3 razy dziennie. W badaniach klinicznych, takich jak MERIT HF, wykazano skuteczność preparatu metoprololu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu niewydolności serca. Kryterium wyboru leku opiera się wobec tego w pierwszej kolejności na leku i jego postaciach rekomendowanych przez standardy postępowania terapeutycznego. W dalszej kolejności można dokonać wyboru preparatu [1, 2, 5].

Wśród wymiernych czynników wpływających na efektywność terapii znajduje się prosty element, jakim jest liczba przyjmowanych tabletek w ciągu

dnia; nie jest ona jedynie uzależniona od formy leku czy substancji aktywnej. W przypadku schematów wielolekowych istotną rolę odgrywa liczba stosowanych jednocześnie leków u danego pacjenta. Niestety, wraz ze zwiększaniem liczby przyjmowanych tabletek wzrasta odsetek pacjentów przerywających regularne leczenie. Liczba przyjmowanych tabletek, podobnie jak złożone schematy dawkowania czy występowanie działań niepożądanych, są podstawowymi powodami zaniechania terapii. Jednocześnie czynnikami sprzyjającymi kontynuacji leczenia będą redukcja liczby stosowanych tabletek do minimalnej, najlepiej do 1 tabletki, oraz upraszczanie schematu przyjmowania preparatu. Stąd pomysł tworzenia leków złożonych zawierających dwie lub więcej substancji aktywnych [1, 2, 6, 7].

Doskonałym przykładem stosowania preparatów złożonych jest leczenie nadciśnienia tętniczego. Ze względu na wieloczynnikową etiologię tego schorzenia farmakoterapia z użyciem tylko jednego leku obniżającego ciśnienie tętnicze jest skuteczna u stosunkowo małego odsetka pacjentów. Uzyskanie satysfakcjonującej kontroli ciśnienia tętniczego wymaga zastosowania złożonych schematów leczenia. Takie leczenie pozwala na wykorzystanie efektu synergistycznego, lecz jego niewątpliwą wadą jest zwiększenie liczby tabletek stosowanych przez pacjenta [8–10].

Współpraca lekarza z pacjentem jest uzależniona od wielu czynników. Częściowo wynika z różnych oczekiwań ze strony lekarza i pacjenta. Podczas gdy lekarz dąży do korekty czynników oddziałujących na śmiertelność i chorobowość, pacjent spodziewa się przede wszystkim poprawy aktualnego samopoczucia, a co najmniej braku jego pogorszenia wskutek terapii. Rozbieżność celów, a także zdarzenia losowe, sprawiają, że pierwszym efektem będzie niestosowanie się do zaleceń lekarza lub ich ograniczone przestrzeganie. Zakładając, że przy efektywnej terapii hipotensyjnej pacjent powinien stosować co najmniej 80% zalecanych dawek leków, można zakwalifikować pacjentów do grup w zależności od stopnia współpracy. Pacjenci przyjmujący 80–100% zalecanych dawek leków są określanymi mianem całkowicie współpracujących (*full compliers*); grupa ta stanowi 50–60% chorych. Pacjenci częściowo współpracujący (*partial compliers*) stanowią 30–40% leczonych, a zaliczenie chorego do tej grupy jest możliwe przy przyjmowaniu 60–75% zalecanych dawek leków. Pacjenci w ogóle niestosujący się do zaleceń stanowią 5–10% leczonych [8–10].

Skojarzenie leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny z diuretykiem czy z antagonistą wap-

nia jest uznaną i efektywną metodą terapii nadciśnienia tętniczego, dlatego preparaty z tych grup mogą być dobrymi przykładami komponentów leku wieloskładnikowego. Oceniając terapię, można wyodrębnić dwa sposoby rozpoczynania leczenia. Lecząc dawką minimalną, zwiększaną następnie w miarę upływu czasu do efektywnej, minimalizuje się ryzyko działań niepożądanych, lecz opóźnia moment pojawienia się pełnego efektu terapeutycznego. W czasie takiego leczenia pojawia się konieczność systematycznego zwiększania dawek leków od mniejszych do większych. Drugi sposób rozpoczynania terapii opiera się na włączeniu dawki docelowej dla danej populacji pacjentów. Podczas leczenia może wystąpić konieczność zwiększenia dawek lub, w przypadku działań niepożądanych, ich redukcji. Konieczność korekty dawek stosowanych leków może być powodem odstąpienia od stosowania preparatu złożonego na rzecz kilku prostych, jednoskładnikowych tabletek. Równie uzasadnione są strategie marketingowe produkowania i sprzedaży dobrze tolerowanego leku w jednym, stałym zestawieniu obejmującym typowe dawki składników (np. preparat złożony zawierający perindopryl i indapamid) [11–14]. Przykładem innej strategii jest opracowanie preparatu złożonego w kilku wariantach różniących się zawartością aktywnych postaci. Popularnym zestawieniem jest skojarzenie perindoprylu i amlodipiny [15–17]. Zastosowanie preparatu złożonego znacząco zwiększyło efektywność terapii w grupie 1250 pacjentów nieleczonych lub leczonych adekwatnie z powodu nadciśnienia tętniczego [15]. Podobne wyniki przyniosła ocena skojarzonego leczenia perindoprylem i amlodipiną w badaniu ASCOT-BPLA. Wyniki wskazują, że takie leczenie skojarzone wydaje się nie tylko najefektywniejsze, lecz też najlepsze w zakresie prewencji sercowo-naczyniowej i nefroprotekcji, w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym, nietolerancją glukozy oraz nieprawidłową glikemią na czczo [18]. Oba leki są stosowane w dwóch najpopularniejszych dawkach 5 mg i 10 mg, wobec czego preparat złożony opracowano w 4 wariantach: 5 mg perindoprylu + 5 mg amlodipiny; 10 mg perindoprylu + 5 mg amlodipiny; 5 mg perindoprylu + 10 mg amlodipiny oraz 10 mg perindoprylu + 10 mg amlodipiny. Podobnie postąpiono w przypadku walsartanu, stosowanego zwykle w dawkach 80 mg, 160 mg i 320 mg na dobę, oraz hydrochlorotiazydu (zwykle 12,5 mg/d. i 25 mg/d.) [19]. Tutaj również kilka skojarzeń leków (walsartan 80 mg + hydrochlorotiazyd 12,5 mg; walsartan 160 mg + hydrochlorotiazyd 12,5 mg; walsartan 160 mg + hydrochlorotiazyd 25 mg; walsartan 320 mg + hydrochlorotiazyd 12,5 mg oraz walsartan 320 mg

+ hydrochlorotiazyd 25 mg) istotnie zmniejszy liczbę działań niepożądanych oraz pozwoli lepiej dostosować terapię do konkretnego pacjenta i określonej sytuacji klinicznej [20].

Ciekawą sytuację obserwuje się także w przypadku farmakoterapii choroby wieńcowej. U wszystkich pacjentów leczenie obowiązkowe obejmuje 4 podstawowe grupy leków. Pierwszą stanowią leki przeciwplatekcyjne. Kwas acetylosalicylowy jest stosowany u wszystkich pacjentów w dawkach 75–150 mg w jednej dawce. Dawką preferowaną, ze względu na optymalny stosunek skuteczności do bezpieczeństwa, jest 75 mg. Podobnie po implantacji stentu stosuje się 75 mg kłopidogrelu, również w jednej dawce. Kolejnym lekiem, z reguły stosowanym w postaci jednej dawki, jest statyna [21]. Dwie pozostałe grupy to leki beta-adrenolityczne i inhibitory konwertazy angiotensyny. Podstawową różnicą w dawkowaniu tych dwóch grup leków, w odróżnieniu od grup wymienionych wcześniej, jest konieczność uwzględnienia badania klinicznego i dostosowania dawki do konkretnego pacjenta. Nie zmienia jednak to faktu, że u większości pacjentów będzie stosowana minimalna dawka leku beta-adrenolitycznego czy inhibitora konwertazy angiotensyny. Grupy leków to zespoły, które w świetle wyników badań klinicznych redukują śmiertelność i chorobowość w istotny sposób, wobec tego najwyższa efektywność terapii będzie obserwowana u pacjentów, którzy stosują pełne leczenie, obejmujące wszystkie wymienione grupy [22]. Pewnym problemem może być akceptacja polypill przez lekarzy. Wspomniane dwa leki zwykle są stosowane w dawkach wzrastających do dawki docelowej. W praktyce dawka ta jest osiągnięta u większości pacjentów. Dawki mniejsze i większe, zbliżające się do dawki maksymalnej, są stosowane rzadko. Z tego względu strategia leczenia polegająca na włączeniu leku beta-adrenolitycznego i inhibitora konwertazy angiotensyny od razu w dawce docelowej wymaga odpowiedniego wcześniejszego szkolenia personelu medycznego zarówno pierwszego kontaktu, jak i specjalistów, tak by terapia była nakierowana w pierwszej kolejności na występowanie działań niepożądanych [8, 10, 21].

Pewien problem może stanowić opracowanie postaci leku. Nie wszystkie leki pozwalają na stosowanie w postaciach wieloskładnikowych. Aby było to możliwe, lek musi się charakteryzować stosunkowo szerokim zakresem terapeutycznym, więc musi być bezpieczny, dobrze tolerowany i wysoce skuteczny, także w dawkach submaksymalnych. Ponadto musi być spełniony warunek zgodności fizykochemicznej między składnikami preparatu. Istotny jest też taki dobór składników preparatu, by

uwzględnić możliwe interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne między komponentami preparatu złożonego, a także pomiędzy innymi lekami stosowanymi przez pacjenta [21]. Koszty opracowania takiej wieloskładnikowej formy leku mogą być znacząco wyższe od nakładów na lek jednoskładnikowy. Dodatkowo wyższe koszty rejestracji mogą sprawić, że inwestycja w produkcję takiego wieloskładnikowego leku może okazać się mało zyskowa [21].

Jedynym polem, na którym leki wieloskładnikowe jednoznacznie dominują nad stosowaniem wielu leków jednoskładnikowych, jest współpraca z pacjentem. Lek wieloskładnikowy, stosowany raz w ciągu doby, wyraźnie zwiększa akceptację terapii, a w przypadku pacjentów w podeszłym wieku jest też elementem ułatwiającym zrozumienie schematu dawkowania. Należy jednak pamiętać, że wystąpienie działania niepożądanego jednego ze składników leku może doprowadzić do automatycznego przerwania terapii, a w przypadku polypill byłoby to równoznaczne z zaprzestaniem leczenia [21].

Nieodzownym elementem właściwej terapii jest edukacja zdrowotna. Modyfikacje leczenia, polegające na zmianie formy leku czy sposobu dawkowania, są czynnikami wspomagającymi oraz ułatwiającymi komunikację między lekarzem i pacjentem.

Piśmiennictwo

- Haynes R.B., McDonald H.P., Garg A.X. Helping patients follow prescribed treatment. Clinical applications. JAMA 2002; 288: 2880–2883.
- Haynes R.B., Ackloo E., Sahota N., McDonald H.P., Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst. Rev. 2008; 16: CD000011.
- Corsonello A., Pedone C., Lattanzio F. i wsp. Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. Ther. Clin. Risk Manag. 2009; 5: 209–216.
- Halpern M.T., Khan Z.M., Schmier J.K. i wsp. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. Hypertension 2006; 47: 1039–1048.
- Grzešek G., Kubica J. Leki beta-adrenolityczne po zawale serca w zapobieganiu i leczeniu niewydolności serca. W: Kuch M. red. Leki beta-adrenolityczne w przewlekłej niewydolności serca. Via Medica, Gdańsk 2006: 139–148.
- Kardas P. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich przyczyna nieskuteczności terapii. Pol. Merk. Lek. 2003; 9: 732–735.
- Morisky D.E., Green L.W., Levine M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med. Care 1986; 24: 67–73.
- Chapman R.H., Ferrufino C.P., Kowal S.L., Classi P., Roberts C.S. The cost and effectiveness of adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering drugs. Int. J. Clin. Pract. 2010; 64: 169–181.

9. Benner J.S., Chapman R.H., Petrilla A.A., Tang S.S., Rosenberg N., Schwartz J.S. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009; 66: 1471–1477.
10. Lagu T., Weiner M.G., Eachus S., Tang S.S., Schwartz J.S., Turner B.J. Effect of patient comorbidities on filling of antihypertensive prescriptions. *Am. J. Manag. Care* 2009; 15: 24–30.
11. Zoungas S., de Galan B.E., Ninomiya T. i wsp. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: new results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 2068–2074.
12. Waeber B., de la Sierra A., Ruilope L.M. The ADVANCE trial: clarifying the role of perindopril/indapamide fixed-dose combination in the reduction of cardiovascular and renal events in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2009; 9: 283–291.
13. Waeber B., Brunner H.R. Main objective and new aspects of combination treatment of hypertension. *J. Hypertens.* 1995; 13 (supl.): S15–S19.
14. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required *vs* atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
15. Bahl V.K., Jadhav U.M., Thacker H.P. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2009; 9: 135–142.
16. Dahlöf B., Gosse P., Gueret P. i wsp.; The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2063–2070.
17. De Luca N., Mallion J.M., O'Rourke M.F. i wsp. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a firstline combination: the REASON echocardiography study. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 660–667.
18. Dolan E., Stanton A.V., Thom S. i wsp.; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients — an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J. Hypertens.* 2009; 27: 876–885.
19. White W.B., Calhoun D.A., Samuel R. i wsp. Improving blood pressure control: increase the dose of diuretic or switch to a fixed-dose angiotensin receptor blocker/diuretic? the valsartan hydrochlorothiazide diuretic for initial control and titration to achieve optimal therapeutic effect (Val-DICTATE) trial. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2008; 1: 450–458.
20. Moser M., Black H.R. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: S73–S78.
21. Sleight P., Pouleur H., Zannad F. Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1651–1656.
22. Steg P.G., Cambou J.P., Goldstein P. i wsp.; USIC 2000 Investigators. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: the USIC 2000 registry. *Heart* 2006; 92: 1378–1383.