

# Preparat złożony atorwastatyna/perindopril – nowoczesna prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych

## Fixed combination of atorvastatin/perindopril – modern prevention of cardiovascular events

Iwona Gorczyca , Beata Wożakowska-Kapłon 

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach  
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

### Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów w Polsce, a najczęściej występujące czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego to dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze. Niestety odsetek chorych z dobrze kontrolowanymi dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym pozostaje bardzo niski. Wynika to głównie z niedostatecznej terapii statynami. Perindopril i atorwastatyna to substancje o udokumentowanym wpływie na ograniczenie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zastosowanie tych leków w jednej kapsułce może spowodować istotny wzrost odsetka chorych właściwie leczonych i osiągających docelowe wartości ciśnienia tętniczego i cholesterolu frakcji LDL.

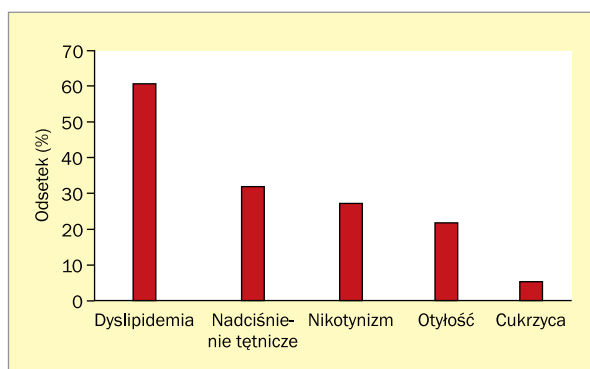
Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, perindopril, atorwastatyna, leczenie skojarzone

Folia Cardiologica 2019; 14, 4: 368–375

### Wstęp

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego nadal stanowią główną przyczynę zgonów w Europie [1, 2]. W polskiej populacji, według wyników badania NATPOL [3], dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze to dwa najczęściej występujące czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Dyslipidemia występuje u 18 milionów Polaków, a na nadciśnienie tętnicze choruje 10,5 miliona dorosłych Polaków. U około 6,5 miliona Polaków występuje i nadciśnienie tętnicze, i dyslipidemia [3] (ryc. 1). Prognozuje się stały wzrost liczby chorych na nadciśnienie tętnicze oraz dyslipidemię [4].

W obserwacyjnym badaniu POSTER, przeprowadzonym wśród 42 338 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pozostających pod ambulatoryjną opieką medyczną, u 77,8% badanych stwierdzono zaburzenia profilu lipidowego, a u 68,3% – otyłość brzuszna. Ponad 25% badanych paliło tytoń [5].



**Rycina 1.** Rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego według danych z badania NATPOL 2011 (na podstawie [3])

Szacuje się, że w populacji ogólnej u połowy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym występuje również dyslipidemia, dlatego od pewnego czasu w piśmiennictwie pojawia się

termin 'lipitension' sugerujący współwystępowanie wymienionych schorzeń i ich synergistyczny, niekorzystny wpływ na rokowanie pacjentów [6].

### Dlaczego osiągnięcie równoczesnej kontroli nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii jest tak ważne?

Współistnienie nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii potencjalizuje ryzyko sercowo-naczyniowe. Zarówno w opublikowanych w 2018 roku wspólnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*), jak i w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku zaleca się ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym [7, 8]. Zgodnie z oceną globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie modelu *Framingham* u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym obecność dyslipidemii jako pojedynczego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego kwalifikuje chorego do grupy co najmniej umiarkowanego globalnego ryzyka (tab. 1). Nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia są uznanymi czynnikami ryzyka chorób naczyniowych, dlatego często pacjenci obciążeni tymi czynnikami to osoby z grupy bardzo wysokiego globalnego ryzyka z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego [8].

Właściwa kontrola nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii jest istotna ze względu na możliwość redukcji ryzyka zgonu i zachorowalności na choroby układu krążenia. Szacuje się, że w Polsce odsetek przedwczesnej umieralności, czyli zgonów osób w wieku 25–64 lat, spowodowanych chorobami

układu sercowo-naczyniowego jest ponad 2-krotnie wyższy niż w innych krajach Unii Europejskiej [9].

### Których pacjentów dotyczą wspólne wskazania do zastosowania inhibitora konwertazy angiotensyny i statyny?

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i statyny to od wielu lat powszechnie stosowane leki u wielu chorych. W świetle aktualnych wytycznych łączne stosowanie inhibitora ACE i statyny jest rekomendowane u pacjentów:

- z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią;
- z nadciśnieniem tętniczym obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą;
- z przewlekłym zespołem wieńcowym i nadciśnieniem tętniczym;
- przebyłym ostrym zespołem wieńcowym – leczonym zarówno zachowawczo, jak i inwazyjnie.

Wyniki licznych badań dotyczących zastosowania statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej, w których znaczący odsetek badanej populacji stanowili pacjenci nadciśnieniem tętniczym, wskazują, że optymalne obniżenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez jednoczesne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) [8]. Według skali Pol-SCORE każdy chorujący na nadciśnienie tętnicze mężczyzna powyżej 55. roku życia oraz każda kobieta powyżej 65. roku życia są obciążeni wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego, dlatego powinni przyjmować

Tabela 1. Ocena globalnego ryzyka u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym wzorowana na modelu *Framingham* (na podstawie [8])

Stadium nadciśnienia tętniczego		Wartość BP [mm Hg]			
		Wysokie prawidłowe BP SBP 130–139 DBP 85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia SBP 140–159 DBP 90–99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia SBP 160–179 DBP 100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia SBP ≥ 180 DBP ≥ 110
Stadium 1.	Bez czynników ryzyka	Niskie	Niskie	Umiarkowane	Wysokie
	1–2 czynniki ryzyka	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane/ /wysokie	Wysokie
	≥ 3 czynniki ryzyka	Niskie/ /umiarkowane	Umiarkowane/ /wysokie	Wysokie	Wysokie
Stadium 2.	Powikłania narządowe, cukrzyca bez powikłań, CKD 3. stopnia	Umiarkowane/ /wysokie	Wysokie	Wysokie	Bardzo wysokie
Stadium 3.	Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca z powikłaniami, CKD ≥ 4. stopnia	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie

BP (blood pressure) – ciśnienie tętnicze; SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; CKD (chronic kidney disease) – przewlekła choroba nerek

statynę nawet mimo prawidłowego lipidogramu. Należy rozważyć podawanie inhibitora ACE pacjentom z przewlekłym zespołem wieńcowym, zwłaszcza ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 40%, cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek. Pacjentów z udokumentowaną chorobą naczyń wieńcowych zalicza się do grupy wysokiego ryzyka i należy ich leczyć statynami [10].

### W jakich grupach pacjentów preferuje się inhibitory ACE?

Według wytycznych PTNT z 2019 roku inhibitory ACE są lekami hipotensyjnymi pierwszego wyboru u chorych:

- z niewydolnością serca;
- z przewlekłym zespołem wieńcowym;
- z miażdżycą tętnic kończyn dolnych;
- z zespołem metabolicznym;
- na cukrzycę;
- z hiperurykemią/dną moczanową;
- z zaburzeniami potencji;
- z przewlekłą chorobą nerek;
- z albuminurią;
- z niewydolnością nerek [8].

Inhibitory ACE nie są lekami o takich samych właściwościach; różnią się w obrębie grupy. Dlatego autorzy wytycznych PTNT z 2019 roku wyróżnili niektóre z nich w określonych wskazaniach. U chorych z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłym zespołem wieńcowym preferuje się perindopril, ramipril lub zofenopril. U chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą lub powikłaniami sercowo-naczyniowymi bądź metabolicznymi jest natomiast preferowany perindopril i ramipril [8].

Ponadto w zalecanym schemacie wyboru leków w terapii hipotensyjnej skojarzonej/złożonej, w zależności od obecności schorzeń współistniejących, inhibitory ACE występują w każdym zalecanym skojarzeniu:

- inhibitor ACE oraz beta-adrenolityk – u chorych po przebyłym zawale serca lub z niewydolnością serca;
- inhibitor ACE/sartan oraz diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy – u chorych na cukrzycę, po przebyłym udarze mózgu, z dysfunkcją nerek, w podeszłym wieku;
- inhibitor ACE/sartan oraz antagonistę wapnia – u chorych na cukrzycę lub z zespołem metabolicznym [8].

Silna pozycja inhibitorów ACE w kolejnych dokumentach wytycznych została ugruntowana dzięki wynikom badań i metaanaliz, w których potwierdzono skuteczność hipotensyjną inhibitora ACE, ale przede wszystkim zmniejszenie częstości występowania twardych punktów końcowych.

Van Vark i wsp. [11] poddali analizie 158 998 pacjentów z 20 badań klinicznych, których poddano randomizacji do terapii lekiem blokującym układ renina-angiotensyna-aldosteron ( $n = 71\ 401$ ) lub grupy kontrolnej ( $n = 87\ 597$ ). Siedem badań klinicznych dotyczyło inhibitorów ACE, a 13 – sartanów. W subanalizie wpływu inhibitorów ACE

i sartanów na zmniejszenie ryzyka śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej wykazano istotne różnice. Stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z istotnym statystycznie ( $p = 0,004$ ) ograniczeniem odsetka zgonów o 10%, a zgonów sercowo-naczyniowych – o 12% ( $p = 0,051$ ), natomiast stosowanie sartanów nie wpływało istotnie na śmiertelność całkowitą (współczynnik ryzyka [HR, hazard ratio] 0,99,  $p = 0,683$ ) ani sercowo-naczyniową (HR 0,96;  $p = 0,143$ ). Różnica w zakresie wpływu obu grup leków na śmiertelność całkowitą na korzyść inhibitorów ACE była istotna statystycznie ( $p = 0,036$ ).

Podobne wnioski są zawarte w kolejnej metaanalizie, Savarese i wsp. [12], opartej na analizie danych 108 212 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (z wyłączeniem pacjentów z niewydolnością serca) leczonych inhibitorami ACE lub sartanami. Z kolei w rejestrze koreańskim, obejmującym 12 481 chorych po zawale serca, Choi i wsp. [13] wykazali ograniczenie ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej i ogólnej w trwającej rok obserwacji u chorych leczonych inhibitorami ACE w porównaniu z chorymi leczonymi sartanami.

Brugts i wsp. [14] ocenili częstość występowania zdarzeń końcowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych inhibitorami ACE lub sartanami. W metaanalizie obejmującej 18 badań wykazano, że u chorych leczonych inhibitorami ACE rzadziej występowały zgony z przyczyn ogólnych oraz sercowo-naczyniowych, a także zawały serca.

### Na czym polega synergistyczne działanie atorwastatyny i perindoprilu w protekcji sercowo-naczyniowej?

Perindopril jest inhibitorem ACE o wysokiej skuteczności hipotensyjnej i wielu korzystnych właściwościach, wynikających z jego plejotropowego działania. W wielu badaniach klinicznych wykazano jego skuteczność w prewencji przedczesnego zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych (ASCOT [Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes], ADVANCE [Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation], HYVET [Hypertension in the Very Elderly Trial]) [15–17].

Perindopril charakteryzuje się wyższą specyficznością wiązania z tkankową frakcją ACE („tkankowy” inhibitor ACE) niż tradycyjne hydrofilne inhibitory ACE, takie jak enalapril i kaptopril, które silnie wiążą się z frakcją osoczną enzymu („osoczowe” inhibitory ACE). Nie udowodniono, aby istniały klinicznie istotne różnice między obiema grupami („osoczowe” v. „tkankowe”) inhibitorów ACE pod względem obniżania ryzyka chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale leki z grupy „tkankowych” inhibitorów ACE charakteryzują się korzystniejszymi właściwościami farmakokinetycznymi, głównie w zakresie długości okresu efektywnego działania hipotensyjnego, czyli wskaźnika T/P (*through-to-peak ratio*), jak również

większą zdolnością selektywnego wiązania bradykininy w ACE w stosunku do inhibitorów osoczowej ACE, co może mieć znaczenie kliniczne [18]. Ceconi i wsp. [18] dowiedli, że spośród wielu aktywnych metabolitów inhibitorów ACE, wśród których badano enalaprilat, perindoprilat, quinaprilat, ramiprilat i trandolaprilat, to perindoprilat wykazał się największą zdolnością do selektywnego wiązania bradykininy. Miernikiem tej specyficzności jest wskaźnik selektywnego wiązania bradykinina/angiotensyna I, który w przypadku perindoprilu wynosi 1,44, w przypadku pozostałych tkankowych inhibitorów ACE również przekracza 1,0 (odpowiednio ramipril – 1,16 i trandolapril – 1,08), natomiast najniższy jest w przypadku osoczowego inhibitora ACE, enalaprilu, wynosząc 1,0 (równowaga wiązania z bradykininą i angiotensyną I). Co więcej, porównując równoważne dawki i zdolności wiązania angiotensyny I, dowiedziono, że perindoprilat wykazuje prawie o 50% większą zdolność wiązania bradykininy niż enalaprilat [18]. Ta biochemiczna właściwość perindoprilu może tłumaczyć jego korzystne działanie w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Konwertaza angiotensyny odpowiada bowiem również za rozkład bradykininy, której stężenie we krwi się zwiększa podczas leczenia inhibitorami ACE. Wzrost stężenia bradykininy wywiera potencjalnie korzystne działania wazodylatacyjne, kardioprotekcyjne i przeciwprzerostowe. W wielośrodowym badaniu COMPLIOR udowodniono, że długotrwałe podawanie perindoprilu wpływało na zwiększenie elastyczności i podatności aorty u badanych [19]. Istotnym efektem plejotropowym perindoprilu jest ochronne działanie na funkcję śródbłonna, co wykazała grupa badaczy w badaniu PERFECT (*The Perindopril-Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial*), będącym subanalizą badania EUROPA [20]. W badaniu tym oceniano wpływ długoterminowej terapii perindoprilem w dawce 8 mg/dobę na wskaźnik rozszerzenia naczyń krwionośnych zależnego od przepływu (FMD, *flow-mediated vasodilatation*), wykładnik funkcji śródbłonna. W grupie 333 chorych wykazano korzystny, choć nieistotny statystycznie wpływ perindoprilu na poprawę funkcji śródbłonna mierzoną jako wzrost wskaźnika FMD po 36 miesiącach terapii. Właściwości perindoprilu podano w tabeli 2 [21].

Rezultatem działania statyn jest zarówno efekt hipolipemizujący, jak i dodatkowe efekty pozahipolipemizujące, wynikające z działania plejotropowego statyn, które są następstwem:

- hamowania przemian kwasów tłuszczowych;
- hamowania reakcji zapalnej;
- działania przeciwzakrzepowego;
- korzystnego wpływu na syntezę tlenku azotu, który poprawia funkcję śródbłonna naczyniowego;
- stabilizacji blaszki miażdżycowej.

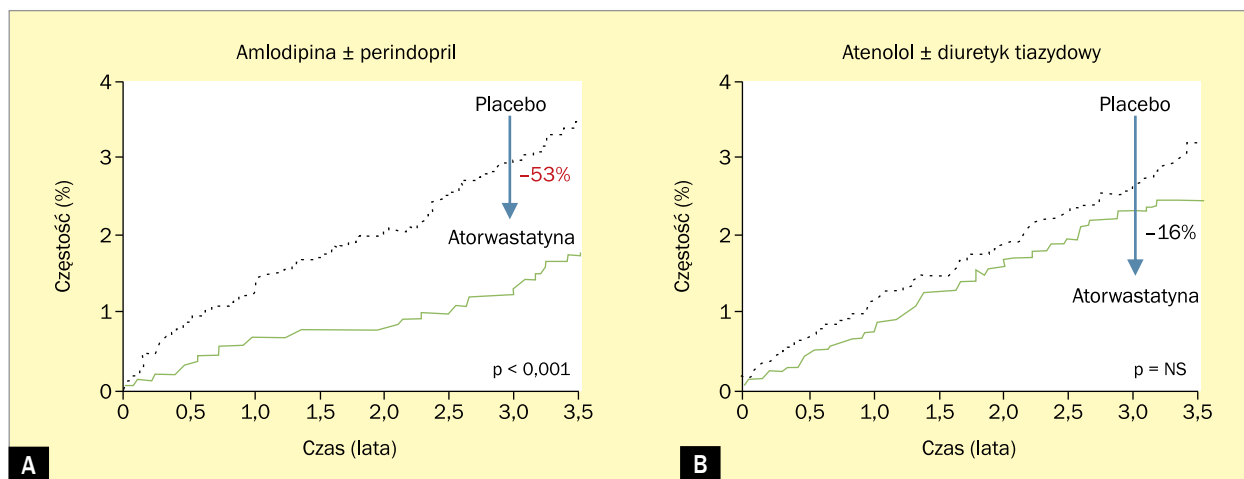
**Tabela 2.** Właściwości perindoprilu w porównaniu z innymi inhibitorami konwertazy angiotensyny (na podstawie [21])

Silniejsze hamowanie konwertazy angiotensyny we krwi i tkankach docelowych
Większa wybiórczość w stosunku do narządów docelowych
Większa selektywność wiązania bradykininy
Większa skuteczność hamowania apoptozy komórek śródbłonna
Większy wzrost zawartości i aktywności syntazy tlenku azotu w śródbłonnku aorty i kardiomiocytach
Silniejszy efekt antyoksydacyjny, przeciwzapalny, przeciwzakrzepowy i profibrynolityczny
Zwiększenie rezerwy wieńcowej w przewlekłym zespole wieńcowym

Wymienione mechanizmy plejotropowego działania statyn są szczególnie ważne u chorych z powikłaniami nadciśnienia tętniczego, a statyny w tej grupie chorych istotnie poprawiają rokowanie. Biorąc z kolei pod uwagę docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL, do osiągnięcia których należy dążyć u chorych z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, wskazane jest stosowanie w tej grupie chorych silnie działających statyn, czyli atorwastatyny lub rosuwastatyny, w dużych dawkach.

Synergistyczne działanie perindoprilu i atorwastatyny może wynikać z ich działania przeciwmiażdżycowego. Oba leki stabilizują blaszkę miażdżycową poprzez zahamowanie dysfunkcji śródbłonna, utleniania cholesterolu frakcji LDL oraz proliferacji mięśni gładkich.

W ramieniu lipidowym badania ASCOT 10 305 chorych ze stężeniem cholesterolu całkowitego poniżej 250 mg/dl poddano randomizacji do grupy otrzymującej placebo lub atorwastatynę. W porównaniu z placebo atorwastatyna obniżała liczbę zawałów serca niezakończonych zgonem lub zakończonych zgonem przypadków choroby wieńcowej o 53% (HR 0,47, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,32–0,69;  $p < 0,0001$ ) wśród pacjentów przydzielonych do terapii opartej na perindoprilu i amlodipinie, natomiast w grupie pacjentów leczonych atenololem i tiazidem ograniczenie częstości występowania punktu końcowego wynosiło zaledwie 16% (HR 0,84; 95% CI 0,60–1,17;  $p = 0,30$ ), co może wynikać ze szczególnej synergii działania przeciwmiażdżycowego atorwastatyny, perindoprilu i amlodipiny (ryc. 2) [22]. Ponadto na podstawie trwających 16 lat obserwacji pacjentów z badania ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm*) Gupta i wsp. [23] wykazali, że dołączenie do leków hipotensyjnych statyny w porównaniu z placebo obniża śmiertelność sercowo-naczyniową o 15%.



Rycina 2A, B. Częstość występowania zawału serca niezakończonym zgonem lub zgonem z powodu choroby wieńcowej w badaniu ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) (na podstawie [22]); NS (not statistically significant) – nieistotnie statystycznie

### Jak poprawić przestrzeganie zaleceń przez pacjenta leczonego z powodu nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii?

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) niemal połowa pacjentów nie stosuje się do zaleconego przez lekarza schematu leczenia. Zjawisko to jest szczególnie nasilone u osób ze schorzeniami przewlekłymi, skąpoobjawowymi lub wręcz bezobjawowymi, wymagającymi długotrwałego leczenia oraz stosowania kilku leków. Do takich schorzeń można zaliczyć nadciśnienie tętnicze i dyslipidemię.

U wielu chorych nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej nie są skutecznie leczone. Według badania NATPOL 2011 hipercholesterolemia w Polsce jest skutecznie leczona jedynie u 11% chorych, a nadciśnienie tętnicze u 26% [24]. O ile skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce systematycznie się zwiększa z 12% do 26% według badania NATPOL 2002 i 2011 roku, o tyle skuteczność leczenia dyslipidemii pozostaje bardzo niska. Wynika to zarówno z braku współpracy chorego w zakresie stosowania leczenia hipolipemizującego, jak i zalecenia przez lekarzy niskich dawek słabych statyn.

Wyniki badań EUROASPIRE (*European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events*), w których oceniano prewencję wtórną u osób z rozpoznaną chorobą wieńcową (po zawale serca, interwencjach przeszłonnych na naczyniach wieńcowych, pomostowaniu naczyń wieńcowych), ujawniły, że u ponad 80% chorych występowały podwyższone wartości cholesterolu. Mimo wzrostu częstości stosowania terapii hipolipemizującej (do 85%) w kolejnych edycjach badania skuteczność osiągania docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL była niska i wynosiła 30% [25].

W badaniu POL-FOKUS wskazano, że 7 z 10 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jednocześnie z lekami hipotensyjnymi otrzymywało statynę, a prawidłową kontrolę stężenia cholesterolu frakcji LDL osiągnęły zaledwie 4 spośród tych 7 osób [26]. Na niski wskaźnik stosowania statyn wśród polskich pacjentów niemal w każdej grupie wiekowej wskazują także dane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W metodologii badania w ocenie *adherence* zastosowano MPR (*medication possession ratio*) – wskaźnik oszacowany na podstawie analizy wypisywanych i realizowanych recept. Wskaźnik MPR 100% oznacza, że liczba posiadanych przez pacjenta tabletek jest równa liczbie dni od realizacji jednej recepty do realizacji kolejnej recepty (np. pacjent wykupił 90-tabletkowe opakowanie statyny, a kolejne wykupił po 90 dniach). Im niższy wskaźnik MPR, tym rzadziej pacjent realizował recepty i posiadał mniej leków niż liczba dni między realizacją kolejnych recept. W badaniu Wiśniowskiej i Skowron [27] wykazano, że wartość średniego MPR wynosiła 55,8% (w poszczególnych przedziałach wiekowych 52–63%). W żadnej grupie wiekowej *compliance* nie osiągnął poziomu minimalnego (80%) gwarantującego osiągnięcie korzyści klinicznych. Właściwy poziom przestrzegania zaleceń lekarskich odnośnie do leczenia statyną stwierdzono u 27,2% badanych. Najwięcej osób, we wszystkich grupach wiekowych, przerywało leczenie statyną w ciągu pierwszych 30 dni leczenia [27].

W celu poprawy jakości leczenia dyslipidemii konieczne jest upraszczanie terapii, zwłaszcza u chorych leczonych także z powodu nadciśnienia tętniczego. Dowiedziono, że największe prawdopodobieństwo kontynuowania terapii wiązało się z włączeniem kilku leków jednocześnie lub w niewielkim odstępie czasu. Zaobserwowano, że pacjenci rozpoczynający leczenie hipotensyjne i hipolipemizujące tego samego dnia lub w odstępie najwyżej miesiąca o 34%

lepiej przestrzegają zaleceń lekarskich [28], natomiast pacjenci, u których leki hipolipemizujące i hipotensyjne włączano w większym odstępie czasu, rzadziej w pełni przestrzegali schematu terapeutycznego [29].

Chapman i wsp. [28] w populacji amerykańskich pacjentów wykazali, że *adherence* pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii znacznie się pogorszyło po pierwszych 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii i wynosiło zaledwie 35,8%. Autorzy tego doniesienia podkreślali, że zmniejszenie liczby przyjmowanych przez pacjenta tabletek przy rozpoczynaniu terapii nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii może poprawiać *adherence* pacjentów.

Jedną z bardziej efektywnych metod zwiększenia skuteczności leczenia hipotensyjnego i hipolipemizującego jest zmniejszenie liczby przyjmowanych przez pacjenta tabletek. Uproszczenie schematu leczenia, w licznych badaniach i metaanalizach, wiązało się ze znaczną poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich niezależnie od grupy stosowanych leków. Istotne różnice obserwowano między pacjentami stosującymi leki raz na dobę w porównaniu z ich stosowaniem częściej. Zaobserwowano również, że mniejsza liczba dawek leków przyjmowanych przez pacjentów w ciągu dnia wiązała się nie tylko z poprawą współpracy, lecz również z zwiększeniem skuteczności leczenia.

Reasumując, stosowanie preparatu atorwastatyna/perindopril w jednej kapsułce może skutkować większą skutecznością leczenia i łatwiejszym osiągnięciem celu terapeutycznego zarówno w zakresie obniżenia ciśnienia tętniczego, jak i wpływu na wynik lipidogramu, a sam fakt dobrej kontroli ciśnienia tętniczego może być wskaźnikiem tego, że pacjent przyjmuje nie tylko lek hipotensyjny, ale także dodatkowo w tej jednej kapsułce statynę.

### Czy atorwastatyna może być podawana rano?

Powszechnie przyjęto zasadę, że leki hipolipemizujące powinny być stosowane w godzinach wieczornych, ze względu na szczyt endogennej syntezy cholesterolu w wątrobie w godzinach nocnych. Zasada ta dotyczy statyn starszej generacji, czyli prawastatyny, lowastatyny oraz simawastatyny, które cechują się krótkim okresem półtrwania (ok. 6 h). Obecnie najczęściej stosowane statyny, atorwastatyna i rosuwastatyna, mają dłuższe okresy półtrwania i mogą być stosowane także w godzinach porannych, ponadto metabolity atorwastatyny również hamują produkcję cholesterolu.

Awad i wsp. [30] w metaanalizie obejmującej 1034 chorych porównali wyniki lipidogramu u chorych leczonych statynami podawanymi w godzinach porannych i wieczornych. U chorych leczonych statynami długodziałającymi nie obserwowano różnic w zakresie parametrów lipidogramu w grupie pacjentów otrzymujących statynę rano i wieczorem.

Zalecanie stosowania statyny w godzinach porannych istotnie zwiększa odsetek chorych regularnie stosujących te leki.

### Perindopril z atorwastatyną w jednej kapsułce – dlaczego ten lek znajdzie zastosowanie w mojej codziennej praktyce?

#### 1. Lek ten stanowi połączenie skutecznych substancji o udowodnionym działaniu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych

Perindopril jest silnym, długodziałającym lekiem hipotensyjnym, a atorwastatyna silnie działającą statyną. Oba leki charakteryzują się unikalnymi właściwościami i plejotropowym działaniem. Synergę ich działania przeciwniażdżycowego wykazano w odniesieniu do zmniejszenia częstości występowania punktów końcowych w licznych badaniach (EUROPA, ASCOT-LLA).

#### 2. Lek złożony pozwala na poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich

W Polsce nadciśnienie tętnicze, a przede wszystkim dyslipidemia są niedostatecznie leczone. Jedynie 11% pacjentów osiąga docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL. Brak kontroli tych obu czynników ryzyka niweluje korzyści kliniczne wynikające z przyjmowania leków. Zalecanie terapii złożonej składającej się z perindoprilu i atorwastatyny może istotnie zwiększyć odsetek chorych przyjmujących regularnie statynę.

#### 3. Lek złożony z atorwastatyny i perindoprilu ma wskazania w licznych grupach chorych, a duża rozpiętość dawek pozwala na dobór terapii u wielu pacjentów

Lek złożony składający się z perindoprilu i atorwastatyny można stosować u chorych z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, przewlekłym zespołem wieńcowym, ale także po ostrych zespołach wieńcowych i rewaskularyzacjach naczyń wieńcowych. Szeroki zakres sześciu praktycznych dawek pozwala na indywidualizację leczenia zarówno nadciśnienia, jak i dyslipidemii u większości pacjentów (tab. 3) [31].

**Tabela 3.** Dostępne dawki preparatu złożonego atorwastatyna/perindopril (na podstawie [31])

Atorwastatyna	Perindopril	
10 mg	5 mg	10 mg
20 mg	5 mg	10 mg
40 mg	5 mg	10 mg

Warto pamiętać, że w przypadku potrzeby uzyskania większej redukcji ciśnienia tętniczego na polskim rynku dostępny jest lek złożony atorwastatyna/perindopril/amlodipina, co stwarza możliwość dalszej kontynuacji leczenia docelowo za pomocą leku złożonego.

## Konflikt interesów

Artykuł został przygotowany przy wsparciu finansowym firmy Servier Polska Sp. z o.o.

### Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in Poland. The most common cardiovascular risk factors are dyslipidemia and hypertension. Unfortunately, the percentage of patients with well-controlled dyslipidemia and hypertension remains very low. This is mainly due to insufficient statin therapy. Perindopril and atorvastatin are substances with a documented effect on reducing the incidence of cardiovascular events. The use of these drugs in one capsule can cause a significant increase in the percentage of patients properly treated and reaching the target values of blood pressure and LDL-cholesterol.

Key words: hypertension, hypercholesterolemia, perindopril, atorvastatin, combined therapy

Folia Cardiologica 2019; 14, 4: 368–375

### Piśmiennictwo

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014; 35(42): 2950–2959, doi: 10.1093/eurheartj/ehu299, indexed in Pubmed: 25139896.
2. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A, et al. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet.* 2008; 371(9623): 1513–1518, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8, indexed in Pubmed: 18456100.
3. Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol.* 2013; 71(4): 381–392, doi: 10.5603/KP.2013.0066, indexed in Pubmed: 23788344.
4. Bandosz P, O'Flaherty M, Drygas W, et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ.* 2012; 344: d8136, doi: 10.1136/bmj.d8136, indexed in Pubmed: 22279114.
5. Czarnecka D, Stolarz-Skrzypek K, Bednarski A, et al. Therapeutic strategies in poorly controlled hypertension in outpatient setting in Poland – POSTER study. *Folia Cardiol.* 2015; 10(4): 242–248.
6. Dalal JJ, Padmanabhan TNC, Jain P, et al. LIPITENSION: interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16(2): 240–245, doi: 10.4103/2230-8210.93742, indexed in Pubmed: 22470861.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group . 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021–3104, doi: 10.1093/eurheartj/ehy339, indexed in Pubmed: 30165516.
8. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019; 5(1): 1–84.
9. Sulicka J, Fornal M, Gryglewska B, et al. Selected cardiovascular risk factors in primary care patients. *Arterial Hypertens.* 2006; 10: 370–376.
10. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines, Document Reviewers. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34(38): 2949–3003, doi: 10.1093/eurheartj/ehz296, indexed in Pubmed: 23996286.
11. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012; 33(16): 2088–2097, doi: 10.1093/eurheartj/ehs075, indexed in Pubmed: 22511654.
12. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(2): 131–142, doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.011, indexed in Pubmed: 23219304.
13. Choi InS, Park IeB, Lee K, et al. Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health (KAMIR-NIH) investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibitors provide better long-term survival benefits to patients with AMI than angiotensin II receptor blockers after survival hospital discharge. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018 [Epub ahead of print]: 1074248418795897, doi: 10.1177/1074248418795897, indexed in Pubmed: 30130974.
14. Brugs JJ, van Vark L, Akkerhuis M, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and major cardiovascular endpoints in hypertension: A number-needed-to-treat analysis. *Int J Cardiol.* 2015; 181: 425–429, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.179, indexed in Pubmed: 25569271.
15. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure

- Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005; 366(9489): 895–906, doi: 10.1016/s0140-6736(05)67185-1.
16. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358(18): 1887–1898, doi: 10.1056/NEJMoa0801369, indexed in Pubmed: 18378519.
  17. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007; 370(9590): 829–840, doi: 10.1016/s0140-6736(07)61303-8.
  18. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol*. 2007; 577(1-3): 1–6, doi: 10.1016/j.ejphar.2007.07.061, indexed in Pubmed: 17716647.
  19. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, et al. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. *The Complior study. J Hypertens*. 2001; 19(4): 813–818, indexed in Pubmed: 11330885.
  20. Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, et al. EUROPA-PERFECT Investigators. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21(4): 269–279, doi: 10.1007/s10557-007-6041-3, indexed in Pubmed: 17657599.
  21. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, O’Keefe JH. Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. *Postgrad Med*. 2013; 125(4): 154–168, doi: 10.3810/pgm.2013.07.2687, indexed in Pubmed: 23933903.
  22. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006; 27(24): 2982–2988, doi: 10.1093/eurheartj/ehl403, indexed in Pubmed: 17145722.
  23. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018; 392(10153): 1127–1137, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8, indexed in Pubmed: 30158072.
  24. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol*. 2016; 74(3): 213–223, doi: 10.5603/KP.2016.0029, indexed in Pubmed: 27004543.
  25. Kotseva K, Wood D, Backer GDe, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *The Lancet*. 2009; 373(9667): 929–940, doi: 10.1016/s0140-6736(09)60330-5.
  26. Prejbisz A, Klocek M, Gąsowski J, et al. Factors associated with resistant hypertension in a large cohort of hypertensive patients: the Pol-Fokus study. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(4): 249–259, indexed in Pubmed: 25764004.
  27. Wiśniowska B, Skowron A. Evaluation of patients’ adherence to statins in Poland. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(1): 99–105, doi: 10.1185/03007995.2010.536745, indexed in Pubmed: 21091392.
  28. Chapman RH, Benner JS, Girase P, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005; 165(10): 1147–1152, doi: 10.1001/archinte.165.10.1147, indexed in Pubmed: 15911728.
  29. Agarwal S, Tang SSK, Rosenberg N, et al. Does synchronizing initiation of therapy affect adherence to concomitant use of antihypertensive and lipid-lowering therapy? *Am J Ther*. 2009; 16(2): 119–126, doi: 10.1097/MJT.0b013e31816b69bc, indexed in Pubmed: 19114872.
  30. Awad K, Serban MC, Penson P, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2017; 11(4): 972–985.e9, doi: 10.1016/j.jacl.2017.06.001, indexed in Pubmed: 28826569.
  31. Euvascor. Charakterystyka Produktu Leczniczego 07/2019. <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:xn87WRWfxNOJ:https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx%3Ftype%3D38135-c+&cd=1&hl=pl&ct=clnk&gl=pl> (21.08.2019).