

# Amlodypina i atorwastatyna pod postacią preparatu typu polypill – szansa na poprawę skuteczności w zakresie redukcji całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów starszych

## Polypill of amlodipine and atorvastatin – a chance to improve effectiveness of total cardiovascular risk's reduction in elderly patients

Agnieszka Neumann-Podczaska

Katedra Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

### Streszczenie

Aktualne rekomendacje podkreślają korzyści płynące ze stosowania preparatów złożonych, zawierających dwie lub trzy substancje czynne w jednej tabletkę. W pracy przedstawiono dotychczasowe efekty leczenia osiągnięte przy użyciu preparatu skojarzonego (typu polypill) zawierającego amlodypinę i atorwastatinę. (*Gerontol Pol 2016, 24, 151-154*)

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie, zaburzenia gospodarki lipidowej, amlodypina, atorwastatyna, preparat złożony

### Abstract

Current recommendations underline advantages of the usage of combined drugs, including two or three drugs in one pill. This paper presents previous effects of treatment achieved by using polypill of amlodipine and atorvastatin. (*Gerontol Pol 2016, 24, 151-154*)

**Key words:** hypertension, dyslipidaemia, amlodipine, atorvastatin, polypill

Pomimo postępu w dziedzinie kardiologii choroby układu krążenia stanowią nadal najczęstszą przyczynę zgonów. Według danych GUS w Polsce w 2013 na każde 100 tys. mieszkańców 461 osób zmarło z powodu chorób układu krążenia. Odsetek zgonów w grupie wiekowej 65 i więcej lat jest najwyższy. Spośród chorób układu krążenia przyczyną największej liczby zgonów są choroba niedokrwienna serca, w tym zawał mięśnia sercowego, i choroby naczyń mózgowych [1].

W ostatnich latach podejmowane są działania mające na celu zmniejszenie śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Jak pokazują badania, zmniejszenie to aż w 50% wynika z wdrożenia działań prewencyjnych, a w 40% – z poprawy skuteczności leczenia [2]. Warto więc poświęcić więcej uwagi czynnikom ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Do modyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego należą m.in. ta-

kie schorzenia jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe. Zgodnie z definicją można mieć na nie wpływ poprzez odpowiednią terapię lub zmianę stylu życia, ale pomimo postępów w farmakoterapii, skuteczne ich leczenie ciągle stanowi duże wyzwanie.

W badaniu PolSenior [3], wykonanym na reprezentatywnej dla Polski grupie osób starszych, nadciśnienie stwierdzono aż u ponad 76% starszych Polaków (76,1%), częściej u kobiet niż u mężczyzn (78,5% i 72,2%), przy czym największa częstość występowania charakteryzowała grupę wiekową 70-74 lata, w której chorowało na nadciśnienie aż 82,4% kobiet i 75,3% mężczyzn. Nieco ponad 3/4 osób z nadciśnieniem (77,0%) było świadomych istnienia choroby (znacznie częściej kobiety niż mężczyźni (81,4% i 69,2%). Z powodu nadciśnienia leczyło się 70,5% chorych (75,4% kobiet i 61,8% mężczyzn). Leczenie było skuteczne zaledwie u co czwartej osoby (24,4%) częściej u kobiet niż

u mężczyzn (26,2% i 20,5%). Przyznać jednak trzeba, że odsetek osób leczonych skutecznie w badaniu PolSenior jest i tak dwukrotnie wyższy niż w badaniach wcześniejszych (NATPOL i WOBASZ), co wskazuje na efektywność podejmowanych działań edukacyjnych.

Niestety nie ma dostępnych danych polskich z badań wykonanych na reprezentacyjnej grupie osób starszych dotyczących podejmowanego leczenia i jego skuteczności w przypadku współistnienia nadciśnienia i zaburzeń gospodarki lipidowej. Jednak na podstawie badania NHANES wykonanego na grupie reprezentatywnej dla całej populacji USA (National Health and Nutrition Examination Survey [4] pokazano, że leczonych było zaledwie 28,5% osób z tymi dwoma patologiami – częściej kobiety niż u mężczyźni (29,5% i 27,2%), a leczenie było skuteczne zaledwie u 9% chorych; skuteczniej byli leczeni mężczyźni (11,7% i 6,9%).

### Podatność chorych starszych na zalecenia dotyczące stosowanego leczenia

Jednym z typowych problemów klinicznych specyficznych dla chorych starszych jest jatrogenny zespół geriatryczny, czyli zespół objawów będących wynikiem stosowanej farmakoterapii. Wśród jego najważniejszych przyczyn wymienia się zarówno wielolekowość, jak i czynnik zależny od pacjenta, czyli problem z podatnością na zalecenia dotyczące stosowanego leczenia (ang. *compliance*).

Jeśli chodzi o niską podatność na zalecenia to problem ten obejmuje m.in. omińnięcie dawki lub celowe bądź omyłkowe zastosowanie niewłaściwego schematu dawkowania, nieprawidłowe przygotowywanie postaci leków, ale też np. przedwczesne przerywanie terapii. Przyczynia się do tego m.in. przewlekły charakter wielu schorzeń występujących u osób starszych i stąd konieczność stosowania leczenia przez dłuższy czas (często do końca życia), co w rzeczywistości jest codziennym testem dla wytrwałości terapeutycznej pacjentów (ang. *persistence*).

Rozpatrując przyczyny niskiej podatności i wytrwałości terapeutycznej pacjentów starszych zwraca się uwagę, że obok czynników takich jak zaburzenia sprawności funkcjonalnej (w tym np. zaburzenia pamięci, niepełnosprawność ruchowa) czy wysoki koszt leków, szczególnie istotnym parametrem decydującym o nieprzebraniu schematu terapii jest wzrost liczby tabletek przyjmowanych w ciągu dnia. Udowodniono, że przy 0-1 leków stosowanych dobowo względna szansa na utrzymanie leczenia wynosi 1 i spada do 0,72 przy zastosowaniu terapii 2-3 lekami, ale już do zaledwie 0,68 przy terapiach 4-7 preparatami dobowo [5].

### Preparat skojarzony zawierający amlodypinę i atorwastatynę

Aktualne rekomendacje podkreślają korzyści płynące ze stosowania preparatów złożonych, zawierających dwie lub trzy substancje czynne w jednej tabletkie. Wskazuje się na prostotę terapii, która – będąc przyjaźniejsza dla pacjenta – jest przez niego poprawniej stosowana, przez co zwiększa się jego podatność na zalecenia i wytrwałość terapeutyczna. Ma to szczególne znaczenie w przypadku pacjentów starszych, u których w związku z częstym niestosowaniem się do zaleceń dotyczących zarówno postępowania nefarmakologicznego (potencjalnie trudna modyfikacja utrwalanych przez lata nieprawidłowych zwyczajów żywieniowych czy istniejące ograniczenia dla zwiększenia aktywności fizycznej itp.), jak i farmakologicznego (niewykupowanie wszystkich leków, samodzielna zmiana dawkowania i czasu trwania leczenia itp.) osiągnięcie założeń terapeutycznych dotyczących wartości ciśnienia tętniczego krwi i stężenia poszczególnych frakcji lipidogramu jest często trudniejsze niż u osób młodszych. W tym kontekście, wśród nowych opcji farmakoterapii skojarzonej, jako korzystne wskazuje się m.in. stosowanie preparatu skojarzonego (typu *polypill*) zawierającego amlodypinę i atorwastatynę.

Cowie i wsp. [6] wykazali już ponad 10 lat temu, iż stosowanie preparatu złożonego zawierającego jednocześnie amlodypinę i atorwastatynę w terapii hipotensyjno-hipolipemizującej ma być skuteczne w kwestii redukcji zarówno ciśnienia tętniczego jak i stężenia LDL-cholesterolu. McKeage i Siddiqui [7] stwierdzili, iż zarówno biodostępność, jak i tolerancja leku złożonego są tożsame z amlodypiną i atorwastatyną stosowanymi osobno.

Badanie JEWEL oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu typu *polypill* (zakres dawek amlodypiny i atorwastatyny od 5/10 mg do 10/80 mg, odpowiednio) stosowanego przez 16 tygodni pokazało jego dużą skuteczność. Badano chorych zakwalifikowanych do leczenia w 122 ośrodkach w Wielkiej Brytanii i Kanadzie. W omawianym badaniu uzyskano wartości rekomendowane ciśnienia tętniczego krwi i stężenia LDL-cholesterolu aż u 62,9% chorych. Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów; działania niepożądane były stosunkowo rzadkie, a wśród nich wymieniano przede wszystkim obrzęki obwodowe oraz bóle głowy [8].

Li i wsp. [9] prowadząc badania na grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i stabilną chorobą niedokrwinną serca zwrócili uwagę, że już 14-dniowa terapia omawianym preparatem, poza efektami hipotensyjnym i hipolipemizującym, poprawiła również funkcję komórek śródbłonna. Badania z wykorzystaniem hodowli

komórek endotelium izolowanych z żyły pępowinowej [10] pokazały istnienie addytywnego i zależnego od dawki wzrostu uwalniania tlenu azotu przy zmniejszeniu nasilenia stresu oksydacyjnego. Jednoczesne stosowanie obydwu leków pozwalało również na zmniejszenie dysfunkcji endotelium w zakresie syntezy tlenu azotu wywołanej ekspozycją na LDL.

Spośród innych korzystnych efektów obserwowanych u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie amlodypiną i atorwastatyną w porównaniu do amlodypiny w monoterapii podkreśla się istotny spadek w surowicy stężeń wskaźników zapalenia (w tym białka C-reaktywnego, czynnika martwicy nowotworów typu  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ] oraz interleukiny 6), a także spadek insulinooporności [11] oraz korzystny wpływ na masę mięśnia lewej komory [12].

W pracach oceniających skuteczność preparatu skojarzonego, wiele miejsca poświęca się także poprawie podatności na zalecenia chorych i ich wytrwałości terapeutycznej. W tym kontekście ciekawe są badania Simons i wsp, którzy analizowali jaki odsetek pacjentów leczonych amlodypiną i atorwastatyną pod postacią osobnych preparatów lub w formie preparatu typu *polypill* przerywał farmakoterapię. Autorzy stwierdzili, że aż 50% pacjentów leczonych niezależnymi preparatami zawierającymi amlodypinę i atorwastatynę przerwało terapię w ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia, podczas gdy to samo zjawisko dotyczy tylko 33% osób leczonych preparatem typu *polypill* [13].

W badaniu AVALON pokazano, iż stosowanie amlodypiny 5 mg i atorwastatyny 10 mg pod postacią preparatu skojarzonego oprócz wzrostu efektywności klinicznej zapewniało też wymierne korzyści farmakoekonomiczne. W badaniu tym stwierdzono, że stosowanie preparatu skojarzonego przez 8 tygodni zamiast amlodypiny (5 mg) w monoterapii powoduje, że na każdym 100 leczonych dodatkowych 37,2 pacjentów osiąga wyznaczone wartości ciśnienia tętniczego krwi i stężenia

LDL-cholesterolu dodatkowo zmniejszając koszt terapii o 6,88 EUR na pacjenta [14,15]. Korzyści farmakoekonomiczne płynące ze stosowania preparatu typu *polypill* pokazano także w badaniach koreańskich, w których udowodniono 32% spadek kosztów leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą typu 2 leczonych preparatem skojarzonym amlodypiną 5 mg/atorwastatyną 10 mg w porównaniu do tych otrzymujących te substancje czynne jako pojedyncze preparaty [16].

Jedną z najważniejszych korzyści płynących ze stosowania postaci leku typu *polypill*, jest wzrost odsetka lekarzy stosujących leczenie farmakologiczne ukierunkowane nie na poszczególne czynniki ryzyka, ale na ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe, co z kolei przekłada się na większą kontrolę czynników ryzyka na poziomie populacyjnym. Ma to szczególne znaczenie w przypadku stosowania omawianego złożenia amlodypiny i atorwastatyny. Inne wymierne bardzo istotne korzyści płynące ze stosowania *polypill* to prostota stosowania leku zwiększająca zarówno *compliance*, jak i *persistence* pacjentów. Nie bez znaczenia jest również fakt, iż dzięki formulacji *polypill* obniża się koszt leczenia i w efekcie dostępność farmakoterapii dla szerokiej populacji pacjentów, co z kolei wpływa na poprawę wytrwałości farmakoterapeutycznej pacjentów.

W kontekście przedstawionych wyżej wyników badań klinicznych dotyczących stosowania amlodypiny i atorwastatyny pod postacią preparatu skojarzonego, podkreślić należy, iż jego stosowanie ma szczególne uzasadnienie w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi i współistniejącą dyslipidemią lub dodatkowymi czynnikami ryzyka wymagającymi stosowania statyn a także wśród osób z nadciśnieniem tętniczym krwi i współistniejącą chorobą niedokrwienną serca [17,18].

#### **Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

## Piśmiennictwo

1. <http://bip.stat.gov.pl/organizacja-statystyki-publicznej/rzadowa-rada-ludnosciowa/publikacje-rzadowej-rady-ludnosciowej/>.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H i wsp. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701.
3. Zdrojewski T, Więcek A, Grodzicki T i wsp. Rozpowszechnienie, świadomość i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 65. roku życia w Polsce. Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P (red). *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012:155-68.
4. Wong ND, Lopez V, Tang S, Williams GR. Prevalence, treatment, and control of combined hypertension and hypercholesterolemia in the United States. *Am J Cardiol*. 2006;98(2):204-8.
5. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, and registerability of the *polypill*. *Eur Heart J* 2006;27(14):1651-6.
6. Cowie MR. Simultaneous treatment of hypertension and dyslipidaemia may help to reduce overall cardiovascular risk: focus on amlodipine/atorvastatin single-pill therapy. *Int J Clin Pract* 2005;59(7):839-46.
7. McKeage K, Siddiqui MA Amlodipine/atorvastatin fixed-dose combination: a review of its use in the prevention of cardiovascular disease and in the treatment of hypertension and dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(1):51-67.
8. Richard Hobbs FD, Gensini G, John Mancini GB, Manolis AJ, Bauer B, Genest J, Feldman RD, Harvey P, Jenssen TG, da Silva PM; JEWEL Study Group. International open-label studies to assess the efficacy and safety of single-pill amlodipine/atorvastatin in attaining blood pressure and lipid targets recommended by country-specific guidelines: the JEWEL programme. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(4):472-80.
9. Li M, Xu A, Lam KS, Cheung BM, Tse HF. Impact of combination therapy with amlodipine and atorvastatin on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with coronary artery disease: combination therapy and adiponectin. *Postgrad Med* 2011;123(6):66-71.
10. Mason RP, Kubant R, Heeba G i wsp. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin in reversing LDL-induced endothelial dysfunction. *Pharm Res*. 2008;25(8):1798-806.
11. Fogari R, Preti P, Zoppi A i wsp. Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(10):817-22.
12. Ge CJ, Lu SZ, Chen YD, Wu XF, Hu SJ, Ji Y. 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(2):91-5.
13. Simons LA, Ortiz M, Calcino G. *Persistence* with a single pill versus two pills of amlodipine and atorvastatin: the Australian experience, 2006-2010. *Med J Aust* 2011;195(3):134-7.
14. Mishchenko O, Bezditko N, Adonkina V, Tkachova O. Pharmacoeconomic Grounding Of Using *Polypill* Amlodipine With Atorvastatin Versus Monodrugs In Patients With Hypertension And Dyslipidemia In Ukraine. *Value Health* 2014;17(7):A475.
15. Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D i wsp. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens* 2006; 8(8):571-81.
16. Park JH, Lee YH, Ko SK, Cha BS. Cost-effectiveness analysis of low density lipoprotein cholesterol-lowering therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes in Korea: single-pill regimen (amlodipine/atorvastatin) versus double-pill regimen (amlodipine+atorvastatin). *Epidemiol Health* 2015;37:e2015010.
17. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
18. 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.