

MARLENA BRONCEL<sup>1</sup>, KAMILA WÓJCIK<sup>2</sup>, ELŻBIETA JABŁONOWSKA<sup>2</sup>

## Znaczenie złożonych schematów leczenia w jednej tablecie w wybranych dziedzinach terapeutycznych\*

Expanding role of single tablets regimens in selected therapeutic areas

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

<sup>2</sup>Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

### KEY WORDS

adherence, single treatment regimen, antiviral therapy

### SUMMARY

One of the main methods for improving adherence to therapeutic recommendations is simplification of treatment regimens or decrease of the frequency and number of medicines taken during a day. Unfortunately, in the case of most chronic illnesses, such as: arterial hypertension, coronary disease, cardiac insufficiency, HIV or HCV infection, it is not possible to reduce the number of medicines, because only using several drugs with different mechanisms of action provides high efficacy and safety of therapy. Thus the concept of a single tablet regimen (STR).

A huge progress has been made in the treatment of HIV infection. At the moment, there are many antiretroviral drugs available on the market, which limit HIV replication and progression of the disease. Typical antiretroviral regimen consists of three different drugs, which may be combined in one tablet. Single tablet regimens are as effective as other therapeutic schemes and have a favorable safety profile. In many studies, the highest adherence has been described for drugs taken once a day in the form of one tablet. According to Polish and international recommendations, compound drugs, such as Atripla, Eviplera and Stribild, belong to preferred antiretroviral regimens. Single tablet regimen administered once a day is the perfect therapeutic option in patients looking for simplified therapy.

Development of research on antiretroviral drugs contributed to currently observed revival in the treatment of HCV infection. Recently approved drugs are characterized by high efficacy and good tolerance and safety. Their mechanism of action involves direct inhibition of HCV replication. The use of the right combination of these drugs in most patients allows elimination of HCV infection without the use of pegylated interferon. At the moment, Harvoni is the only compound available as STR approved in Poland for interferon-free treatment of HCV infection. It shows few interactions with other drugs, which is especially important in patients with HIV co-infection, who take antiretroviral drugs. Harvoni is highly effective and very well tolerated even by people with liver cirrhosis or HIV/HCV co-infection.

O skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii decyduje nie tylko właściwa diagnoza lekarska i ordynacja odpowiedniego leku, ale przede wszystkim dobra współpraca pomiędzy pacjentem a zespołem terapeutycznym (lekarzem, farmaceutą, pielęgniarką).

Mimo rozpowszechnienia wiedzy na temat chorób przewlekłych oraz olbrzymiego postępu w tworzeniu coraz to lepszych leków, pacjenci nadal są leczeni nieskutecznie (1).

Przyczyny tego zjawiska są różnorodne, ale jedną z najważniejszych, wymienianych zawsze na pierwszym

\*Artykuł powstał dzięki wsparciu firmy Gilead Sciences Poland.

miejscu, jest nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń terapeutycznych, określane w języku angielskim terminem *non-adherence* (tab. 1) (2-4).

*Adherence* definiuje się jako współpracę chorego z lekarzem i obejmuje ono dwa zasadnicze pojęcia: *compliance* – stopień stosowania się do zaleceń lekarskich, oraz *persistence*, czyli czas właściwie przez pacjenta realizowanej terapii. Najczęściej używanym wykładnikiem *compliance* jest wskaźnik MPR (ang. *medication possession ratio*), czyli stosunek liczby dawek leku przyjętych przez pacjenta w danym okresie do zalecanej przez lekarza liczby dawek (2-4). Zaś miarą *persistence* jest procent pacjentów pozostających w terapii w zaleconym okresie czasu (bez przerw dłuższych niż 30 dni) (2-4).

O stopniu przestrzegania zaleceń decyduje wiele czynników: wiek pacjenta, jego zdolności percepcyjne, wiedza chorego o przewlekłej naturze i konsekwencjach choroby, indywidualne podejście do zastosowanej farmakoterapii, rodzaj i czas trwania choroby, schemat leczenia, organizacja ochrony zdrowia w zakresie danej jednostki chorobowej, częstota wizyt lekarskich, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, polipragmazja, status ekonomiczny chorego (tab. 2) (2). Należy pamiętać, że chorzy regularnie przyjmują leki wówczas, gdy ich dawkowanie ograniczone jest do 1-2 razy dziennie, liczba tabletek nie przekracza dwóch na dobę, a czas terapii nie trwa dłużej niż 3-6 miesięcy (5). Pacjent po opuszczeniu gabinetu lekarskiego przypomina sobie około 50% informacji przekazanych przez lekarza, przy czym połowa z nich jest zapamiętywana niepoprawnie. Im więcej danych, im bardziej skomplikowany schemat leczenia, tym większe prawdopodobieństwo nieskutecznej terapii (2). W Walii 38,2% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie stosuje się do zalecanej terapii, w Anglii – 41,5%, w Polsce – 57,6%, a na Węgrzech aż 70,3% (6). Stopień przestrzegania zaleceń jest najwyższy na początku leczenia i zmniejsza się wyraźnie z upływem czasu. Wyniki badania PREMIER (Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery) wykazały, że nieprawidłowa realizacja planu terapeutycznego przez pacjentów po zawale serca jest najważniejszą przyczyną zmniejszenia skuteczności terapii (7). Już po miesiącu od zakończenia hospitalizacji z zaleceniem przyjmowania kwasu acetylosalicylowego, leku

**Tabela 1.** Przyczyny nieskutecznej farmakoterapii.

Nieprzestrzeganie zasad terapii ( <i>poor adherence</i> lub <i>non-adherence</i> )
Podeszły wiek pacjenta
Polifarmakoterapia
Niekorzystne interakcje leków
Polekowe działania niepożądane
Inercja lekarska
Oporność na działanie leku
Niska skuteczność monoterapii

**Tabela 2.** Przyczyny *non-adherence* pacjentów.

Skomplikowany schemat dawkowania
Długi czas leczenia
Polipragmazja
Podeszły wiek
Bezobjawowość choroby
Problem z zapamiętywaniem zaleceń, demencja
Depresja, samotność
Niskie poczucie choroby przez pacjenta
Wysokie ryzyko działań niepożądanych
Wysoki koszt terapii
Brak porozumienia między pacjentem a lekarzem
Zła organizacja służby zdrowia, szczególnie w krajach rozwijających się
Inercja lekarska

beta-adrenolitycznego i statyny 12% pacjentów przerwało przyjmowanie wszystkich trzech leków, 4% – dwóch leków i 18% – jednego leku (7). Sytuacja ta przedstawiała się jeszcze bardziej dramatycznie po upływie 3 lat od zawału serca – ponad połowa chorych nie stosowała leków zgodnie z wytycznymi (8). U chorych, którzy całkowicie zaprzestali przyjmowania preparatów leczniczych, roczne przeżycie było znamienne krótsze (88,5 vs. 97,7%) w porównaniu z tymi, którzy terapię kontynuowali (7). W innej pracy, opublikowanej przez grupę badaczy kanadyjskich, oceniano wpływ przestrzegania przez pacjentów zaleceń terapeutycznych, w odniesieniu do statyn, na występowanie incydentów naczyniowo-mózgowych (9). Do analizy włączono 112 092 chorych w prewencji pierwotnej leczonych statynami w latach 1999-2004. Zalecanych leków nie stosowało 55% badanych i tak jak można było się spodziewać wśród tych, którzy przestrzegali zaleceń lekarskich, częstość incydentów naczyniowo-mózgowych była znamienne mniejsza niż u pozostałych (9). W populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 około 20% chorych, przez 1/5 roku, nie przyjmowało ordynowanych im doustnych leków przeciwcukrzycowych, hipotensyjnych oraz statyn (10).

Brak właściwego przestrzegania zaleceń powoduje niewłaściwą kontrolę choroby, pogorszenie stanu zdrowia chorego, wzrost częstości hospitalizacji oraz kosztów leczenia (2). Według danych WHO z 2003 roku przyjmuje się, że około połowa pacjentów stosujących leki przewlekłe to pacjenci typu *non-adherence* (1). U tych chorych ryzyko zgonu może być nawet dwukrotnie wyższe w porównaniu do pacjentów z wysokim stopniem przestrzegania zaleceń terapeutycznych (11). W badaniu CODE-2 (Cost of diabetes in Europe-2) wykazano, że koszty leczenia ponad 10 mln pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiły 29 mld \$, co stanowiło około 5% wszystkich wydatków zdrowotnych krajów,

w których to badanie było prowadzone. Natomiast koszty związane z niewłaściwym stosowaniem się do zasad terapii wynikające z leczenia powikłań cukrzycy były 3-4 razy wyższe niż u chorych regularnie przyjmujących leki (12).

Wśród jednostek chorobowych, w których leczeniu pacjenci wykazują się niesystematycznym stosowaniem leków, wymienia się między innymi: choroby układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, chorobę wieńcową, zaburzenia lipidowe), depresję, cukrzycę, przewlekłą chorobę obturacyjną płuc, astmę oskrzelową, osteoporozę, gruźlicę (13, 14). Od momentu wprowadzenia terapii antyretrowirusowej (ang. *combined antiretroviral therapy* – cART) do grupy tej zalicza się również leczenie zakażenia wirusem HIV, którego kliniczną manifestacją jest zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immune deficiency syndrome* – AIDS). Wspólnym mianownikiem tych chorób jest ich przewlekły charakter, konieczność polifarmakoterapii i stosowania jej do końca życia pacjenta.

Jeżeli dodatkowo spojrzeć się na częstość występowania wymienionych powyżej chorób przewlekłych, wówczas nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych urasta do problemu o światowym zasięgu, nie tylko w aspekcie zdrowia pojedynczego pacjenta, ale ze względu na poważne globalne konsekwencje społeczne i ekonomiczne. Prognoza WHO na rok 2020 przewiduje, że choroby te będą stanowić około 65% wszystkich jednostek chorobowych (1). Dlatego też poprawa przestrzegania przez pacjentów zasad zalecanej terapii powinna stać się głównym wyzwaniem dla służb medycznych w XXI wieku.

Głównymi działaniami zmierzającymi do poprawy *adherence* są:

- uproszczenie schematów dawkowania,
- stosowanie leków o przedłużonym działaniu, długim okresie półtrwania,
- zwiększenie systematyczności wizyt lekarskich,
- poprawa komunikacji między pacjentem a zespołem terapeutycznym,
- edukacja pacjenta.

Poprzez uproszczenie terapii rozumie się zmniejszenie częstości i ilości przyjmowanych leków w ciągu doby. Niestety w większości przypadków nie jest możliwa redukcja liczby leków, ponieważ tylko i wyłącznie stosowanie kilku leków o różnych mechanizmach działania gwarantuje wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii (tab. 3). Stąd też rodziła się koncepcja leków złożonych.

**Tabela 3.** Korzyści związane ze stosowaniem leków złożonych.

Poprawa przestrzegania zaleceń terapeutycznych
Uproszczenie schematu leczenia
Większa skuteczność kliniczna (efekt addytywny/synregistyczny)
Zmniejszenie działań niepożądanych
Niższy koszt terapii

Najwcześniej o przewadze polifarmakoterapii nad monoterapią w chorobach przewlekłych przekonano się u pacjentów chorych na nadciśnienie tętnicze. Wyniki dużych randomizowanych badań ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes) (15) i HOT (Hypertension Optimal Treatment) (16) niezbicie udowodniły, że docelowe wartości ciśnienia tętniczego w monoterapii osiąga niewielki odsetek pacjentów. W ramieniu nadciśnieniowym badania ASCOT-BPLA, blisko 90% pacjentów z HA, należących do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, musiało otrzymywać co najmniej dwa leki hipotensyjne, celem obniżenia wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mmHg. Ponadto wykazano wśród chorych stosujących amlodypinę i perindopril znamiennej redukcję w zakresie śmiertelności całkowitej, sercowo-naczyniowej, występowania incydentów sercowo-naczyniowych i udarów mózgu, a także nowych zachorowań na cukrzycę. Metaanaliza wyników 42 kontrolowanych badań przeprowadzonych u 11 000 chorych z nadciśnieniem tętniczym udowodniła, że dodatkowy efekt hipotensyjny wynikający z połączenia leków z dwóch różnych grup jest prawie 5-krotnie wyższy niż podwojenie dawki pojedynczego leku (17).

Pierwsze leki złożone, które pojawiły się już w latach 50. XX wieku, zawierały hydrałazynę lub rezerpinę. W latach 60. wprowadzono leki będące połączeniem metyldopy z diuretykiem, rezerpiny z diuretykiem. Stanowiły one wówczas wartościowe uzupełnienie leczenia nadciśnienia tętniczego, odznaczając się wysoką skutecznością hipotensyjną. Jednak częste i poważne działania niepożądane przyczyniły się do wycofania tychże leków z rynku farmaceutycznego. Na kolejne leki złożone przyszło nam czekać kilkanaście lat.

Obecnie stosuje się skojarzenia leków o dłuższym czasie działania i korzystniejszym profilu metabolicznym. Najczęściej zalecanymi są leki zawierające substancję blokującą układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitor enzymu konwertazy angiotensyny – ACEI lub sartan) w połączeniu z diuretykiem bądź antagonistą wapnia. Korzystnym metabolicznie jest połączenie ACEI z diuretykiem tiazydopodobnym (indapamidem). Skojarzenie zaś ACEI z diuretykiem tiazydowym obniża ryzyko rozwoju cukrzycy *de novo*, która może się pojawić w przypadku monoterapii tiazydem. Ponadto diuretyk zwiększa wrażliwość leków oddziałujących na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Korzystnym pozostaje przeciwstawny wpływ diuretyku i ACEI lub sartanów na gospodarkę potasową. Pierwszym dużym badaniem wielośrodkiem z zastosowaniem preparatu złożonego było badanie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: preterax and diamicron MR Controlled Evaluation) (18). Uczestniczyło w nim 11 140 chorych na cukrzycę typu 2, którzy losowo oprócz standardowego leczenia otrzymali terapię skojarzoną perindoprilu z indapamidem lub placebo. Połączenie ACEI z diuretykiem tiazydopodobnym znamienne obniżyło częstość występowania zdarzeń wieńcowych (RRR = 14%, p = 0,02), śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (RRR = 18%, p = 0,027), śmiertelność

całkowitą (RRR = 14%,  $p = 0,025$ ) oraz ryzyko rozwoju mikroalbuminurii (RRR = 21%,  $p < 0,0001$ ) i nasilenia nefropatii (RRR = 24%,  $p < 0,05$ ). Kolejnym programem badawczym, w którym stosowano złożony preparat hipotensyjny (benazepril + amlodypina), było badanie ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) (19). Otrzymane wyniki wykazały po raz kolejny, że zastąpienie dwóch leków hipotensyjnych preparatem złożonym istotnie poprawia skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego (odsetek pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego wzrósł dwukrotnie). Należy również podkreślić, że terapia lekiem złożonym nie wymaga podawania maksymalnych dawek leków, co zmniejsza istotnie ryzyko działań niepożądanych. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego ESH (European Society of Hypertension) preparaty złożone można stosować nie tylko w sytuacji, gdy monoterapia jest nieskuteczna i zachodzi konieczność dołączenia drugiego leku, ale także w momencie rozpoczęcia terapii hipotensyjnej (20, 21). W badaniu STRATHE (STRAtegies of Treatment in Hypertension Evaluation) u pacjentów z niepowikłanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym zastosowano trzy schematy leczenia hipotensyjnego z wykorzystaniem perindoprylu i indapamidu: I – leczenie skojarzone tymi dwoma lekami hipotensyjnymi w małych dawkach, II – monoterapia, III – rozpoczęcie leczenia od monoterapii poprzez zwiększanie dawki lub dołączenie kolejnego leku w przypadku nieskuteczności monoterapii. Obserwacja trwała 9 miesięcy. W grupie I stwierdzono najwyższy odsetek skutecznie leczonych chorych – 62%, w grupie II – 49%, a w III – 47% (22). Częstość objawów niepożądanych we wszystkich przypadkach była porównywalna, przy czym w grupie I u ponad połowy chorych leczonych optymalnie nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych.

Należy zwrócić jednak uwagę, że terapia dwulekowa nie wyrównuje ciśnienia tętniczego u wszystkich pacjentów (23). U około 60% chorych należy dołączyć trzeci lek. W ubiegłym roku na rynku polskim pojawił się lek zawierający trzy bardzo ważne substancje o działaniu hipotensyjnym: perindopryl, amlodypinę i indapamid. Badanie PIANIST (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients) przeprowadzone u 4731 pacjentów wyjściowo z niewyrównanym ciśnieniem tętniczym wykazało, że przedstawienie na terapię trójlekową na okres 4 miesięcy pozwala uzyskać docelowe wartości ciśnienia tętniczego u 72% pacjentów. Średnie obniżenie ciśnienia tętniczego wyniosło 28,3 mmHg, umożliwiając w ten sposób osiągnięcie średniej wartości pomiaru ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim 132,2/80 mmHg. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym spadek ciśnienia wyniósł do 45 mmHg, u chorych zaś z postacią łagodną – do 18 mmHg. Skuteczność terapii trójlekowej była niezależna od wyjściowego rodzaju leczenia hipotensyjnego (24).

W ślad za hipotensyjnymi lekami złożonymi pojawiły się skojarzone wziewne leki (beta-2 długodziałający sympatykomimetyk + glikokortykosteroid, np. salmeterol/flutyka-

zon, formoterol/budezonid) zalecane w astmie i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, leki obniżające stężenie cholesterolu LDL (symwastatyna/ezetymib) oraz leki przeciwbólowe. Jednym z najbardziej obecnie rozpowszechnionych leków złożonych jest skojarzenie tramadolu z paracetamolem (25). Takie połączenie gwarantuje skuteczną terapię przeciwbólową u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim ostrym bólem oraz u chorych z bólem przewlekłym, szczególnie o charakterze zaostrzeń. Skojarzenie tych dwóch substancji czynnych w jednej tabletkie pozwoliło na zmniejszenie dawki leków przy jednoczesnej poprawie skuteczności terapeutycznej i lepszej tolerancji, z wyraźnie mniejszym odsetkiem działań niepożądanych (51% całkowitych działań niepożądanych leku złożonego vs. 73% tramadolu) oraz znacznie lepszym wypełnianiem zaleceń lekarskich przez pacjenta. Ponadto początek działania leku złożonego jest szybszy niż tramadolu i czas działania dłuższy niż każdego z tych leków oddzielnie (25).

Kolejnym problemem, wokół którego toczą się obecnie bardzo ożywione dyskusje, jest wdrożenie do leczenia tabletki typu *polypill/polycap*, przez niektórych określanej mianem „supertabletki”. Podstawą stworzenia w kardiologii takiej tabletki była hipoteza, że połączenie w małych dawkach czterech substancji: ACEI, beta-adrenolityku, statyny i aspiryny w prewencji pierwotnej powinno prowadzić do 75% redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych (26). Inni badacze założyli, że skojarzenie beta-adrenolityku, diuretyku tiazydowego, ACEI, statyny, aspiryny i kwasu foliowego może obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe nawet o 80% (27). Podstawą tych koncepcji był udowodniony korzystny wpływ poszczególnych składowych *polypillu* na najważniejsze czynniki ryzyka miażdżycy: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię, nadreaktywność płytek krwi, hiperhomocysteinemię. Udowodniono również, że wprowadzenie takiej postaci leku wiąże się z licznymi udogodnieniami zarówno dla lekarza, jak i pacjenta oraz istotną redukcją kosztów terapii. W 2009 roku ogłoszono wyniki badania TIPS oceniającego po raz pierwszy skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne *polypillu* złożonego z hydrochlorotiazyd (12,5 mg), atenololu (50 mg), ramiprylu (5 mg), symwastatyny (20 mg) i aspiryny (100 mg) (5). Badanie przeprowadzono w Indiach u pacjentów w wieku 45-80 lat, w prewencji pierwotnej obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka miażdżycy. W grupie ( $n = 412$ ) otrzymujących lek złożony przez 12 tygodni uzyskano obniżenie ciśnienia skurczowego (RRs) o 7,4 mmHg, ciśnienia rozkurczowego (RRr) o 5,6 mmHg, co było porównywalne z wartościami obserwowanymi u chorych leczonych trzema hipotensyjnymi lekami. Największym jednak zaskoczeniem był istotnie mniejszy spadek stężenia cholesterolu po leczeniu *polypillem* niż po samej symwastatynie stosowanej w tej samej dawce dobowej. Wyniki badania TIPS nie potwierdziły w sposób jednoznaczny, że efekt kliniczny uzyskany za pomocą *polypillu* jest taki sam, jak skumulowany efekt jej pojedynczych składników.

Badanie UMPIRE było randomizowanym programem porównującym skuteczność leczenia preparatem wielo-

składnikowym (zawierającym 75 mg aspiryny, 40 mg symwastatyny, 10 mg lizynoprylu, 50 mg atenololu lub 75 mg aspiryny, 40 mg symwastatyny, 10 mg lizynoprylu, 12,5 mg hydrochlorotiazidu) – grupa I (n = 1002), z konwencjonalną terapią – grupa II (n = 1002) u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (28). Głównymi celami UMPIRE była ocena stopnia przestrzegania przyjmowania zalecanych leków oraz zmian wartości ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu frakcji LDL. Po 15 miesiącach wykazano istotnie lepsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w grupie I (86 vs. 65%; RR = 1,33; 95%CI: 1,26-1,41; p < 0,001), wyższy spadek RRs (-2,6 mmHg; 95%CI: -4,0 do -11 mmHg; p < 0,001) oraz istotnie większe obniżenie LDL-C (-4,2 mg/dl; 95%CI: -6,6 do -1,9 mg/dl; p < 0,001). Pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania niepożądanych działań oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych (5 vs. 3,5%; RR = 1,45; 95%CI: 0,94-2,24; p = 0,09).

Stosowanie leków złożonych z kilku różnych substancji wymaga jednak dalszych, prospektywnych badań, a czas pokaże, czy *polypill/polycap* znajdzie szersze zastosowanie w codziennej praktyce lekarskiej.

## ZNACZENIE ZŁOŻONYCH SCHEMATÓW LECZENIA W LECZENIU ZAKAŻENIA HIV

Zakażenie ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV) jest istotnym problemem zdrowia publicznego na świecie ze względu na stale rosnącą liczbę nowych zakażeń.

Od czasu wdrożenia badań w 1985 roku do 30 października 2014 roku w Polsce stwierdzono zakażenie HIV u 18 425 osób, w tym u 3177 pacjentów rozpoznano AIDS (29). Rzeczywista liczba osób zakażonych HIV jest wielokrotnie większa. Szacuje się, że faktycznie zakażonych jest ponad 40 000 osób, co oznacza, że jedynie około 30% osób seropozytywnych wie o swoim statusie serologicznym (30).

W pierwszych latach epidemii w Polsce główną drogę rozprzestrzeniania się zakażenia HIV stanowiło stosowanie dożylnych środków psychoaktywnych. Od 2001 roku obserwuje się odwrócenie tych trendów. Wśród nowych zachorowań w ostatnich latach dominują zakażenia nabyte w drodze kontaktów seksualnych, a wśród nich najwięcej jest zakażeń nabytych podczas kontaktów seksualnych między mężczyznami (29).

Istotą zakażenia HIV jest postępujący deficyt immunologiczny rozwijający się w związku z postępującym uszkodzeniem limfocytów T o fenotypie CD4.

W krajach rozwiniętych, także w Polsce, zakażenie HIV często rozpoznawane jest późno, gdy liczba limfocytów CD4 jest niższa niż 350 komórek/ $\mu$ l lub gdy występują objawy zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS) (31). Szacuje się, że późne rozpoznanie zakażenia HIV dotyczy od 10 do 44% pacjentów w Europie i Stanach Zjednoczonych (32).

Późne zdiagnozowanie zakażenia HIV wiąże się z gorszym rokowaniem, gdyż zmniejsza ono szansę na zadowalającą

odbudowę układu immunologicznego, a także zwiększa ryzyko zakażenia partnerek/partnerów seksualnych przez osobę nieświadomą swojego zakażenia.

Polska zajmuje jedno z ostatnich miejsc w Europie, jeśli chodzi o liczbę wykonywanych testów w kierunku HIV. Wzrastająca liczba nowych zakażeń, a zwłaszcza późnych rozpoznań, jest uzasadnieniem do częstszego zlecania badań w kierunku zakażenia HIV przez lekarzy rodzinnych i innych specjalistów, zwłaszcza u pacjentów z ryzykownymi zachowaniami czy nieswoistymi objawami ogólnymi. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej w przypadku niespecyficznych objawów zbyt rzadko kierują pacjentów na testy w kierunku HIV. Ze względu na uwarunkowania panujące w społecznościach lokalnych i na stereotypy dotyczące grup ryzyka lekarze rodzinni rzadko myślą o diagnostyce w kierunku zakażenia HIV.

Dlatego też istotne jest, by lekarze rodzinni powszechnie wykonywali badanie u swoich pacjentów w kierunku HIV, pamiętając, że część z nich prowadzi bardziej lub mniej aktywne życie seksualne, a niektórzy zażywają substancje psychoaktywne lub eksperymentują z narkotykami. To lekarze rodzinni mają największe szanse wczesnego rozpoznania zakażenia HIV u swoich pacjentów.

Wykonanie badania w kierunku HIV należy rozważyć również w diagnostyce różnicowej każdej choroby przebiegającej nietypowo, niepoddającej się leczeniu lub nawracającej. A zatem testowanie w kierunku zakażenia HIV dotyczy lekarzy każdej specjalizacji, a zwłaszcza lekarzy rodzinnych w następujących stanach klinicznych:

- gorączka o niejasnej etiologii,
- utrata masy ciała o niejasnej etiologii,
- trombocytopenia i/lub leukopenia o niejasnej etiologii,
- biegunka przewlekła,
- zapalenie jelit o niejasnej etiologii,
- inne zakażenia przenoszone drogą płciową: HPV, kiła, rzeżączka,
- nowotwory: inwazyjny i nieinwazyjny rak szyjki macicy, mięsak Kaposiego, chłoniaki, rak odbytu i inne,
- mykobakteriozy płucne lub rozsiane,
- nawracające bakteryjne i śródmiąższowe zapalenia płuc,
- nawracająca kandydoza jamy ustnej, krtani, tchawicy i/lub oskrzeli, przetyku i żołądka,
- półpasiec zajmujący > 2 dermatomy/nawracający,
- limfadenopatie niejasnego pochodzenia,
- zespół wyniszczenia niejasnego pochodzenia,
- zespół mononukleozopodobny,
- wirusowe zapalenie wątroby typu C, B i A,
- zapalenie ślinianek niejasnego pochodzenia,
- opryszczkowe zapalenie jamy ustnej nawracające,
- leukoplakia włochata (3).

Zaleca się testowanie HIV u osób z objawami choroby definiującej AIDS.

Wczesne zdiagnozowanie zakażenia HIV pozwala na rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej na niezaawansowanym etapie choroby.

PTN AIDS zaleca rozpoczęcie leczenia u wszystkich pacjentów z liczbą limfocytów CD4 poniżej 500 komórek/ $\mu$ l (31).

Leczenie antyretrowirusowe polega na zastosowaniu połączenia leków antyretrowirusowych o zróżnicowanym mechanizmie działania. Wszystkie zalecane pierwszorazowe (preferowane) schematy leczenia zawierają dwa analogi nukleozydowe w połączeniu z nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy lub inhibitorem proteazy wzmacnianym rytonawirem lub inhibitorem integrazy (tab. 4).

Dzięki tej terapii możliwe jest zahamowanie progresji zakażenia HIV, a w konsekwencji zmniejszenie częstości występowania infekcji oportunistycznych oraz liczby zgonów z powodu AIDS. Wynikiem skutecznej terapii przeciwwirusowej jest zahamowanie replikacji HIV i odbudowa immunologiczna widoczna we wzroście liczby limfocytów CD4.

Dostępne obecnie leki nie powodują całkowitej eradykacji HIV z organizmu i tym samym leczenie antyretrowirusowe musi być kontynuowane do końca życia pacjenta. W przeszłości dostępne były nieliczne i skomplikowane schematy antyretrowirusowe, a terapia była ukierunkowana głównie na walkę o życie pacjenta. Obecnie dysponujemy wieloma równie skutecznymi lekami antyretrowirusowymi, więc większą uwagę zwraca się na komfort życia pacjenta. Przekłada się to na uproszczenie terapii i coraz powszechniejsze stosowanie schematów jednotabletkowych.

Skuteczność terapii antyretrowirusowej zależy przede wszystkim od „adherencji”, czyli stosowania się do zaleceń dotyczących przyjmowania optymalnych dawek leków we właściwych odstępach czasu (33-35).

Wykazano, że stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich pogarsza się wraz ze wzrostem liczby zażywanych tabletek oraz częstości dawkowania (36, 37). Wykazano najwyższą adherencję w przypadku leków stosowanych raz dziennie w postaci jednej tabletki (38). W związku z tym opracowano schematy leczenia antyretrowirusowego, zawierające kilka substancji antyretrowirusowych w pojedynczej tabletkie przyjmowanej raz na dobę (ang. *single-tablet*

*regimen* – STR). Obecnie zarejestrowane są trzy leki złożone do leczenia antyretrowirusowego.

Pierwszym z nich jest lek Atripla zarejestrowany przez FDA w 2006 roku. Każda tabletkę leku Atripla zawiera: 600 mg efawirenu, 200 mg emtrycytabiny i 245 mg dizoprosyłu tenofowiru (w postaci fumaranu). Lek Atripla może być stosowany u pacjentów doświadczonych terapeutycznie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Atripla są: zawroty głowy, nudności, wysypka, nietypowe sny, bóle głowy, biegunka, wymioty, podwyższony poziom kinazy kreatynowej we krwi, dyslipidemia oraz hipofosfatemia (39).

W badaniu Juday i wsp. wśród stosujących lek Atripla optymalną adherencję osiągnęło 2,1 raza więcej pacjentów niż chorzy stosujący wielotabletkowe schematy terapeutyczne (40). W innym badaniu wykazano, że pacjenci stosujący lek Atripla rzadziej wymagali zmiany leczenia niż chorzy, u których stosowano dwutabletkowy schemat terapeutyczny (emtrycytabina/tenorowir + efawirenz) lub wielotabletkowy zawierający inhibitor proteazy (41).

Eviplera jest kolejnym lekiem skojarzonym zawierającym: 25 mg rylpiwiryny, 200 mg emtrycytabiny i 245 mg tenofowiru dizoprosyłu. W 2011 r. FDA i EMA zarejestrowały lek Eviplera w oparciu o wyniki badań ECHO i TRIVE do stosowania u dorosłych zakażonych HIV-1 dotychczas nieleczonych antyretrowirusowo, z HIV-RNA  $\leq$  100 000 kopii/ml i bez znanej mutacji związanej z opornością na składniki leku. W 2013 r. FDA i EMA uwzględniając wyniki badań: GS-US-264-0106 (SPIRIT) i GS-US-264-0111 rozszerzyły zakres rejestracyjny leku Eviplera o pacjentów dotychczas skutecznie leczonych innymi schematami antyretrowirusowymi.

Badanie GS-US-264-0106 (SPIRIT) wykazało wysoką skuteczność wirusologiczną i poprawę parametrów lipidowych u pacjentów, u których schemat oparty na inhibitorze proteazy wzmacnianym rytonawirem zastąpiono lekiem Eviplera. W badaniu GS-US-264-0111 wykazano, że po zamianie leku Atripla na lek Eviplera, u 94% pacjentów nadal stwierdzono niewykrywalną wiramię HIV w 48. tygodniu

**Tabela 4.** Zarejestrowane w Polsce leki antyretrowirusowe i ich symbole (trzyliterowe) (31).

NRTI	NNRTI	PI	Inhibitory fuzji	Inhibitory integrazy	Inhibitory koreceptora CCR-5
Abakawir (ABC) Emtrycytabina (FTC) Lamiwudyna (3TC) Tenofowir (TDF) Zydowudyna (AZT)	Efawirenz (EFV) Rylpiwiryna (RPV) Newirapina (NPV) Etrawiryna (ETV)	Atazanawir (ATV) Darunawir (DRV) Fosamprenawir (FVP) Indynawir (IDV) Lopinawir (LPV/r) Nelfinawir (NFV) Rytonawir (RTV) Sakwinawir (SQV) Typranawir (TPV)	Enfuwirytid (ENF)	Raltegrawir (RTI) Elwitegrawir (EVG) Dolutegrawir (DTG)	Marawirok (MVR)

Zarejestrowane są też leki złożone zawierające 2 NRTIs lub 2 NRTIs i jeden NNRTI lub inhibitor integrazy: AZT + 3TC, ABC + 3TC, TDF + FTC, TDF + FTC + EFV, FTC + TDF + RPV, EVG/COBI/FTC/TDF

NRTI – nukleozydowe/nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy

NNRTI – nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy

badania. Zastosowanie leku Eviplera wiązało się z mniejszą liczbą działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz wysypek, a także korzystnym wpływem na gospodarkę lipidową (42).

W badaniu PRO-STR oceniono jakość życia i adhezję u pacjentów przestawionych z innych schematów terapeutycznych na lek Eviplera w związku z obserwowanymi działaniami niepożądanymi. Zmiana leczenia wiązała się z utrzymaniem niewykrywalnego poziomu wirerii HIV oraz ze zmniejszeniem działań niepożądanych i z poprawą jakości życia pacjentów (43).

Lek Stribild to pierwszy lek złożony zawierający inhibitor integrazy. Każda tabletkę zawiera: 150 mg elwitegrawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny oraz 245 mg tenofowiru dizoproksylu (co odpowiada 300 mg fumaranu tenofowiru dizoproksylu lub 136 mg tenofowiru). Lek Stribild jest zarejestrowany do leczenia zarówno pacjentów dotychczas nieleczonych antyretrowirusowo, jak i doświadczonych terapeutycznie.

Wyniki badań GS-US-236-0102 i GS-US-236-0103 wykazały podobną skuteczność leku Stribild do leku Atripla i atazanawiru wzmocnionego rytonawirem (ATV/r) połączonego z emtrycytabiną i fumaranem tenofowiru dizoproksylu, u zakażonych HIV dotychczas nieleczonych antyretrowirusowo, niezależnie od wyjściowej wartości wirerii oraz liczby limfocytów CD4 (44).

Autorzy badań STRATEGY-PI oraz STRATEGY-NNRTI potwierdzili również bezpieczeństwo i skuteczność leku Stribild u pacjentów uprzednio leczonych innymi schematami antyretrowirusowymi. Zastosowanie leku Stribild w tej grupie pacjentów wiązało się z utrzymaniem supresji wirusologicznej, lepszą tolerancją leczenia oraz poprawą jakości życia wynikającą z uproszczenia terapii (45, 46).

Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z terapii lekiem Stribild obserwowane były rzadko; dotyczyły 2% pacjentów w obu badaniach STRATEGY (45, 46).

Leki Atripla, Eviplera i Stribild są przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek ze względu na obecność w składzie potencjalnie nefrotoksycznego tenofowiru (39, 42, 44). Ponadto kobicystat zawarty w leku Stribild hamuje wydzielanie kanalikowe kreatyniny, co wpływa na niewielkie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenie klirensu kreatyniny (44).

Należy pamiętać, że niektóre składniki prezentowanych leków złożonych są metabolizowane przez cytochromy: CYP3A lub CYP2D6, co warunkuje liczne interakcje lekowe (39, 42, 44).

Zgodnie z rekomendacjami polskimi i międzynarodowymi, leki złożone takie jak leki Atripla, Eviplera oraz Stribild są preferowanymi schematami leczenia antyretrowirusowego (31, 47-49). Jednotabletkowa terapia antyretrowirusowa przyjmowana raz dziennie jest idealną opcją terapeutyczną dla pacjentów pragnących uproszczenia terapii.

Trwają prace nad zestawem jednotabletkowym opartym na inhibitorze proteazy, mogącym znaleźć zastosowanie

u pacjentów leczonych nieskutecznie innymi zestawami jednotabletkowymi lub nietolerującymi obecnego leczenia.

Znajomość podstawowych zagadnień związanych z zakażeniem HIV może ułatwić lekarzom rodzinnym wczesne diagnozowanie pacjentów, a wiedza dotycząca zasad leczenia antyretrowirusowego może zapewnić właściwą opiekę nad chorymi.

## ZNACZENIE ZŁOŻONYCH SCHEMATÓW LECZENIA W LECZENIU ZAKAŻENIA HCV

W obecnej chwili leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C przeżywa swój prawdziwy renesans. Ma to związek z pojawieniem się nowych leków, bezpośrednio hamujących replikację HCV (ang. *direct acting drugs* – DADs). Pierwszymi produktami leczniczymi z grupy DADs, które zostały wprowadzone do leczenia HCV, były inhibitory proteazy pierwszej generacji. Włączenie ich do schematu z pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną poprawiło skuteczność terapii, jednak powodowało liczne objawy niepożądane. Konieczność przyjmowania wielu tabletek i kapsułek pogorszyła również komfort leczenia (50, 51). Dla przykładu, terapia z zastosowaniem pegylowanego interferonu, rybawiryny i boceprewiru u niektórych pacjentów wymaga nie tylko cotygodniowych iniekcji podskórnych interferonu pegylowanego, ale również codziennego przyjmowania 12 kapsułek boceprewiru i 6 tabletek rybawiryny (52).

Później wprowadzone leki z grupy DADs poprawiły skuteczność leczenia HCV oraz okazały się bezpieczniejsze i wygodniejsze w stosowaniu. Obecnie poza inhibitorami proteazy pierwszej generacji zarejestrowane są następujące DADs: sofosbuwir (Sovaldi-Gilead Sciences, inhibitor polimerazy HCV – NS5B RNA zależnej polimerazy RNA), symeprewir (Olysio – Janssen-Cilag, inhibitor proteazy NS3-4A) oraz daklataswir (Daklinza – Bristol-Myers Squibb, inhibitor białka NS5A wirusa HCV) (53-55).

Kolejnym ważnym krokiem naprzód w terapii HCV było połączenie różnych substancji leczniczych bezpośrednio hamujących replikację HCV w jednej tabletkie (56), natomiast prawdziwy przełom dokonał się wraz z obserwacją, że u większości pacjentów możliwe jest skuteczne leczenie z zastosowaniem połączenia tych leków bez użycia interferonu pegylowanego (57).

Obecnie jedynym złożonym produktem leczniczym w postaci jednej tabletki zarejestrowanym w Polsce do bezinterferonowej terapii zakażenia HCV jest lek Harvoni. Ma on postać pomarańczowej tabletki powlekanej w kształcie rombu, zawierającej 90 mg ledipaswiru (inhibitor białka NS5A wirusa HCV) oraz 400 mg sofosbuwiru. Lek działa na wszystkie genotypy wirusa HCV, a jego zalecane dawkowanie to jedna tabletkę dziennie niezależnie od posiłku. Możliwy najkrótszy zalecony czas terapii wynosi 8 tygodni dla pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, bez marskości wątroby, dla których terapia z zastosowaniem Harvoni jest pierwszą terapią przeciwko HCV (56). Taka terapia w badaniu ION-3 była trwale skuteczna u 94% pacjentów (58).

W najtrudniejszej do leczenia grupie chorych, czyli u osób ze zdekompenowaną marskością wątroby, terapia powinna trwać 24 tygodnie i być połączona z rybawiryną. W badaniach ION-1 i ION-2 pacjenci z marskością wątroby leczeni w ten sposób uzyskiwali znakomite wyniki (100% osób uzyskało trwałą odpowiedź wirusologiczną) (59, 60). Leczenie 24-tygodniowe wskazane jest również u pacjentów zakażonych genotypem 3 z marskością wątroby, a także u osób zakażonych tym genotypem bez marskości wątroby, które w przeszłości były już leczone przeciw HCV. Nie badano stosowania ledipaswiru u pacjentów zakażonych genotypem 2, 5 i 6 (56).

Lek Harvoni wykazuje nieliczne interakcje z innymi lekami, co stanowi jego istotną zaletę. Nie wolno go jednak stosować jednocześnie z silnymi induktorami glikoproteiny P (karbamazepina, ryfampicyna, fenytoina), jak również z zielem dziurawca czy rosuwastatyną (56).

Lek Harvoni jest bardzo dobrze tolerowany nawet przez osoby z marskością wątroby. W tej grupie pacjentów przerwanie 24-tygodniowego leczenia z powodu objawów niepożądanych nastąpiło tylko u 2% pacjentów. Najczęściej występującymi dolegliwościami w trakcie terapii tym lekiem były zmęczenie i ból głowy (56).

#### Pacjenci z koinfekcją HIV/HCV

Obecnie leczenie zakażenia HCV może być skutecznie prowadzone także u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV. Bezpieczeństwo oraz efektywność takiej terapii zależą jednak od przestrzegania szeregu zasad. Przede wszystkim należy pamiętać o możliwym nakładaniu się objawów niepożądanych oraz o potencjalnych interakcjach lekowych przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwko zakażeniu HIV (leki antyretrowirusowe, ARV) z lekami działającymi na HCV. Klasyycznym przykładem obrazującym ten problem jest zwiększone ryzyko wystąpienia głębokiej niedokrwistości przy jednoczesnym przyjmowaniu azydotymidyny z rybawiryną. Opisywana zależność sprawia, że łączenie tych leków nie jest zalecane (61, 62). Szczególnie wysokie ryzyko interakcji lekowych występuje przy jednoczesnym stosowaniu leków ARV z inhibitorami proteazy HCV. Dodatkowo inhibitory proteazy pierwszej generacji wywołują częste objawy niepożądane i są źle tolerowane u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV (63, 64). Nie bez znaczenia jest też fakt, że osoby z koinfekcją HIV/HCV, które w przeszłości stosowały narkotyczne środki

odurzające, nierzadko gorzej tolerują interferon pegylowany i ogólnie z niechęcią odnoszą się do leków przyjmowanych podskórnym. Nic więc dziwnego, że zarejestrowanie nowych leków przeciwko HCV przyniosło wielu chorym nadzieję na pozbycie się zakażenia tym wirusem.

Z punktu widzenia pacjentów istotną kwestią jest także komfort leczenia. Obecna tendencja do łączenia w jednej tabletkę różnych leków bardzo go poprawia. Warto przy tym zaznaczyć, że pacjenci zakażeni HIV zmuszeni są do przyjmowania leków antyretrowirusowych do końca życia. W tej grupie chorych skrócenie oraz ułatwienie dodatkowej terapii nabiera szczególnego znaczenia.

Wyniki badania Eradicate wskazują, że jedyny zarejestrowany do leczenia HCV lek złożony o nazwie Harvoni jest wysoce skuteczny i bezpieczny u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV (65). Do badania tego włączono 50 pacjentów z koinfekcją HIV/HCV zakażonych genotypem 1 HCV. 74% chorych (37/50) równocześnie ze złożonym lekiem przeciwko HCV (ledipaswir/sofosbuwir) przyjmowało leki antyretrowirusowe. Wszyscy pacjenci poddani badaniu ukończyli zaplanowaną 12-tygodniową terapię ledipaswir/sofosbuwir. Na koniec leczenia u żadnego z nich nie stwierdzono replikacji HCV, natomiast 12 tygodni po zakończonym leczeniu u jednego pacjenta doszło do nawrotu wirerii HCV. Terapia była bardzo dobrze tolerowana, nie odnotowano w czasie jej trwania ani jednego poważnego objawu niepożądanego związanego z leczeniem.

Bardzo istotne jest to, że lek Harvoni może być bezpiecznie stosowany z prawie wszystkimi lekami antyretrowirusowymi. Należy jednak pamiętać, że wskazany produkt leczniczy zwiększa narażenie na tenofovir, zwłaszcza gdy jest on stosowany razem z rytonawirem lub kobicystatem. Dlatego pacjentów, którzy otrzymują te leki jednocześnie, należy ściślej monitorować pod względem wystąpienia objawów niepożądanych związanych z tenofowirem (przede wszystkim należy monitorować czynność nerek). Warto zauważyć, że w badaniu Eradicate, u pacjentów leczonych antyretrowirusowo zawsze w schemacie znajdował się tenofovir z emtrycytabiną (lek Truvada). Poza lekiem Truvada jako trzeci składnik terapii antyretrowirusowej u 41% pacjentów stosowany był efawirenz, u 27% raltegrawir, a u 21% rylpiwiryna. Poza wystąpieniem u trzech osób proteinurii nie stwierdzono istotnych odchyleń w parametrach nerkowych w grupie badanej.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

Kamila Wójcik  
Klinika Chorób Zakaźnych  
i Hepatologii UM  
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź  
tel. +48 (42) 251-62-65,  
fax +48 (42) 251-61-80  
camilaw@tlen.pl

#### PIŚMIENNICTWO

1. Sabate E (ed.): Adherence to long-term therapies evidence for action. World Health Organization, Geneva 2003.
2. Osterberg L, Blaschke T: Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
3. Jasińska M, Kruczevska U, Orszulak-Michalak D: Zjawisko *non-adherence* w procesie opieki farmaceutycznej. *Farm Pol* 2009; 67: 765-771.
4. Wąsowski M: Przestrzeganie zasad leczenia – czy jest problemem u osób w wieku podeszłym? *Postępy Nauk Medycznych* 2011; 5: 446-452.
5. Yusuf S, Pais P, Afzal R et al.: Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009, 373:



1341-1351. **6.** Grzelak-Hodor J: ABC nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. *Puls Medycyny* 2012; 1: 7. **7.** Ho PM, Spectus JA, Masoudi FA et al.: Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1842-1847. **8.** Shah ND, Dunlay SM, Ting HH et al.: Long-term medication adherence after myocardial infarction: experience of a Community. *Am J Med* 2009; 122: 961. **9.** Perreault S, Ellia L, Dragomir A et al.: Effect of statin adherence on cerebrovascular disease in primary prevention. *Am J Med* 2009; 7: 647-655. **10.** Ho P, Rumsfeld J, Masoudi F et al.: Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1836-1841. **11.** Simpson S, Eurich D, Majumdar S et al.: A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 33: 15-20. **12.** Liebl A: Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany – results from the CODE-2 study. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2002; 110: 10-16. **13.** Munger M, Van Tassel B, LaFleur J.: Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *Med Gen Med* 2007; 9: 58. **14.** Claxton AJ, Kramer J, Pierce C: A systemic review of the associations between dose regimen and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-1310. **15.** Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR 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. *Lancet* 2005; 366: 895-906. **16.** Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762. **17.** Wald DS, Law M, Morris JK et al.: Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 3: 290-300. **18.** ADVANCE Collaborative Group. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 820-840. **19.** Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al.: ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *NEJM* 2008; 359: 2417-2428. **20.** Woźakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Czarnecka D et al.: Miejsce leków złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego – aktualne problemy w Polsce. Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Sekcji Farmakoterpii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2013; 71: 433-438. **21.** Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR et al.: Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59: 1124-1131. **22.** Mourad JJ, Waeber B, Zannad F et al.: Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004; 22: 2379-2386. **23.** Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M et al.: Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 336-344. **24.** Tóth K; PIANIST Investigators: Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 137-145. **25.** McClellan K, Scott LJ: Tramadol/paracetamol. *Drugs* 2003; 63: 1079-1086. **26.** Yusuf S: Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2-3. **27.** Wald NJ, Law MR: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br Med J* 2003; 326: 1419-1428. **28.** Thom S, Poulter N, Field J et al.: Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD. The UMPIRE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013; 310: 918-929. **29.** [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv\\_aids/index.htm](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm). **30.** <http://www.aids.gov.pl/>. **31.** Zalecenia PTN AIDS 2014. <http://www.ptnaids.pl/attachments/article/20/Rekomendacje%20PTN%20AIDS%202014.pdf>. **32.** <http://hivbook.files.wordpress.com/2011/10/hivbook-2012.pdf>. **33.** Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al.: Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133(1): 21-30. **34.** <http://www.fpnotebook.com/hiv/Pharm/AntRtrvrl-Thrpy.htm>. **35.** Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D et al.: Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005; 40(1): 158-163. **36.** Ammassari A, Trotta MP, Murri R et al.; AdICoNA Study Group: Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 (suppl. 3): S123-127. Review. **37.** Stone VE, Jordan J, Tolson J et al.: Perspectives

on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(3): 808-816. **38.** Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG: A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010; 24(18): 2835-2840. **39.** Atripla. Charakterystyka produktu leczniczego: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h430.htm>. **40.** Juday T, Gupta S, Grimm K et al.: Factors associated with complete adherence to HIV combination antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2011; 12(2): 71-78. **41.** Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L et al.: One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence* 2010; 4: 115-125. **42.** Eviplera. Charakterystyka produktu leczniczego: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h737.htm>. **43.** Podzamczel D, Rozas N, Domingo P et al.: ACTG-HIV symptoms changes in patients switched to RPV/FTC/TDF due to previous intolerance to CART. Interim analysis of the PRO-STR study. *J Int AIDS Soc* 2014; 17 (4 suppl. 3): 19814. **44.** Stribild. Charakterystyka produktu leczniczego: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h830.htm>. **45.** Arribas JR, Pialoux G, Gathe J et al.: Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(7): 581-589. **46.** Pozniak A, Markowitz M, Mills A et al.: Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(7): 590-599. **47.** <http://www.eacsociety.org/>. **48.** <http://www.bhiva.org/>. **49.** <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. **50.** Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al.: Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13): 1207-1217. **51.** Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al.: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25): 2417-2428. **52.** Victrelis. Charakterystyka produktu leczniczego: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h704.htm>. **53.** Sovaldi. Charakterystyka produktu leczniczego: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h894.htm>. **54.** Olysio. Charakterystyka produktu leczniczego: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h924.htm>. **55.** Daklinza. Charakterystyka produktu leczniczego: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h939.htm>. **56.** Harvoni. Charakterystyka produktu leczniczego: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h958.htm>. **57.** Smith MA, Chan J, Mohammad RA: Ledipasvir-Sofosbuvir: Interferon-/Ribavirin-Free Regimen for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Ann Pharmacother* 2014 Dec 16. pii: 1060028014563952 (Epub ahead of print) Review. PubMed PMID: 25515863. **58.** Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al.; ION-3 Investigators: Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014 May 15; 370(20): 1879-1888. **59.** Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al.; ION-2 Investigators: Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014 Apr 17; 370(16): 1483-1493. **60.** Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al.; ION-1 Investigators: Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014 May 15; 370(20): 1889-1898. **61.** Bräu N, Rodriguez-Torres M, Prokupek D et al.: Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon alpha-2b+ full-course vs. 16-week delayed ribavirin. *Hepatology* 2004 Apr; 39(4): 989-998. **62.** Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/26/hiv-hcv>. **63.** Mikula T, Kozłowska J, Wiercińska-Drapała A, Ingłot M: Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa 2014: 275. **64.** Minguez C, Ortega E, Flores J et al.: Telaprevir or boceprevir in HIV/HCV-1 co-infected patients in a real-life setting. Interim analysis (24 weeks). COINFECOVA-SEICV study. *J Int AIDS Soc* 2014 Nov 2; 17 (4 suppl. 3): 19634. **65.** Townsend KS, Osinsi A, Nelson AK et al.: High Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of HCV Genotype 1 in Patients Coinfected With HIV on or off Antiretroviral therapy: Results from the NIAID ERADICATE Trial. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston, November 7-11, 2014. Abstract 84.

nadesłano: 10.04.2015

zaakceptowano do druku: 29.04.2015