EUVASCOR
w codziennej praktyce klinicznej
Przypadek kliniczny z komentarzem eksperta

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Tycińska

Klinika Kardiologii z Oddziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

Opis przypadku

Hospitalizacja: 25–29.10.2019

61-letni pacjent, z zawodu pracownik budowlany, z wywiadem choroby niedokrwiennej serca (5 lat temu zawał serca leczony przezskórną angioplastyką [PCI] gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej z wszczepieniem stentu DES [ang. *drug-eluting stent*]), z nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu 2 został przyjęty do Kliniki z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Chory zgłaszał dolegliwości stenokardialne w klasie III CCS (Canadian Cardiovascular Society). W dniu przyjęcia wystąpił ból spoczynkowy, nieustępujący po przyjęciu nitrogliceryny podjęzykowo.

Przed przyjęciem pacjent leczony: kwasem acetylosalicylowym (75 mg), preparatem łączonym walsartanu z hydrochlorotiazydem (80 + 12,5 mg), lacydypiną (4 mg), atorwastatyną (20 mg), metforminą (3 × 500 mg) oraz glimepirydem (2 mg).

Z prowadzonego przez chorego dzienniczka pomiarów RR wynika, że mimo terapii hipotensyjnej utrzymują się podwyższone wartości RR (do maks. 170/90 mmHg).

Przy przyjęciu pacjent już bez dolegliwości dławicowych, stabilny hemodynamicznie, RR 177/90 mmHg. Czynność serca miarowa – 85/min, tony serca czyste, osłuchowo nad polami płucnymi bez cech zastoju, bez obrzęków obwodowych. W EKG rytm zatokowy miarowy – 85/min, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, cechy niedokrwienia ściany bocznej (**rycina 1**). W badaniu echokardiograficznym lewa komora bez zaburzeń kurczliwości regionalnej, o prawidłowej globalnej funkcji skurczowej, frakcja wyrzutowa (EF) 55%, bez istotnej wady zastawkowej serca. W badaniach biochemicznych obserwowano: wzrost stężenia wysoko specyficznej troponiny I oznaczanej testem wysokiej czułości (ang. *highly sensitive troponin* I – hsTnI) – maks. do 106,4 ng/ml, ale z typową dla OZW dynamiką; cechy dobrze kontrolowanej cukrzycy (HbA_{1c} 6,6%), hiperlipidemię (cholesterol LDL 129 mg/dl). Wykonana w pierwszej dobie koronarografia wykazała 90-procentową restenozę w stencie w obrębie gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej (**rycina 2**). Jednocześnie wykonano angioplastykę naczynia dozawałowego z inflacją balonem uwalniającym lek antyproliferacyjny (DEB). Zabieg i okres po zabiegu bez powikłań. W farmakoterapii stosowano typowe leczenie zawału serca (w tym tikagrelor). Zmodyfikowano leczenie: zamiast sartanu włączono peryndopryl w dawce 10 mg, zamiast hydrochlorotiazydu – indapamid w dawce 1,5 mg (preparat SR), kontynuowano leczenie lacydypiną w zwiększonej dawce (6 mg), włączono β-adrenolityk (bisoprolol – 2,5 mg). Ponadto zwiększono dawkę atorwastatyny do 40 mg na dobę oraz kontynuowano dotychczasową farmakoterapię cukrzycy typu 2.

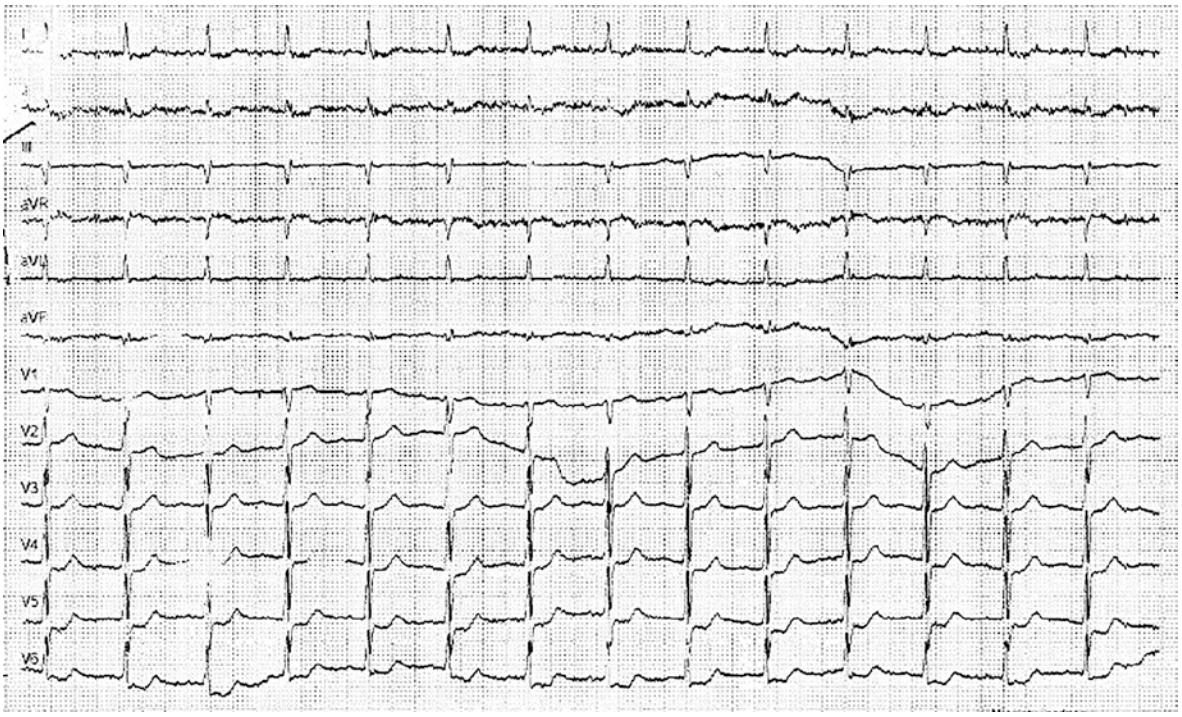
W trakcie dalszej obserwacji chory został uruchomiony i pozostawał bez nawrotu dolegliwości dławicowych; w monitorowaniu EKG bez zaburzeń rytmu oraz przewodnictwa. Pacjenta stabilnego hemodynamicznie i wieńcowo wypisano do domu z zaleceniem stosowania diety niskotłuszczowej, kontroli wartości ciśnienia tętniczego, systematycznego przyjmowania leków oraz kontroli w poradni kardiologicznej.

Wizyta kontrolna w poradni kardiologicznej miesiąc po zawale serca: 25.11.2019

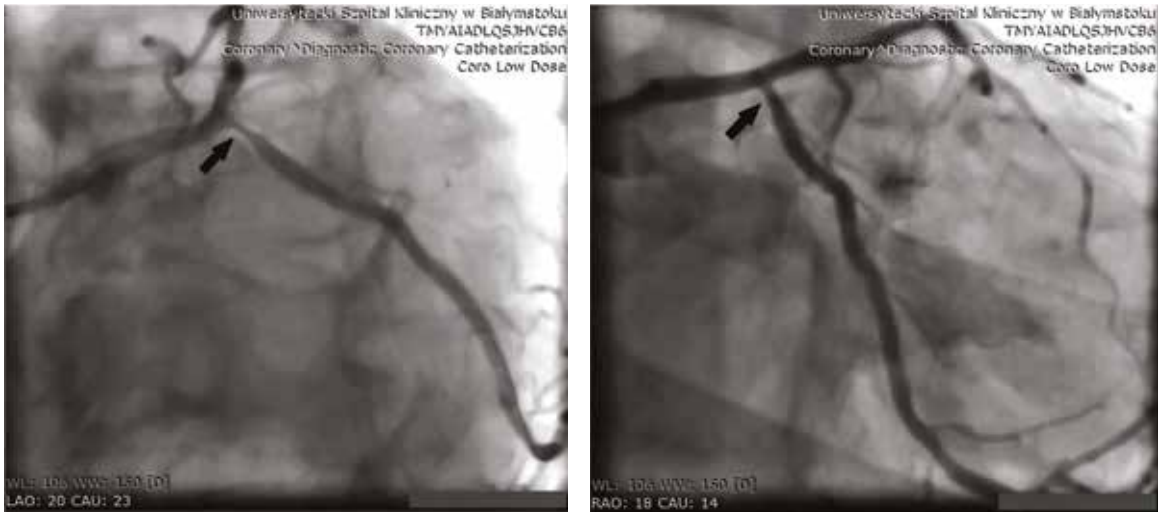
Pacjent skarży się na złe samopoczucie. Zgłasza częste „skoki" ciśnienia tętniczego (do maks. 180/90 mmHg) z towarzyszącymi bólami głowy. Chory z zauważalnie obniżonym nastrojem. Z uwagi na dolegliwości ograniczył życie towarzyskie, rzadko wychodzi z domu, obawia się kolejnego zawału serca. W badaniu przedmiotowym: RR 145/90 mmHg, akcja serca 65/min, nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy, bez obrzęków obwodowych. W badaniach laboratoryjnych utrzymuje się hipercholesterolemia (cholesterol LDL 110 mg/dl). Brak skuteczności zleconego leczenia hipotensyjnego i hipolipemizującego sugerował, że pacjent pomimo eskalacji leczenia nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii niestety nie przestrzegał zaleceń w zakresie zleconej farmakoterapii. Pacjent potwierdził w czasie rozmowy, że rzeczywiście zdarzało mu się nie przyjmować regularnie wszystkich leków, zwłaszcza statyny, którą miał przyjmować w godzinach wieczornych. Po raz kolejny poinstruowano chorego i skierowano na działania edukacyjne w poradni.

Przyspieszona wizyta kontrolna w poradni kardiologicznej: 18.12.2019

Przyspieszona wizyta kontrolna w poradni kardiologicznej (w celu oceny parametrów życiowych oraz analizy wyników badań biochemicznych): akcja serca 65/min,



Rycina 1. Zapis EKG (rytm zatokowy, miarowy – 85/min, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, cechy niedokrwienia ściany bocznej)



Rycina 2. Wynik koronarografii (90-procentowa restenoza w stencie w obrębie gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej)

wartości RR w pomiarach domowych z tygodnia poprzedzającego trzecią wizytę: 132/78 mmHg (od 120/70 mmHg do 156/86 mmHg), a w pomiarze gabinetowym w czasie kontrolnej wizyty: 135/85 mmHg. Profil lipidowy: cholesterol całkowity (TC) 162 mg/dl, cholesterol LDL 72 mg/dl, cholesterol HDL 46 mg/dl, trójglicerydy (TGA) 132 mg/dl.

Ze względu na liczne obowiązki i zmianowy charakter pracy pacjenta, a także ryzyko zaprzestania regularnego leczenia, co zdarzało mu się już w przeszłości, zmieniono dotychczasowe leczenie na preparat złożony zawierający 40 mg atorwastatyny oraz 10 mg peryndoprylu w jednej kapsułce (**EUVASCOR**).

Obecnie chory od kilku miesięcy znajduje się pod opieką poradni kardiologicznej. Wartości ciśnienia tętniczego oraz profilu lipidowego utrzymują się na prawidłowym poziomie.

Komentarz eksperta

Powyższy przypadek dotyczy pacjenta z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego pacjent powinien obowiązkowo otrzymywać inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) oraz statyny [1]. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego dla chorych z takim ryzykiem powinny wynosić odpowiednio: skurczowe ciśnienie (SBP) 130–139 mmHg, rozkurczowe ciśnienie (DBP) 70–79 mmHg (**tabela 1**) [2], natomiast zalecane stężenie cholesterolu LDL < 55 mg/dl (**tabela 2**) [3].

Preparat **EUVASCOR** to połączenie peryndoprylu i atorwastatyny – substancji o doskonale udowodnionych skutecznościach oraz bezpieczeństwie stosowania.

Tabela 1. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego (na podstawie wytycznych ESC/ESH 2018 dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym)

Grupa wiekowa	Wartości docelowe SBP w pomiarach w gabinecie (mmHg)					Wartości docelowe DBP w pomiarach w gabinecie (mmHg)
	Nadciśnienie tętnicze	+ cukrzyca	+ udar/TIA	+ choroba wieńcowa	+ przewlekła choroba nerek	
18–65 lat	**Docelowo do 130** lub niżej, jeśli dobrze tolerowane NIE < 120				**Docelowo do < 140–130**, jeśli dobrze tolerowane NIE < 120	70–79
≥ 65 lat	**Docelowo 130–139**, jeśli dobrze tolerowane					
Wartość docelowa DBP w pomiarach w gabinecie (mmHg)	70–79					

TIA (ang. *transient ischaemic attack*) – przemijający atak niedokrwienny

Tabela 2. Docelowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) zależnie od profilu ryzyka sercowo-naczyniowego (opracowanie własne) [3]

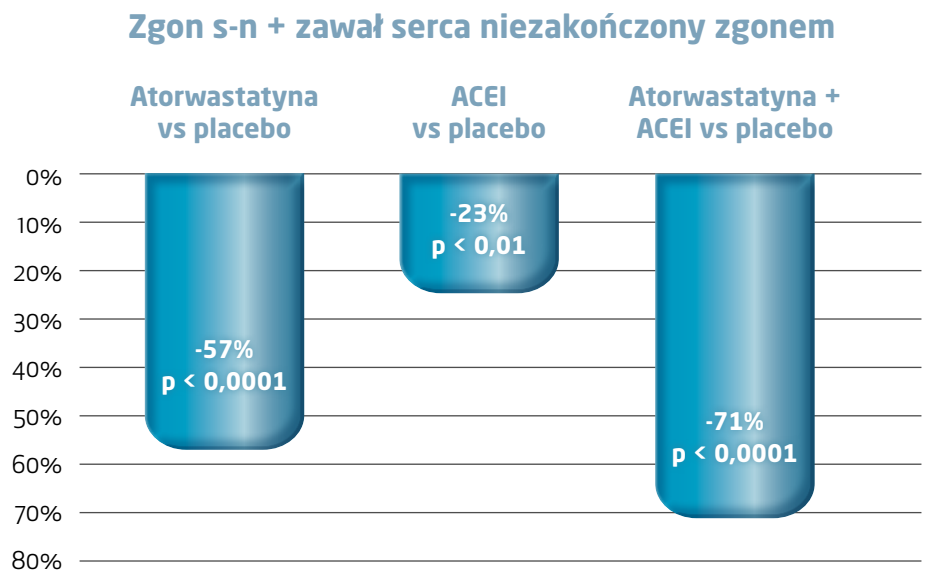
Kategoria ryzyka	Stan chorobowy, występowanie czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali Pol-SCORE	Cel leczenia – stężenie LDL-C
Ekstremalnie wysokie	• Stan po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach • Przezskórne stentowanie pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej lub/i wielonaczyniowa choroba wieńcowa (kompleksowa angioplastyka w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej) • Miażdżyca uogólniona – wielu łożysk naczyniowych z dodatkowymi czynnikami ryzyka • Progresja choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 55 mg/ dl (< 1,4 mmol/l)	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)
Bardzo wysokie	• Progresja choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) • Rozpoznany ostry zespół wieńcowy, choroba tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych • Stan po rewaskularyzacji • Ryzyko w skali Pol-SCORE > 20% • Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium z jednym czynnikiem ryzyka lub ich większą liczbą • Hipercholesterolemia rodzinna • Wywiad przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (w wieku < 55 lat u mężczyzn i < 65 lat u kobiet) • Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę lub pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3./4. stadium	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
Wysokie	• ≥ 2 czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE 10–20% • Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium bez innych czynników ryzyka	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
Umiarkowane	< 2 czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE < 10%	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Niskie	Bez dodatkowych czynników ryzyka	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)

LDL-C (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **SCORE** – *Systematic COronary Risk Evaluation*

Peryndopryl należy do grupy nowoczesnych inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI). Wybór ACEI nie jest przypadkowy. Wytyczne europejskie u pacjentów po przebytym zawale serca preferują wybór ACEI nad sartanami – leczenie sartanami zalecają tylko u pacjentów nietolerujących tej pierwszej grupy leków [1]. Wpływ peryndoprylu na poprawę rokowania u pacjentów kardiologicznych został udowodniony w wielu niezależnych badaniach klinicznych, m.in. w badaniu EUROPA, GREACE oraz ASCOT-LLA [4–6]. Poza silnym działaniem hipotensyjnym udowodniono również liczne działania plejotropowe leku, takie jak poprawa funkcji śródbłonka, zmniejszanie stresu oksydacyjnego, efekt przeciwzapalny, wpływ na równowagę między procesami pro- i przeciwzakrzepowymi, hamowanie patologicznej przebudowy ścian tętnic i lewej komory, obniżanie ciśnienia centralnego oraz wzrost insulinowrażliwości [7].

Atorwastatyna to z kolei jedna z nowoczesnych substancji należących do grupy statyn. W najnowszych badaniach naukowych określono, że jest w stanie obniżyć stężenie cholesterolu LDL o 50% oraz doprowadzić do regresji objętości zmian miażdżycowych w zmienionych chorobowo naczyniach wieńcowych (badania ASTEROID, SATURN) [8–10]. Można ją stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, niezależnie od eGFR (dla porównania rosuwastatyna jest przeciwwskazana przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2). Jej kolejną zaletą jest długi czas działania, co pozwala ją stosować o dowolnej porze dnia i wygodnie łączyć z lekami hipotensyjnymi. Ponadto, podobnie jak peryndopryl, ma udowodnione działanie plejotropowe – działa ochronnie na śródbłonek naczyniowy, stabilizuje blaszkę miażdżycową, wykazuje efekt przeciwzapalny oraz wpływa na układ krzepnięcia i fibrynolizy [11].

Połączenie tych dwóch substancji ma udowodnione działanie w niezależnych badaniach klinicznych. We wspominanym wyżej badaniu EUROPA w analizie *post hoc* zaobserwowano istotną statystycznie redukcję złożonego punktu końcowego (złożonego ze śmiertelności sercowo-naczyniowej, zawału serca niezakończonego zgonem i/lub zatrzymania akcji serca, zakończonego skuteczną resuscytacją) – 4,9% u pacjentów leczonych peryndoprylem oraz statyną w porównaniu z 6,6% leczonych placebo oraz preparatem statyny [4]. Również w analizie *post hoc* badania GREACE (**rycina 3**) udowodniono, że pacjenci otrzymujący ACEI oraz atorwastatynę mają najmniejsze ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych – w ciągu 3 lat u 10% badanych otrzymujących ACEI oraz



Rycina 3. Badanie GREACE – efekt działania atorwastatyny i ACEI na zmniejszenie częstości incydentów s-n [5]

atorwastatynę wystąpił pierwotny punkt końcowy w porównaniu z 14,5% w grupie otrzymującej atorwastatynę bez ACEI, 24,5% w grupie otrzymującej ACEI bez atorwastatyny i w końcu 27% w grupie nieotrzymującej żadnej z tych dwóch substancji [5].

Badanie ASCOT-LLA wykazało ponadto, że połączenie peryndoprylu z atorwastatyną skutkuje większą redukcją średniego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, a także zmniejszeniem ryzyka wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz całkowitej śmiertelności [6]. Jak wynika z przedstawionych badań, połączenie peryndoprylu z atorwastatyną ma synergistyczne działanie przeciwmiażdżycowe. Każdy z tych leków dzięki swojemu działaniu plejotropowemu hamuje: dysfunkcję śródbłonka, utlenianie cholesterolu LDL, proliferację mięśni gładkich ściany naczyń oraz degradację blaszki włóknisto-tłuszczowej, co razem przyczynia się do lepszej stabilności już istniejących blaszek miażdżycowych oraz hamowania tworzenia nowych.

Wybór złożonego leku o działaniu hipotensyjno-hipolipemizującym, jakim jest preparat **EUVASCOR**, ma również uzasadnienie w częstym nieprzestrzeganiu zaleceń lekarskich przez pacjenta. Zaledwie co trzeci chory przyjmujący leki hipotensyjne i statynę stosuje się do zaleceń w zakresie farmakoterapii po 6 miesiącach od jej rozpoczęcia [11]. Według programów NATPOL oraz WOBASZ wśród polskich pacjentów mniej niż 50% osiąga docelowe wartości ciśnienia tętniczego. Przyczyny tego upatruje się głównie w słabym stosowaniu się chorych do zaleceń lekarskich (*compliance*) oraz w braku zmiany trybu życia [12]. Skomplikowane schematy terapeutyczne (np. konieczność stosowania leków kilka razy w ciągu dnia) mogą dodatkowo pogarszać współpracę z chorymi. Ponadto we współczesnych czasach pacjenci są coraz bardziej świadomi działań niepożądanych przyjmowanych leków (skrupulatnie czytają ulotki), które często są dla nich bardziej realne niż konsekwencje zaprzestania leczenia. Dotyczy to zwłaszcza leczenia statynami, które należą do najczęściej odstawianej przez pacjentów grupy leków. Wyniki ostatnio opublikowanego rejestru EUROASPIRE V pokazują, że pomimo powszechnego przepisywania statyn pacjentom z chorobą wieńcową tylko 30% z nich osiąga docelowe stężenie cholesterolu LDL < 70 mg/dl [13]. Na słabe przestrzeganie zaleceń w leczeniu statynami wskazują również najnowsze dane z USA [14]. Analiza retrospektywna realizacji 3 mln recept na statyny wykazała, że nawet w grupie pacjentów po przebytym zawale serca aż 20% przerwało ich przyjmowanie zaledwie rok od ich włączenia. Tylko 64% pacjentów po zawale przyjęło więcej niż 80% zleconych dawek statyn w ciągu roku od incydentu. Z kolei analiza wskaźnika posiadania statyn wykazała, że średnio przez 88 dni w roku pacjenci po zawale nie przyjmowali statyn pomimo zaleceń lekarzy. Również dane z Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce wskazują na niski wskaźnik posiadania statyny wśród pacjentów. Słaby *compliance* w leczeniu statynami może także wynikać z braku widocznych dla chorego efektów przyjmowania leku. W przypadku nadciśnienia tętniczego pacjent dzięki domowym pomiarom dostrzega skuteczność leczenia, a objawy zaniechania leczenia bywają uciążliwe (bóle głowy, krwawienia z nosa przy wysokich wartościach ciśnienia). W przypadku hipercholesterolemii konsekwencje odstawienia leku są oddalone w czasie i mniej odczuwalne. Jak wykazano wyżej, leczenie ACEI i statynami ma działanie synergistyczne. Odstawienie jednego leku, a w związku z tym brak równoczesnej kontroli obu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jakimi są nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia, może niwelować korzyści wynikające z drugiej terapii. Tylko równoczesna optymalna kontrola ciśnienia tętniczego oraz

hipercholesterolemii minimalizuje ryzyko sercowo-naczyniowe do najniższego poziomu, co potwierdza badanie TNT, które w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową wykazało, że u pacjentów z optymalnym leczeniem nadciśnienia tętniczego (skurczowe wartości <140 mmHg) oraz hipercholesterolemii (cholesterol LDL < 73 mg/dl) osiągnięto największe zmniejszenie śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych, zawałów serca niezakończonych zgonem oraz udarów mózgu [15].

Niski odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń uzasadnia stosowanie preparatów złożonych, które w jednej kapsułce/tabletce zawierają substancje hipotensyjne oraz hipolipemizujące, takich jak **EUVASCOR**. Schemat leczenia będzie dzięki temu prostszy i wygodniejszy dla pacjenta, co zwiększy szansę na przestrzeganie zaleceń lekarskich, zwłaszcza w zakresie statyny, która jest przyjmowana równocześnie z lekiem hipotensyjnym w jednej kapsułce/tabletce. Dzięki długiemu działaniu atorwastatyny **EUVASCOR** może być przyjmowany rano, raz dziennie. Na rynku jest dostępny lek w sześciu różnych dawkach, które są odpowiednie w większości sytuacji klinicznych. W przypadku konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego istnieje możliwość kontynuacji leczenia docelowo za pomocą innego leku złożonego, jakim jest **TRIVERAM** (preparat łączony peryndoprylu, atorwastatyny oraz amlodypiny).

Warto pamiętać o możliwości zastosowania preparatów złożonych hipotensyjno-hipolipemizujących w wielu grupach pacjentów. Grupą docelową są chorzy z nadciśnieniem tętniczym oraz współistniejącą hipercholesterolemią, z rozpoznaną chorobą wieńcową, po przebytym zawale serca, po przebytej rewaskularyzacji mięśnia sercowego oraz z zespołem metabolicznym.

Podsumowując, preparat **EUVASCOR** jest niezwykle korzystną opcją terapeutyczną dla pacjentów, ponieważ składa się z dwóch dobrze poznanych, skutecznych oraz bezpiecznych substancji wykazujących synergizm działania, co pozwala na uzyskanie pozytywnego efektu klinicznego przy stosowaniu mniejszych dawek leków oraz poprawia tolerancję leczenia. Ponadto dzięki mniejszej liczbie tabletek taka terapia jest znacznie wygodniejsza dla chorych, poprawia *compliance* oraz umożliwia szybsze osiągnięcie oczekiwanych rezultatów klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP i wsp. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. Kardio Pol 2015; 73(12): 1207-1294.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W i wsp. Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018). Kardio Pol 2019; 77(2): 71-159.
3. Szymański FM, Barylski M, Cybulska B i wsp. Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce – III Deklaracja Sopocka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Cardiol J 2018; 25(6): 655-665.
4. van der Leeuw J, Oemrawsingh RM, van der Graaf Y i wsp. Prediction of absolute risk reduction of cardiovascular events with perindopril for individual patients with stable coronary artery disease - results from EUROPA. Int J Cardiol 2015; 182: 194-199.
5. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR i wsp. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002; 18(4): 220-228.
6. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR i wsp. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. Lancet 2003; 361 (9364): 1149-1158.
7. Kluk MK, Wożakowska-Kapłon B. Perindopryl – nieznane oblicza znanego leku. Folia Cardiol 2014; 9(2): 173-178.
8. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I i wsp. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006; 295(13): 1556-1565.
9. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ i wsp. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. N Engl J Med 2011; 365(22): 2078-2087.
10. Gąsior M, Czekaj AD, Przybylska K i wsp. Plejotropowe działanie statyn. Choroby Serca i Naczyń 2008; 5(3): 141-145.
11. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA i wsp. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. Arch Intern Med 2005; 165(10): 1147-1152.
12. Tykarski A, Widecka K, Narkiewicz K i wsp. Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce. Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Arterial Hypertens 2017; 21(3): 105-115.
13. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K i wsp. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. Atherosclerosis 2019; 285: 135-146.
14. Colantonio LD, Rosenson RS, Deng L i wsp. Adherence to statin therapy among US adults between 2007 and 2014. J Am Heart Assoc 2019; 8(1): e010376.
15. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM i wsp. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? Am J Cardiol 2004; 93(2): 154-158.

Materiał promocyjny kierowany do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi.

EV/20/05/20

Euvascor, kapsułki twarde ***(Atorvastatinum+ Perindoprilum argininum)*** **SKŁAD*, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA*:** Euvascor, 10 mg + 5 mg: każda kapsułka twarda zawiera 10,82 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 10 mg atorwastatyny oraz 5 mg peryndoprylu z argininą, co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu. Euvascor, 20 mg + 5 mg: każda kapsułka twarda zawiera 21,64 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 20 mg atorwastatyny oraz 5 mg peryndoprylu z argininą, co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu. Euvascor, 40 mg + 5 mg: każda kapsułka twarda zawiera 43,28 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 40 mg atorwastatyny oraz 5 mg peryndoprylu z argininą, co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu. Euvascor, 10 mg + 10 mg: każda kapsułka twarda zawiera 10,82 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 10 mg atorwastatyny oraz 10 mg peryndoprylu z argininą, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu. Euvascor, 20 mg + 10 mg: każda kapsułka twarda zawiera 21,64 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 20 mg atorwastatyny oraz 10 mg peryndoprylu z argininą, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu. Euvascor, 40 mg + 10 mg: każda kapsułka twarda zawiera 43,28 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 40 mg atorwastatyny oraz 10 mg peryndoprylu z argininą, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza (33,9 mg - dla produktu Euvascor, 10 mg + 5 mg; 46,8 mg - dla produktu Euvascor, 20 mg + 5 mg; 72,6 mg - dla produktu Euvascor, 40 mg + 5 mg; 54,9 mg - dla produktu Euvascor, 10 mg + 10 mg; 67,8 mg - dla produktu Euvascor, 20 mg + 10 mg; 93,6 mg - dla produktu Euvascor, 40 mg + 10 mg). Kapsułki, twarde. Euvascor, 10 mg + 5 mg: żelatynowa kapsułka twarda rozmiaru 2, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „10 5" na jasnoniebieskim korpusie oraz z nadrukowanym czarnym tuszem znakiem „℞" na jasnoniebieskim wieczku, zawierająca białe lub lekko białe kuliste granuki. Euvascor, 20 mg + 5 mg: żelatynowa kapsułka twarda rozmiaru 2, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „20 5" na jasnoniebieskim korpusie oraz z nadrukowanym czarnym tuszem znakiem „℞" na niebieskim wieczku, zawierająca białe lub lekko białe kuliste granuki. Euvascor, 40 mg + 5 mg: żelatynowa kapsułka twarda rozmiaru 2, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „40 5" na niebieskim korpusie oraz z nadrukowanym czarnym tuszem znakiem „℞" na niebieskim wieczku, zawierająca białe lub lekko białe kuliste granuki. Euvascor, 10 mg + 10 mg: żelatynowa kapsułka twarda rozmiaru 2, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „10 10" na jasnozielonym korpusie oraz z nadrukowanym czarnym tuszem znakiem „℞" na jasnozielonym wieczku, zawierająca białe lub lekko białe kuliste granuki. Euvascor, 20 mg + 10 mg: żelatynowa kapsułka twarda rozmiaru 2, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „20 10" na jasnozielonym korpusie oraz z nadrukowanym czarnym tuszem znakiem „℞" na zielonym wieczku, zawierająca białe lub lekko białe kuliste granuki. Euvascor, 40 mg + 10 mg: żelatynowa kapsułka twarda rozmiaru 2, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „40 10" na zielonym korpusie oraz z nadrukowanym czarnym tuszem znakiem „℞" na zielonym wieczku, zawierająca białe lub lekko białe kuliste granuki. Rozmiar 2 żelatynowych kapsułek twardych odpowiada długości około 18 mm. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Euvascor jest wskazany w terapii substytucyjnej jako część postępowania w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, u dorosłych pacjentów skutecznie leczonych atorwastatyną i peryndoprylem, podawanymi jednocześnie w tych samych dawkach ale w oddzielnych produktach. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Dawkowanie: *Dorośli:* Zwykła dawka to jedna kapsułka raz na dobę. Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii. Jeśli jest konieczna zmiana dawkowania, należy dostosować dawki poszczególnych składników. Podczas leczenia produktem Euvascor pacjenci powinni kontynuować stosowanie standardowej diety obniżającej stężenie cholesterolu we krwi. *Jednoczesne stosowanie z innymi lekami:* U pacjentów przyjmujących typranawir, rytonawir, telaprewir lub cyklosporynę jednocześnie z produktem Euvascor, dawka atorwastatyny w produkcie Euvascor nie powinna być większa niż 10 mg na dobę. U pacjentów przyjmujących środki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C, zawierające boceprewir, elbaswir z grazoprewirem, jednocześnie z produktem Euvascor, dawka atorwastatyny w produkcie Euvascor nie powinna być większa niż 20 mg na dobę. *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:* Euvascor można podawać pacjentom z klirensem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie jest odpowiedni dla pacjentów z klirensem kreatyniny < 60 ml/min. U takich pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Pacjentów w podeszłym wieku można leczyć produktem Euvascor zależnie od czynności nerek. *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:* Euvascor należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Euvascor jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Euvascor u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu u dzieci i młodzieży. *Sposób podawania:* Podanie doustne. Euvascor należy przyjmować w pojedynczej dawce raz dobę, rano, przed posiłkiem. Nie należy żuć ani rozgniatać kapsułek. **PRZECIWWSKAZANIA:** Nadwrażliwość na substancje czynne, którykolwiek inhibitor konwertazy angiotensyny (inhibitor ACE), statyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększone aktywności aminotransferaz przekraczające 3-krotnie górną granicę normy. Podczas ciąży, karmienia piersią i u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży. Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwwirusowymi, stosowanymi w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierającymi glekaprewir z pibrentaswirem. Obrzęk naczynioruchowy, związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE, w wywiadzie. Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy. Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR <60 ml/min/1,73 m2. Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę. **SPECJALNE OSTRZEZENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z atorwastatyną i peryndoprylem dotyczą także produktu Euvascor.** *Wpływ na wątrobę:* Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie Euvascor, należy okresowo przeprowadzać badania czynności wątroby. Pacjentów, u których wystąpią jakiekolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na zaburzenie czynności wątroby, należy poddać badaniom czynności wątroby. Pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz, należy monitorować aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, zaleca się zmniejszenie dawki atorwastatyny za pomocą poszczególnych składników lub odstawienie atorwastatyny. Rzadko stosowanie inhibitorów ACE, takich jak peryndopryl, było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej oraz prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących Euvascor, u których rozwinęła się żółtaczka, lub u których obserwuje się znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie produktem i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. Biorąc pod uwagę działanie atorwastatyny i peryndoprylu, Euvascor jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z niewyjaśnionymi, utrzymującymi się zwiększonymi aktywnościami aminotransferaz, przekraczającymi 3-krotnie górną granicę normy lub z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Euvascor należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu i (lub) z przebytą chorobą wątroby. Jeśli jest konieczna zmiana dawkowania, dostosowania dawki należy dokonać za pomocą poszczególnych składników. *Wpływ na mięśnie szkieletowe:* Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może prowadzić do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) (>10-krotnej górnej granicy normy), mioglobinemią i mioglobinurią, co może prowadzić do niewydolności nerek. Przed rozpoczęciem leczenia, w przypadkach, gdy zidentyfikowano czynniki predysponujące do rabdomiolizy, tzn.: zaburzenie czynności nerek; niedoczynność tarczycy; choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym; wcześniejsze wystąpienie uszkodzeń mięśni po stosowaniu statyn lub fibratów; choroba wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu; u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania pomiaru aktywności kinazy kreatynowej powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy; w sytuacjach, w których może wystąpić zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu, np. interakcje oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupy genetyczne; należy rozważyć ryzyko leczenia względem możliwych korzyści, zaleca się kontrolowanie objawów klinicznych. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest w oznaczeniu początkowym istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), nie należy rozpoczynać leczenia. *Pomiar aktywności kinazy kreatynowe:* Aktywności kinazy kreatynowej nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn zwiększających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników jest bardzo trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników. Podczas leczenia: Należy nakazać pacjentom niezwłocznie zgłaszanie wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni, zwłaszcza jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka, lub jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe dotyczące mięśni utrzymują się po przerwaniu stosowania produktu Euvascor. Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego produkt Euvascor, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), leczenie należy przerwać. Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dysk omfort u pacjenta, to wówczas, nawet gdy aktywność CK jest ≤ 5-krotnej górnej granicy normy, należy rozważyć przerwanie terapii. Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej. Leczenie produktem Euvascor musi być natychmiast przerwane, jeśli wystąpi klinicznie istotne zwiększenie aktywności CK (> 10-krotnej górnej granicy normy) lub gdy wystąpi rabdomiolIza, bądź podejrzewa się jej wystąpienie. *Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi:* Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie, ryzyko wystąpienia rabdomiolizy jest zwiększone, gdy produkt Euvascor jest podawany jednocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych (nie wykazujących interakcji) zamiast wymienionych powyżej. W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych produktów leczniczych z produktem Euvascor, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z jednoczesnym leczeniem. Jeśli pacjenci otrzymują produkty lecznicze zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny, dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawki za pomocą poszczególnych składników. Dodatkowo, w przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną tych pacjentów. Atorwastatyny nie należy jednocześnie podawać z produktami stosowanymi ogólnie, zawierającymi kwas fusydowy, lub w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, leczenie statynami należy przerwać na cały czas trwania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki zgonów). Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast skonsultował się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy osłabienia mięśni, ból lub tkliwość mięśni. Leczenie statynami może być wznowione siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, kiedy niezbędne jest długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, na przykład w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania produktu Euvascor i kwasu fusydowego należy rozważyć jedynie indywidualnie dla każdego pacjenta i pod ścisłym nadzorem lekarza. *Immunozależna miopatia martwicza:* Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami. Śródmiąższowa choroba płuc: Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie leczenia niektórymi statynami, szczególnie w terapii długookresowej objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała i gorączkę). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie produktem Euvascor oraz rozważyć zmianę terapii na leczenie tylko peryndoprylem. *Cukrzyca:* Istnieją dowody wskazujące, że statyny jako grupa leków zwiększają stężenie glukozy i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować stopień hiperglikemii, przy którym właściwe jest formalne leczenie cukrzycy. Jednakże zmniejszenie ryzyka dotyczącego naczyń, powodowane przez statyny, przeważa to ryzyko, i z tego względu nie powinno być ono przyczyną przerwania terapii produktem Euvascor. Podczas leczenia produktem Euvascor pacjenci obarczeni ryzykiem (ze stężeniem glukozy na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) powinni być monitorowani zarówno pod względem objawów klinicznych jak i parametrów biochemicznych, zgodnie z krajowymi wytycznymi. U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia lekami zawierającymi inhibitor ACE, takimi jak Euvascor. *Niedociśnienie tętnicze:* Inhibitory ACE, takie jak peryndopryl, mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych, np. z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym . U pacjentów z objawową niewydolnością serca związaną z niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Jest to najbardziej prawdopodobne u pacjentów z cięższym stopniem niewydolności serca, na co wskazuje stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremia lub czynnościowe zaburzenie nerek. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego należy dokładnie kontrolować podczas rozpoczynania terapii i dostosowania dawki. Podobne rozważania dotyczą także pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierny spadek ciśnienia tętniczego może powodować zawał mięśnia serca lub incydent naczyniowo-mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do podania dalszych dawek, co zazwyczaj odbywa się bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej. U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, po peryndoprylu może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Jest to spodziewany wpływ leku i zwykle nie jest przyczyną przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Euvascor. *Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/Kardiomiopatia przerostowa:* Tak jak w przypadku innych leków zawierających inhibitory ACE takie jak peryndopryl, Euvascor należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i zawężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej. *Przeszczepienie nerki:* Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu lub produktu Euvascor u pacjentów po świeżym przeszczepieniu nerki. *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:* Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Poważne zaburzenie czynności nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. *Zaburzenie czynności nerek:* Euvascor może być stosowany u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie jest odpowiedni dla pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (z klirensem kreatyniny wynoszącym od 30 do 60 ml/min) lub z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min). U takich pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek rutynowe monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny jest częścią prawidłowego postępowania. U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje także zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznaczne i przemijające, zwłaszcza w sytuacjach, kiedy peryndopryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Objawy takie z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego, i (lub) produktu Euvascor. Nie badano działania produktu złożonego Euvascor u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawki produktu Euvascor powinny być takie, aby odpowiadały zalecanym dawkom poszczególnych składników przyjmowanych oddzielnie. *Pacjenci poddawani hemodializie:* U pacjentów poddawanych dializie z użyciem błon o dużej przepuszczalności (*high-flux*) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy. *Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy:* Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, wargi, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Euvascor, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, zaburzenia zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może powodować zgon. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie ratujące życie, czyli podanie adrenaliny i (lub) udrożnienie dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą opieką lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia produktem Euvascor. Obrzęk jelit był rzadko obserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali bóle brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a aktywność esterazy C-1 była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany w oparciu o procedury medyczne obejmujące tomografię komputerową, badanie ultrasonograficzne lub zabieg chirurgiczny. Objawy obrzęku ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej pacjentów leczonych produktem Euvascor, u których występuje ból brzucha. Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerwana, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętnej endopeptydazy (ang. *neutral endopeptidase*, NEP), np. racekadotrylu, i inhibitorów ACE może także zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP (np. racekadotrylem), u pacjentów leczonych peryndoprylem konieczna jest staranna ocena korzyści i ryzyka. Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania). *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL:* Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. Z tego względu produkt Euvascor należy tymczasowo odstawić przed każdą aferezą. *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego:* U pacjentów przyjmujących produkty zawierające inhibitor ACE takie jak Euvascor podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych), występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można uniknąć występowania tych reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym wznowieniu leczenia. *Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość:*U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię lub agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez żadnych innych powikłań neutropenia występuje rzadko. Szczególnie ostrożnie należy stosować produkt Euvascor u pacjentów z kolagenową naczyń, stosujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują jednocześnie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach były oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli Euvascor jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe badanie liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania każdego objawu zakażenia (np. ból gardła, gorączka). *Rasa:* Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Produkt Euvascor, zawierający inhibitor ACE - peryndopryl, może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszej u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym małej aktywności reninowej osocza. *Kaszel:* Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu u pacjentów leczonych produktem Euvascor należy rozważyć, czy kaszel nie jest wywołany przez inhibitor ACE. *Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie:* U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, Euvascor może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważa się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów. *Hiperkaliemia:* U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynnikami ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne czynniki, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja układu krążenia, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas; lub też u pacjentów, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol). Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami prowadzące do zgonu zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie produktu Euvascor i któregokolwiek z wyżej wymienionych środków uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy. *Jednoczesne stosowanie z litem:* Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu oraz leków zawierających peryndopryl, takich jak Euvascor. *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-System, RAAS):*Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy ściśle monitorować. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. *Pierwotny aldosteronizm:* Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. *Substancje pomocnicze:* Ze względu na zawartość sacharozy, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy i izomaltazy nie powinni przyjmować produktu Euvascor. *Zawartość sodu:* Euvascor zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce, co oznacza, że jest w zasadzie wolny od sodu. **INTERAKCJE*:** *Przeciwwskazane:* Aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniem czynności nerek; Pozaustrojowe metody leczenia; Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan; Glekaprewir z pibrentaswirem. *Niezalecane:* Silne inhibitory CYP3A4; Inhibitory białka oporności raka piersi (BCRP - ang. Breast Cancer Resistant Protein); Aliskiren u innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek; Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol); Jednoczesne terapia inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II; Estramustyna; Lit; Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd, eplerenon, spironolakton); Sole potasu; Grejpfruty lub sok grejpfrutowy. *Szczególna ostrożność:* Umiarkowane inhibitory CYP3A4; Induktory CYP3A4; Digoksyna; Ezetymib; Kwas fusydowy; Gemfibrozyl / pochodne kwasu fibrynowego; Inhibitory białek transportowych; Warfaryna; Leki przeciwkurczowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące); Baklofen; Niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 3 g/dobę); Leki moczopędne nieoszczędzające potasu; Racekadotryl; Inhibitory mTOR (np. syrolimus, everolimus, temsyrolimus). *Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia:* Kolchicyna; Kolestypol; Doustne środki antykoncepcyjne; Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna); Leki działające sympatykomimetycznie; Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne; Leki przeciwpsychotyczne; Leki znieczulające; Sole złota; Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia krwionośne. **WPŁYW NA CIĄŻĘ I LAKTACJĘ*:** Euvascor jest przeciwwskazany podczas ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży. **WPŁYW NA PŁODNOŚĆ*: WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:** u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem tętniczym. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Częściowa ochrona to **nie ochrona!**

EV/19/11/55
Charakterystyka Produktu Leczniczego 11.2019

Kontrola ciśnienia **i pewność,** że statyna jest przyjmowana

Pewność przyjmowania statyny jako składowej leku Euvascor

SERVIER

EUVASCOR®

ATORVASTATINUM PERINDOPRILUM