

Fixní kombinace – lze snížit kardiovaskulární riziko o 50 %?

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Individuální farmakoterapie zahrnující antihypertenziva, statin a kyselinu acetylsalicylovou prokazatelně snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění v sekundární prevenci a v primární prevenci u jedinců s vysokým rizikem. Předpokládá se, že použití těchto látek samostatně nebo ve fixní kombinaci je schopno snížit riziko kardiovaskulárních příhod (KV) až o 50–60 %. Dále se předpokládá, že použití těchto léků spolu s dodržováním zásad zdravého životního stylu (dietní a režimová opatření) je schopné snížit KV riziko až o 70–80 %. Dosud jsou největší zkušenosti s kombinací dvou antihypertenziv a kombinace antihypertenzivum–statin.

Klíčová slova: kombinační terapie, fixní kombinace, kardiovaskulární riziko.

Fixed combination: can cardiovascular risk be reduced by 50%?

Individual pharmacotherapy involving antihypertensive drugs, statin, and acetylsalicylic acid demonstrably reduces the risk of cardiovascular diseases in secondary prevention and in primary prevention in individuals with a high risk. It is assumed that the use of these agents alone or in a fixed combination is capable of reducing the risk of cardiovascular events by up to 50–60 %. Furthermore, it is assumed that the use of these drugs coupled with adherence to healthy lifestyle practices (dietary and lifestyle measures) is capable of reducing the cardiovascular risk by up to 70–80 %. The largest experience thus far has been with a combination of two antihypertensive drugs and an antihypertensive–statin combination.

Key words: combination therapy, fixed combination, cardiovascular risk.

Med. praxi 2014; 11(3): 97–98

Úvod

Použití kombinační léčby založené na fixní kombinaci kyseliny acetylsalicylové (ASA) s beta-blokátorem (BB), inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a statinu (S) bylo již dříve navrženo ke snížení výskytu kardiovaskulárních (KV) onemocnění u pacientů s vysokým rizikem. Kombinační léčba v jedné tabletě (SPC = single pill combination nebo polypill) byla navržena s cílem zlepšit dostupnost léčby a adhezenci pacientů k léčbě (1).

Složení kombinační léčby vycházelo z vědeckých důkazů, podle kterých jednotlivé léky jsou schopny u nemocných v sekundární prevenci snížit riziko opakovaného infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí. Již v roce 2002 byla publikována práce, ve které bylo vypočteno snížení relativního KV rizika kombinací ASA + BB + ACEI + S o 75 % u pacientů s předchozím KV onemocněním (2). Termín polypill byl použit poprvé Waldem a Lawem v roce 2003. Autoři navrhovali použití výše uvedené kombinace s kyselinou listovou a použití tří antihypertenziv v poloviční dávce ke snížení výskytu nežádoucích účinků (3). Tito autoři odhadovali, že použití kombinační léčby může snížit relativní riziko KV příhody až o 80 % u jedinců starších 55 let s předchozím KV onemocněním. Některé studie s fixní kombinací více než tří látek v primární a sekundární prevenci KV příhod byly ukončeny, některé probíhají.

Příznivý efekt kombinační léčby – kombinace dvou látek – ve snížení rizika KV příhod vychází z vědeckých důkazů založených na kombinační léčbě hypertenze a kombinační léčbě hypertenze se statinem.

Kombinační léčba u hypertenze

Kombinační léčba arteriální hypertenze s použitím dvou látek je v současné době indikována u mírné nebo středně závažné arteriální hypertenze. Cílem léčby arteriální hypertenze je snížit rizika spojená se zvýšením krevního tlaku bez nepříznivého ovlivnění kvality života. Výběr léků je založen na jejich schopnosti snížit krevní tlak a riziko kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod. Je známo, že k dosažení cílové hodnoty krevního tlaku je nezbytná kombinační léčba až u 75 % nemocných. Kombinační léčba má větší naději na dosažení cílové hodnoty krevního tlaku (TK), měla by být použita pouze vhodná kombinace, kombinační léčba je výhodná u pacientů, kde je cíl snížit TK o nejméně 20/10 mmHg. Kombinace by měla zahrnovat inhibitor renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) (4, 5). Použití fixní kombinace inhibitorů RAAS v praxi se opírá opět o vědecké důkazy. Kombinace ACEI a metabolicky neutrálního diuretika indapamidu byla použita ve studii ADVANCE (Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcome in patients with type

2 diabetes mellitus – the ADVANCE trial) (6, 7). Tato studie testovala efekt dalšího snižování krevního tlaku a intenzivní kontroly glykémie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Počáteční dávka kombinace perindoprilu a indapamidu 2,0/0,625 mg byla po 3 měsících zvýšena na 4,0/1,25 mg denně a porovnána s placebem. Do studie bylo randomizováno 11 140 pacientů s DM 2. typu ve věku nad 55 let jak s hypertenzí, tak normotenzních jedinců. Podmínkou pro zařazení bylo zvýšené KV riziko založené na přítomnosti alespoň jednoho z rizikových faktorů: věk nad 65 let, anamnéza makrovaskulárního nebo mikrovaskulárního onemocnění, infarkt myokardu před více než 10 lety či jiný závažný faktor KV rizika. Po průměrné době sledování 4,3 roku bylo významné snížení celkové a KV mortality, výskytu koronárních příhod a snížení výskytu nové mikroalbuminurie u kombinace ACEI s diuretikem při snížení krevního tlaku o 5,6/2,2 mmHg ve srovnání s placebem.

Srovnání moderní terapie hypertenze kombinací ACEI a blokátoru kalciového kanálu (BKK) s kombinací betablokátoru (atenolol) a diuretika (bendroflumethiazid) bylo cílem studie ASCOT BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) (8). Hlavními sledovanými výsledky studie byla celková a KV mortalita. Do studie bylo randomizováno 19 257 pacientů s arteriální hypertenzí s přítomností dalších KV rizikových faktorů. Studie byla předčasně

ukončena po mediánu 5,5 roku sledování pro rozdíl ve sledovaných ukazatelích ve prospěch kombinace perindoprilu s amlodipinem. Celková mortalita byla o 11 % nižší ve prospěch kombinace ACEI + BKK, významný rozdíl byl i v KV mortalitě (snížení relativního rizika o 24 %), v riziku koronárních příhod (snížení rizika o 13 %) a v riziku cévních mozkových příhod (snížení rizika fatálních a nefatálních iktů o 23 %). Kombinace ACEI s BKK snížila významně riziko nového diabetes mellitus (snížení relativního rizika o 30 %).

Přímé porovnání kombinace ACEI s diuretikem a ACEI s blokátorem kalciového kanálu (BKK) u nemocných s arteriální hypertenzí bylo hlavním cílem studie ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (9)). Studie zahrnovala více než 11 000 pacientů s arteriální hypertenzí a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Primárním sledovaným ukazatelem byl kombinovaný výsledek závažné kardiovaskulární příhody (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro ischemickou chorobu srdeční, náhlá srdeční smrt, koronární revaskularizace). Studie porovnávala efekt kombinace ACEI benazeprilu v dávce 20–40 mg s hydrochlorothiazidem v dávce 12,5–25 mg s kombinací benazeprilu s BKK amlodipinem v dávce 5–10 mg denně. Studie byla předčasně ukončena pro příznivější efekt kombinace ACEI a BKK, přestože oba léčebné postupy snižovaly krevní tlak srovnatelně. Kombinace ACEI a BKK snížila významně i sekundární sledovaný výsledek: kombinace KV mortality, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody. Ve studii ACCOMPLISH bylo 40 % pacientů starších 70 let a 60 % zařazených mělo diabetes mellitus.

Kombinace antihypertenziva se statinem

Studie ASCOT-BPLA ukázala, že léčba založená na amlodipinu má větší dopad na snížení KV rizika než terapie založená na BB atenololu. V první skupině s amlodipinem byla KV mortalita o 24 % nižší, mortalita ze všech příčin o 11 % nižší, výskyt nově vzniklého diabetu o 30 % nižší. Pro tyto výsledky byla tato studie předčasně ukončena. V lipidové části studie (ASCOT-LLA) byly kromě zmíněných dvou léčebných režimů antihypertenzní léčby randomizovaným a dvojitě zaslepeným způsobem

srovnávány KV účinky podávání 10 mg atorvastatinu a placebo (10). Této studii se zúčastnilo celkem 10 305 pacientů a byla také předčasně ukončena pro příznivý výsledek. Podávání atorvastatinu pacientům s hypertenzí významně snížilo primární cílový ukazatel studie – výskyt fatálních a nefatálních koronárních příhod o 36 % a všech KV příhod o 21 %, dále CMP o 27 %. Souběžné podávání antihypertenziva a hypolipidemika a jejich vzájemná interakce byla předmětem dalších analýz. Při posuzování výsledků studie ASCOT se ukázalo, že kombinovaná terapie založená na amlodipinu a atorvastatinu snižovala relativní riziko vzniku KV onemocnění o 53 %.

Fixní kombinace více látek

Fixní kombinace antihypertenziv nebo antihypertenziv a dalších léků užívaných v prevenci KV příhod je moderním směrem, který může zlepšit účinnost preventivních strategií ovlivněním adherence. Správně dávkované fixní kombinace dvou a více účinných látek ověřené klinickými studiemi představují možnost zlepšení prevence KV příhod. První randomizovaná studie u vysoce rizikových pacientů léčených strategií „polypill“ prokázala lepší adherenci ale i častější dosahování cílových hodnot ve srovnání s konvenčním přístupem (11). Metaanalýza několika studií ukázala sice větší dopad „polypill“ na snížení krevního tlaku, pokles celkového a LDL cholesterolu a triglyceridů ve srovnání s kontrolními skupinami, u pacientů léčených fixní kombinací více látek však byl častější výskyt nežádoucích účinků a častější přerušení léčby. Dopad na KV mortalitu při použití „polypill“ zatím nebyl prokázán (12).

Závěr

V současné době máme tedy důkazy o příznivém efektu kombinační léčby při použití dvou kombinací antihypertenziv u pacientů s arteriální hypertenzí a vyšším KV rizikem. Nejvýhodnější se jeví kombinace blokátoru RAAS a diuretika a blokátoru RAAS a BKK.

Výhodná je i kombinační léčba BKK se statinem. Fixní dvoukombinace výše uvedených léků si již našly místo v klinické praxi.

Kombinace tří a více léků v jedné tabletě (polypill) se nejeví jako přínosná. Většina takto léčených pacientů má nedostatečnou dávku léku, kontrola rizikových faktorů není adekvátní.

Literatura

1. Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehd407.
2. Yusuf S. Two decades of progress in preventiv vascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2–3.
3. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80% *BMJ* 2003; 326: 1419.
4. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Barkis GL. Combination therapy in hypertension *J Am Soc Hypertens* 2010; 4(2): 90–98.
5. Filipovský J, Widimský J Jr., Ceral J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2012; 3: 1–16.
6. Souček M. Léčba hypertenze fixní kombinací – nové důkazy *Interní medicína pro praxi* 2009; 11(9): 369–375.
7. Patel A and ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcome in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial). *The Lancet* 2007; 370: 829–840.
8. Poulter NR, Peters R, Fletcher AE, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–913.
9. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, et al. For the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
10. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
11. Thom S, Poulter NR, 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(9): 918–29.
12. Charan J, Goyal JP, Saxena D. Effect of polypill on cardiovascular parameters: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Dis Res* 2013; 4(2): 92–97.

Článek přijat redakcí: 6. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 9. 4. 2014

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Ambulance srdečního selhání
a hypertenze, Kardiovaskulární
centrum, Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
Filip.Malek@homolka.cz