

Adherence a perzistence se zaměřením na léčbu hypertenzních pacientů

M. Souček

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny v Brně, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Nedostatečná adherence pacientů k léčbě je významným problémem a u hypertenzních pacientů je sledována nejčastěji. Mezi možnostmi zvýšení adherence k dlouhodobé léčbě patří především motivace a edukace pacientů, jednoduché dávkovací režimy, telefonické konzultace a vtažení pacienta do léčebného procesu (self-monitoring), ale je to také seznámení s následky nedodržování léčebného procesu. Další možnosti mohou být nové lékové formy, které zvyšují biologickou dostupnost léčiv, omezují variabilitu vstřebávání, a umožní tak dosažení jejich stabilnějších hladin. S výhodou lze použít fixní kombinace, které mohou zlepšovat adherenci. Některé nové lékové formy přinášejí pacientům zjednodušení a příjemnější terapii. Mezi poslední novinky patří např. orodisperzní lékové formy, nově zaváděné i do terapie arteriální hypertenze. Ke zlepšení adherence nemocných k léčbě hypertenze je třeba využít všech dostupných prostředků přizpůsobených individuálním potřebám pacientů.

Klíčová slova: adherence – perzistence – hypertenze – orodisperzní tablety

Adherence and persistence with a focus on the treatment of hypertensive patients

Summary: Insufficient adherence of patients to treatment is a serious problem and it is monitored most frequently in hypertensive patients. The possibilities of increasing adherence to long-term treatment include mainly the motivation and education of patients, simple dosage regimes, telephone consultations and involving the patient in the treatment process (self-monitoring), but it also means providing information about the consequences of failure to adhere to the treatment process. Other possibilities can include new dosage forms which increase the biological availability of medicines, reduce the variability of absorption, and thus allow for achieving their more stable levels. It is possible to take advantage of fixed combinations which can improve adherence. Some new dosage forms simplify the therapy for patients and make it more pleasant. One of the latest innovations is for example, orodispersible dosage forms, which have been recently introduced in the therapy of arterial hypertension. In order to improve the adherence of patients to hypertension treatment it is necessary to use all means available adjusted to the individual needs of patients.

Key words: adherence – persistence – hypertension – orodispersible tablets

Úvod

Lékař doporučuje nejvhodnější terapii „šitou na míru“, ale pacient je ten, kdo rozhoduje, zda se bude léčit doporučeným způsobem. Důležité je, aby pacient byl srozumitelně informován o své nemoci a rozuměl své diagnóze a léčebným plánům a uvědomoval si odpovědnost za své zdraví [1]. Adherence vyjadřuje míru chování pacienta, a to nejen v užívání léků, ale i v dodržování diety nebo změny životního stylu tak, aby odpovídala dohodnutým doporučením poskytovatele zdravotní péče (compliance). Adherence k lékům se vyjadřuje jako podíl léků, které byly skutečně užity k celkovému množství léků předepsaných, v průběhu stanoveného časového období. Perzistence vyjadřuje trvání léčby od jejího zahájení do vysazení [2,3].

Možností, jak určit míru adherence či perzistence, je celá řada. Protože však každá snaha o zjištění, jak léčený medikaci užívá, bude sama o sobě modifikovat jeho chování, monitorace adherence může být zatížena chybami. Využívají se různé přístupy od počítání nevyužitých tablet po dotazníková šetření a záznamy o užívání adherence samotnými nemocnými. Z hlediska sledování velkých skupin osob lze využít záznamy o vyzvednutí balení léčiv z lékáren, případně informace zdravotních pojišťoven. Je zřejmé, že poslední dvě možnosti ne-

musejí vůbec reflektovat skutečnou expozici konkrétního nemocného k předepsanému léčivu. Sofistikovanější metody využívají elektronických monitoračních systémů, např. záznam každého otevření balení apod. Nejpresnější se jeví přímé metody hodnocení adherence založené na stanovení množství účinné látky v séru nemocného. Tato metoda je pro svou technickou a finanční náročnost málo vhodná pro screening, s výhodou ji lze použít v individuálních případech – typicky při zjišťování příčin selhání léčby (tab. 1).

Tab. 1. Možnosti hodnocení adherence a perzistence k léčbě.

- self-monitoring
- mikroelektronické monitorovací systémy (MEMS)
- medication possession ratio
- stanovení hladin účinných látek či metabolitů v séru nebo v moči

Tab. 2. Rizikové faktory, které ovlivňují adherenci k léčbě.

- počet užívaných tablet
- závažnost onemocnění
- délka terapie (akutní vs chronická)
- věk nemocného
- rasa
- úroveň zdravotního pojištění

Problém nedostatečné adherence k léčbě se týká všech nemocných. Kvalita vztahu mezi pacientem a zdravotníkem a jejich vzájemná spolupráce je zásadním faktorem v udržení a podpoře adherence. Nejprve je třeba získat důvěru pacienta nasloucháním a pochopením, jak pacient vlastní nemoc vnímá. Jde o otázky, které stimulují diskuzi o zdravotním stavu pacienta, aby vyjádřil své očekávání od léčby a případné obavy. V případě léčby vedoucí k potlačení akutních symptomů je dodržení léčebných postupů daleko úspěšnější ve srovnání s léčbou chronických onemocnění. Příkladem může být léčba bolesti, k níž budou pacienti adherovat vždy podstatně lépe, než k léčivům používaným k ovlivnění asymptomaticky probíhajících onemocnění. Jak ukázala opakovaně provedená šetření, nejhorší adherenci k léčbě mají hypertenici a osoby léčené hypolipidemiky, především statiny. Samozřejmě i v rámci těchto skupin nemocných jsou velké rozdíly. Horší adherenci k léčbě vykazovali muži, osoby s nižším vzděláním a socioekonomickým statutem, a dále se uplatnil i vliv etnického původu [4]. Souhrnně lze říci, že špatná adherence k hypertenzní farmakoterapii představuje velmi častý problém se závažnými důsledky (tab. 2).

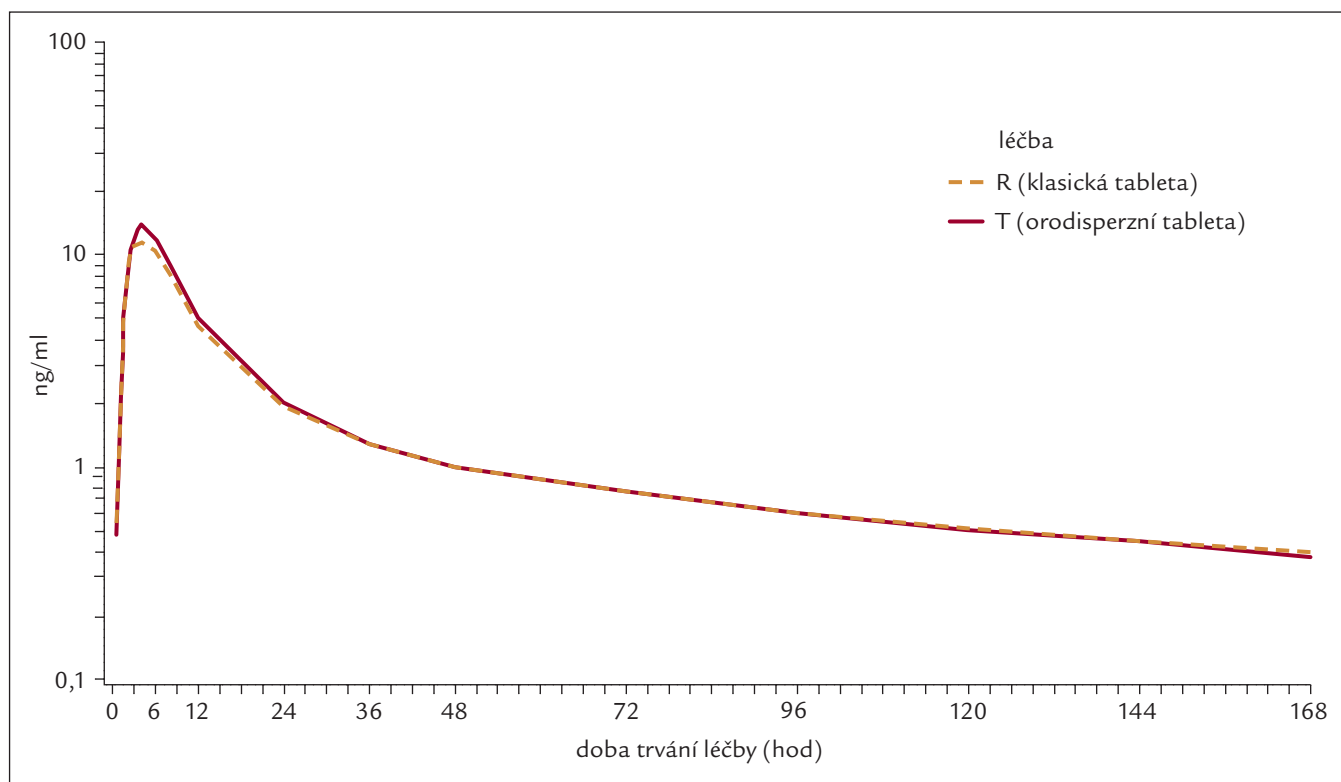
Neužívá-li nemocný předepsané léčivo správně, nelze očekávat efekt léčby. Existují práce, které se pokusily význam špatné adherence k léčbě kvantifikovat. Obecně lze uvažovat o zvýšení rizika významných kardiovaskulárních příhod o 20–40 %, resp. poklesu rizika ve stejném rozsahu u adherentních ve srovnání s non-adherentními. Pozoru-

hodným nálezem bylo zjištění snížení mortality u nemocných v placebových větvích zařazených studií, kteří užívali medikaci (placebo) správně. Autoři vysvětlili toto pozorování celkově zdravějším životním stylem u osob s lepší adherencí k terapii, jež v tomto případě sloužila spíše jako ukazatel lepší péče o vlastní zdraví. Non-adherence je často způsobena zapomínáním. Ve studii Chenga et al [5] uvedlo 53 % pacientů, že občas zapomene užít léky. Ostatní příčiny non-adherence byly méně časté. 14 % pacientů uvedlo, že si nemyslí, že trvalá léčba je nutná, 7 % pacientů si nepřálo užívat tablety a 7 % pacientů uvedlo, že nechtějí být závislí na užívání tablet. U 6 % pacientů byl jako příčina non-adherence uveden výskyt nežádoucích účinků léčby. Ve vztahu k nežádoucím účinkům léčby se nověji vynořuje další faktor snižující adherenci, a tím je náhrada předepisovaných léčiv generiky. Nemocní se často záměnou léčiva cítí zmateni, léčiva mají jiný název, jiný vzhled či jinou chuť. Podle práce Toveruda et al [6] u 23 % pacientů došlo po záměně přípravku za generikum k rozvoji nových nežádoucích účinků léčby. V jiné práci hodnotící bioekvivalent valsartanu až 50 % generických přípravků nesplnilo kritéria bioekvivalence s originálem [7]. Také v práci hodnocení bioekvivalence přípravků obsahujících ramipril 24 % generických alternativ neobsahovalo přesnou dávku přípravku a mělo odlišnou kinetiku rozpouštění než originální přípravek. Po 3 měsících uskladnění při vyšší teplotě se odlišovalo více než 50 % generických přípravků [8]. Adherence pacienta souvisí také s vědomím závažnosti onemocnění. Symptomatictí nemocní často léčbu podceňují. Bylo např. zjištěno, že 21 % pacientů, kterým bylo předepsáno antihypertenzivum, si nevyzvedlo v lékárně léky po předepsání 2. receptu [9]. Při hodnocení adherence podle věku adherovali k antihypertenzní léčbě starší nemocní lépe než mladí pacienti [10]. Polovina hyperteniků ve věku 40–59 let přestala užívat

antihypertenzní léčbu do 1 roku od zahájení terapie [11]. V jiné práci zahrnující neselektovanou populaci 6 100 hyperteniků bylo nesetrvání na léčbě u osob ve věku 40–49 let 2,5krát vyšší než u osob ve věku nad 50 let a dokonce 12krát vyšší u osob mladších 30 let. Ve stejné studii byla prevalence non-perzistence u mužů o 31 % vyšší než u žen [12]. Častější kontroly u lékaře znamenají lepší adherenci pacienta [9].

Důsledkem špatné adherence k antihypertenzní léčbě je špatná kontrola hypertenze. Adherenci pacienta může lékař příznivě ovlivnit několika způsoby. Důležitá je pravidelná edukace pacienta, vysvětlování podstaty nezbytnosti léčby a informování o rizicích onemocnění. Neméně důležité je užívání optimálních léčebných režimů. Z řady prací víme, že adherenci snižuje počet užívaných tablet. V moderní léčbě hypertenze se však bez kombinací léčiv neobejdeme. Vzhledem ke zvyšování podílu kombinační léčby je nesporně výhodné používat fixní kombinace přípravků, které jsou u nás běžně dostupné.

Nedostatečná adherence k léčbě je jedním z faktorů, které vedou k neustálému vývoji nových léčiv. Jedná se o látky s výhodnějšími farmakokinetickými vlastnostmi a s příznivějším bezpečnostním profilem. Účinné látky jsou uváděny na trh v sofistikovanějších lékových formách, které umožňují méně časté podávání, nebo stabilnějšími plazmatickými hladinami snižují výskyt nežádoucích účinků. Faktorů určujících dobrou, resp. špatnou adherenci k léčbě existuje mnoho. Některé z nich nelze ovlivnit vůbec (osobnost pacienta, věk, pohlaví, kognitivní schopnosti) nebo obtížně (socioekonomické faktory). Z hlediska lékaře nejdůležitější možností ke zlepšení adherence spočívá ve snaze o motivaci nemocného s náležitým vysvětlením žádoucích i nežádoucích účinků a také samozřejmě v poučení o důsledcích nedodržování doporučení. Přímoou možností ovlivnění adherence jsou volby takových postupů, které budou ne-



Graf 1. Uvolňování účinné látky perindoprilu argininu – klasické vs orodisperzní tablety [13].

mocným akceptované, co nejjednodušší a neúčinnější. Jde o zjednodušení farmakoterapeutického režimu pomocí využití fixních kombinací léčiv, které mohou zlepšit adherenci až o 1/4. Na počtu tablet závisí úspěšnost farmakoterapeutického režimu. Kromě racionalizace farmakoterapie s využitím fixních kombinací a léčiv s dostatečným biologickým poločasem umožňujícím podávání jednou denně se jako další možnost zlepšení adherence jeví využití nových lékových forem.

Příprava nových lékových forem může adherenci a perzistenci k léčbě změnit několika způsoby. V první řadě lze úpravou farmakologických vlastností dosáhnout zlepšení farmakokinetiky. Za příklad nám poslouží známé lékové formy s prodlouženým uvolňováním, které umožní prodloužení biologického poločasu a pohodlné dávkování jednou denně. Řízené uvolňování účinné látky může zmírnit výskyt nežádoucích účinků s logickým zlepšením adherence. Novým trendem je příprava lékových forem s využitím tzv. nanotechnologií, které využívají mikronizace účinné látky, usnadňují absorpci, zlep-

šují biologickou dostupnost a omezují variabilitu plazmatických koncentrací – v kardiovaskulární oblasti máme první zkušenosti např. s novými parenterálně aplikovanými hypolipidemiky, která ukazují slibné výsledky. Jinou zcela novou alternativu přinesl výzkum v podobě orodisperzních tablet. Jde o lékové formy připravené různými technologiemi, které umožní urychlené rozpouštění tablety v kontaktu se sliznicí v ústech.

První orodisperzní tablety v léčbě hypertenze

Perindopril arginin je první a zatím jediný antihypertenzivum na našem trhu, které je pro pacienty dostupné také ve formě orodisperzních tablet – tablet, které se rozpustí na jazyku a není nutné je zapíjet tekutinou. Orodisperzní tablety perindoprilu argininu jsou zcela bioekvivalentní s klasickými tabletami perindoprilu argininu (graf 1).

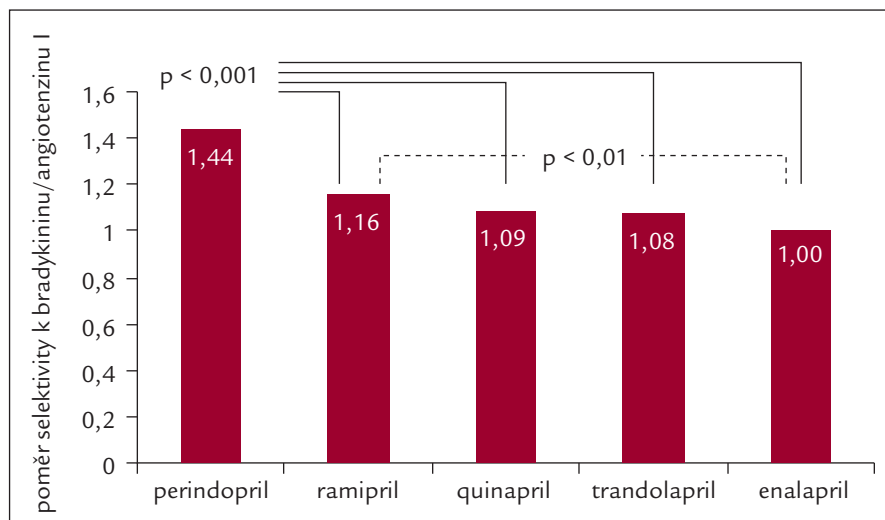
Z toho vyplývá, že také klinická účinnost orodisperzních tablet perindoprilu argininu je naprosto totožná s klasickými tabletami perindoprilu argininu, délku nástupu antihypertenzního

účinku ani dobu trvání účinku nová forma léku neovlivňuje. Orodisperzní tablety perindoprilu argininu mají 24hodinovou antihypertenzní účinnost, a poskytují tak pacientovi spolehlivou kontrolu krevního tlaku i v ranních hodinách před užitím další tablety, kdy je riziko infarktu myokardu a jiných kardiovaskulárních příhod nejvyšší.

Užívání orodisperzních tablet je pro pacienta velice pohodlné, neomezuje ho v běžných denních aktivitách. Právě tento komfort léčby, který rozpustné tablety pacientům nabízí, může být jedním ze způsobů, jak motivovat pacienta k aktivnější spolupráci při léčbě a zlepšit jeho adherenci.

Orodisperzní tableta se umístí na jazyk, nechá se samovolně rozpustit a po rozpouštění je spolknuta spolu se slinami [14]. Užívá se obvykle jednou denně, jako klasické tablety perindoprilu argininu. Farmakologické vlastnosti orodisperzních tablet jsou zcela shodné s klasickými tabletami, k metabolismu perindoprilu dochází v játrech a v plazmě.

Perindopril arginin je vysoce účinný inhibitor ACE s dlouhotrvajícím účinkem. Jedná se o prodrug ester, který se



Graf 2. Poměr selektivity k bradykininu/angiotenzinu I [20].

po perorálním podání hydrolýzou přeměňuje v plazmě a v játrech na aktivní dikarboxylovou kyselinu perindoprilát. Perindoprilát je asi 1 000krát silnějším inhibitorem ACE než mateřská látka a asi 2krát silnějším inhibitorem ACE než enalaprilát [15].

Aktivní forma perindoprilu je kompetitivním inhibitorem ACE s vysokou afinitou. Následkem inhibice ACE dochází k významnému poklesu plazmatické koncentrace angiotenzinu II a ke zvýšení angiotenzinu I. Klinickým výsledkem je pokles cévní rezistence, krevního tlaku, přetížení (preloadu) a dotížení (afterloadu) [16]. Zároveň dochází k vzestupu reninové aktivity a poklesu plazmatických koncentrací aldosteronu. Protože cestou ACE je degradován také bradykinin, dochází ke zvýšení koncentrace bradykininu, která se podílí na vazodilatačním účinku inhibitorů ACE [17]. Vzešup hladiny bradykininu vede k uvolňování oxidu dusnatého a prostaglandinů, což vede k další vazodilataci [18].

Účinky bradykininu jsou spojeny s příznivým účinkem perindoprilu argininu, jako je antiaterosklerotický, antitrombotický a protizánětlivý účinek, který nebyl popsán u AT_1 -blokátů [19]. V porovnání s ostatními inhibitory ACE perindopril vykazuje nejvyšší selektivitu k bradykininu a právě to může být vysvětlením jeho široce dokumentovaného kardiovaskulárního benefitu (graf 2).

Tato moderní léková forma byla vyvinuta s cílem zlepšit adherenci pacientů s hypertenzí k léčbě díky 3 klíčovým výhodám, které orodisperzní tablety pacientům nabízejí – snadné, flexibilní a diskrétní užívání tablet. Právě toto „zatraktivnění“ terapie může být pro určité pacienty způsobem, jak zvýšit jejich adherenci k léčbě a zlepšit jejich dlouhodobou kontrolu krevního tlaku s následným efektem na snížení morbiditu a mortality.

Adherenci a perzistenci se v posledních letech věnuje zvýšená pozornost. Není jednoduché motivovat nemocné k dodržování léčebných doporučení. Nejúčinnějším prostředkem je pravděpodobně lékař sám, neboť náležitě vysvětlení motivace pacienta hraje zásadní roli. Další možnosti (volba terapií, využití fixních kombinací či nových lékových forem) mohou výsledky dále zlepšit. Zlepšení adherence a perzistence jednoznačně zlepšuje prognózu a představuje možnost, jak zlepšit výsledky prevence kardiovaskulárních onemocnění.

Literatura

1. Vrablík M. Adherence k léčbě hypertenze: pomohou nové lékové formy? *Intern Med Prax* 2012; 14: 415–418.
2. International Society for Pharmacoeconomics – Outcomes Research. Available from: http://www.ispor.org/signs/mcp_accomplishment.asp.
3. Motlová L, Holub D. Compliance a adherence: spolupráce při léčbě. *Remedia* 2005; 15: 514–516.
4. Baptista LE. Predictors of persistence with antihypertensive therapy. Results from the NHANES. *Am J Hypertens* 2008; 21: 183–188.

5. Cheng JW, Kalis MM, Feifer S. Patient-reported adherence to guidelines of the Sixth Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 828–841.
6. Toverund EL, Roise AK, Hogstad G et al. Norwegian patients on generic antihypertensive drugs: a qualitative study of their own experiences. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 33–38.
7. Iqbal M, Khuroo A, Batolar LS et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of three oral formulations of valsartan 160 mg: a single-dose, randomized, open-label, three-period crossover comparison in healthy Indian male volunteers. *Clin Ther* 2010; 32: 588–596.
8. Angeli DG, Trezza C. Quality and stability of ramipril generics/copies versus reference ramipril (Tritace): a 3-month stability comparative study. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 667–676.
9. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH et al. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am J Hypertens* 1997; 10: 697–704.
10. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH et al. Compliance with antihypertensive therapy among elderly Medicaid enrollees: the roles of age, gender, and race. *Am J Public Health* 1996; 86: 1805–1808.
11. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER. Rate and determinants of 10-years persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005; 23: 2101–2107.
12. Bautista LE. Predictors of Persistence With Antihypertensive Therapy: Results From the NHANES. *Am J Hypertens* 2008; 21: 183–188.
13. Speirs C, Wagniar F, Poggi L. Perindopril post marketing surveillance: a 12 month study in 47 351 hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 63–70.
14. Registration file for Prestarium Neo Orodispersible.
15. Zkrácená informace o přípravku Prestarium NEO/NEO FORTE ORODISPERZNÍ tablety.
16. Salvetti A. Newer ACE inhibitors: a look at the future. *Drug* 1990; 40: 800–828.
17. McAreavey D, Robertson JL. ACE inhibitors and moderate hypertension. *Drug* 1990; 10: 326–345.
18. Limura O, Shimamoto K. Role of kallikrein-kinin system in the hypotensive mechanisms of converting enzyme inhibitors in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 (Suppl 3): S63–S66.
19. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A et al. Effect of bradykinin receptor blockade on the response to angiotensin converting-enzyme inhibitors in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998; 339: 1285–1292.
20. Ceconi C, Francolini G, Olivares A et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577: 1–6.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 29. 4. 2013