

Adherence v léčbě hypertenze: pomohou nové lékové formy?

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Adherence k léčbě se stala v poslední době opakovaně zmiňovanou podmínkou úspěchu léčby. Možnosti zvýšení adherence zahrnují motivaci a řádné poučení nemocných o nezbytnosti dodržování doporučeného léčebného režimu a seznámení s následky non-adherentního chování. Racionalizace farmakoterapie a zjednodušování léčebných režimů se staly nezbytným předpokladem strategií ke zvýšení adherence. Další možností mohou být nové lékové formy, které zvyšují biologickou dostupnost léčiv, omezují variabilitu vstřebávání a umožní tak dosažení jejich stabilnějších hladin. Při zachování biologického účinku lze použít menší množství účinné látky, snižuje se četnost a pravděpodobnost nežádoucích účinků léčiva a zlepšuje se adherence. Některé nové lékové formy přinášejí pacientům zjednodušení a možná i ztraktivnější terapii. Mezi poslední novinky patří například orodisperzní lékové formy, nově zaváděné i do terapie arteriální hypertenze. Žádný z uvedených způsobů není univerzální a k maximálnímu zlepšení adherence nemocných k léčbě budeme muset využít všech dostupných prostředků přizpůsobených individuálním potřebám pacientů.

Klíčová slova: adherence, kardiovaskulární riziko, arteriální hypertenze, nové lékové formy, orodisperzní tableta.

Adherence to hypertension treatment: will new drug dosage forms help?

Adherence to treatment has recently been repeatedly mentioned as a prerequisite for treatment success. Ways to increase adherence include motivation and proper education of patients about the necessity to comply with the recommended therapeutic regimen and making them acquainted with the consequences of non-adherent behaviour. Rationalization of pharmacotherapy and simplification of therapeutic regimens have become essential in strategies to increase adherence. Another option is represented by new drug dosage forms that increase bioavailability of drugs, reduce variability in absorption, and thus allow achievement of more stable drug levels. While preserving the biological effect, a smaller amount of the active substance can be used, the rates and odds of adverse drug events are reduced, and adherence improves. Certain new drug dosage forms make the treatment more simple and, possibly, even more attractive to patients. Recent advances include, among other things, orodispersible dosage forms, now also being introduced in the treatment of arterial hypertension. None of the above methods is universal and, in order to maximize adherence of patients to treatment, all available means tailored to the individual needs of patients will have to be utilized.

Key words: adherence, cardiovascular risk, arterial hypertension, new dosage forms, orodispersible tablet.

Interní Med. 2012; 14(11): 415–418

Sledování chování pacientů s farmakologicky léčenými chronickými onemocněními typu arteriální hypertenze, diabetu či dyslipidemie se v poslední době dostalo do popředí zájmu. Je to jistě dobře. Ačkoli máme k dispozici řadu velmi účinných léčiv, stále se nedaří velkou část léčené populace dovést k cílovým hodnotám. Jednou z důležitých příčin může být i nedostatečná spolupráce nemocných, která právě u vyjmenovaných chorob bývá nejhorší. Příčiny hledíme na více místech, jejich ovlivnění však rozhodně není jed-

noduché. V následujícím textu se zamyslíme nad problematikou spolupráce s nemocnými ve smyslu správného dlouhodobého užívání farmakoterapie a možnostmi, jak nepříznivé trendy zlepšit.

Compliance, adherence, perzistence

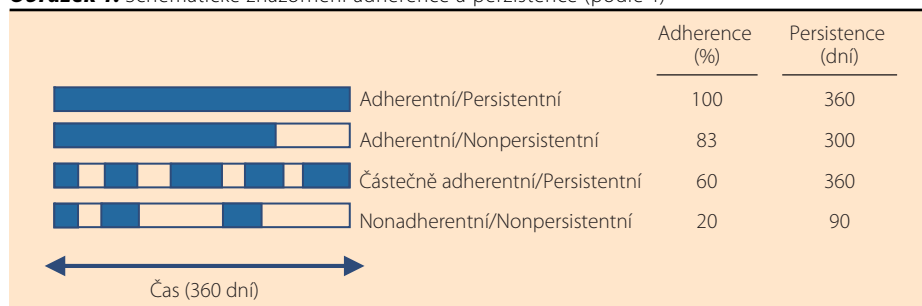
Pojmy v nadpisu odstavce užíváme k popisu chování nemocných ve vztahu k dodržování lékařem/zdravotníkem doporučených zásad chování. Nejde tedy pouze o správné užívání

farmakoterapie, ale i o dodržování pravidel individuálně vhodného životního stylu, diety apod. Dříve nejběžnější pojem compliance, vyjadřující spíše ochotu nemocného podvolit se odborným doporučením, nahrazujeme dnes raději termínem adherence (jakkoli některé prameny považují oba termíny za synonymní). Adherence v sobě více odráží nezbytnost aktivního zapojení nemocného, který není pouze pasivním „vykonavatelem příkazů“, ale motivovaným spolupracovníkem chápajícím význam dodržování doporučení. Třetím termínem používaným k popisu nakládání nemocného s našimi doporučeními je perzistence (1). Ta vyjadřuje, nakolik je nemocný schopen dlouhodobě správně užívat medikaci nebo dodržovat jiný stanovený léčebný režim. V čase se samozřejmě chování nemocných mění a nastávají různé situace, jak ukazuje obrázek 1.

Měření adherence a perzistence

Možností, jak určit míru adherence či perzistence, je celá řada. Protože však každá snaha

Obrázek 1. Schematické znázornění adherence a perzistence (podle 1)

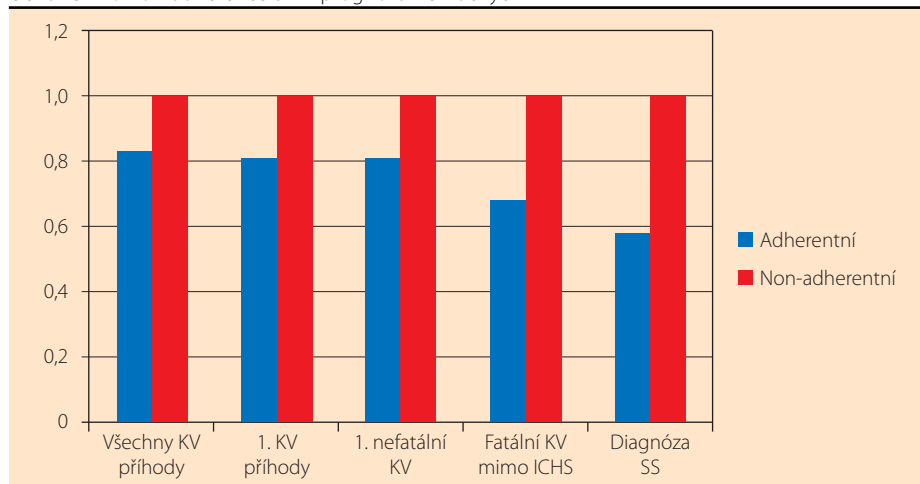


o zjištění, jak léčený medikaci užívá, bude sama o sobě modifikovat jeho chování, monitorace adherence může být zatížena chybami. Využívají se různé přístupy od počítání nevyužitých tablet po dotazníková šetření a záznamy o užívání adherence samotnými nemocnými. Z hlediska sledování velkých skupin osob lze využít záznamy o vyzvednutých baleních léčiv z lékáren případně informace zdravotních pojišťoven. Je zřejmé, že poslední dvě možnosti nemusí vůbec reflektovat skutečnou expozici konkrétního nemocného předepsanému léčivu. Sofistikovanější metody využívají elektronických monitoračních systémů, např. záznam každého otevření balení apod. Nej přesnější se jeví přímé metody hodnocení adherence založené na stanovení množství účinné látky v séru nemocného. Tato metoda ale pro svou technickou a finanční náročnost není vhodná pro skrining, s výhodou ji lze použít v individuálních případech – typicky při zjišťování příčin selhání léčby.

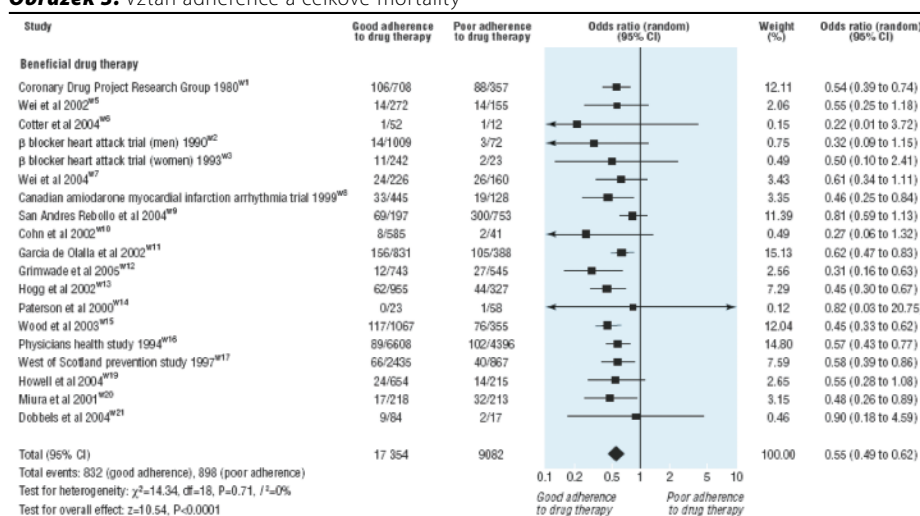
Špatná adherence k léčbě: častý problém

Problém nedostatečné adherence k léčbě se týká všech nemocných. V případě léčby vedoucí k potlačení symptomů se non-adherentní chování vyskytuje podstatně méně často než v případě léčby 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 hypertonici a osoby léčené hypolipidemiky, především statiny. Samozřejmě i v rámci těchto skupin nemocných jsou velké rozdíly. Jak dokumentovala kanadská studie, uživatelé statinů po prodělané kardiovaskulární příhodě mají podstatně lepší adherenci i perzistenci nežli ti, jimž byl předepsán statin v rámci primární prevence. Pozoruhodné však je, že i pacienti s anamnézou kardiovaskulárních komplikací přestali užívat medikaci statinem do 2 let od zahájení léčby ve 40 % případů (2). Výsledky celonárodního amerického průzkumu ukázaly prediktory špatné adherence k antihypertenzivní léčbě. Nejpodstatnějším z nich byl věk. Hypertonici mladší 30 let měli až 12x větší pravděpodobnost přerušení léčby nežli nemocní ve věku nad 50 let. Ovšem ani vyšší věkové skupiny na tom nebyly optimálně. Polovina čtyřicet- až padesátiletých hypertoniků přestala užívat doporučenou medikaci během jednoho roku od zahájení. Horší adherenci k léčbě dále vykazovali muži, osoby s nižším vzděláním

Obrázek 2. Non-adherence a KV prognóza nemocných



Obrázek 3. Vztah adherence a celkové mortality



a socioekonomickým statutem; v této americké studii byl zjištěn i významný vliv etnického původu (3). Souhrnně lze říci, že špatná adherence ke kardiovaskulární farmakoterapii představuje velmi častý problém se závažnými důsledky.

Význam nedostatečné adherence k léčbě

Přijde nám samozřejmě, že 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 KV příhod o 20 až 40 %; resp. pokles rizika ve stejném rozsahu u adherentních ve srovnání s non-adherentními. V oblasti prevence kardiovaskulárních komplikací non-adherence vede k nedostatečné kontrole rizikových faktorů a v konečném důsledku k větší pravděpodobnosti selhání preventivních strategií a manifestaci komplikací. Situaci pro různé sledované výsledné parametry znázorňuje obrázek 2 (podle 4).

Jak ukázala metaanalýza kardiovaskulárních studií z roku 2006, rozdílná adherence vysvět-

luje i rozdíly v celkové mortalitě (5). V citované analýze dobrá adherence k léčbě snižovala riziko úmrtí ze všech příčin o více než 40 %. Pozoruhodným nálezem bylo i zjištění snížení mortality u nemocných v placeboých 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.

Zvážíme-li, jak obtížné bývá v dnešní době prohloubení účinku kardiovaskulární farmakoterapie přidáním dalšího léčiva nebo změnou léčebné strategie o několik jednotlivých %, pak možnosti skryté ve zlepšení adherence ke stávajícím terapiím vypadají opravdu zajímavě. Jistě by tyto informace měli dostávat i nemocní při zahajování léčby, což by mohlo ke zlepšení jejich přístupu a zvýšení motivace významně přispět.

Možnosti zlepšení adherence

Jak jsme naznačili v přechodném textu, faktorů určujících dobrou, resp. špatnou adherenci k léčbě existuje mnoho. Některé z nich nelze

ovlivnit vůbec (osobnost pacienta, věk, pohlaví, kognitivní schopnosti) anebo obtížně (socioekonomické faktory). Přinejmenším ale můžeme identifikovat takové, kteří jsou v nejvyšším riziku špatné adherence, a věnovat jim vyšší pozornost. Z hlediska lékaře nejdůležitější možnosti ke zlepšení adherence spočívají ve snaze o motivaci nemocného s náležitým vysvětlením žádoucích i nežádoucích účinků a také, samozřejmě, pořízení o důsledcích nedodržování doporučení. Přímo možností ovlivnění adherence jsou volby takových postupů, které budou nemocným akceptované, co nejjednodušší a nejúčinnější. Opakovaně jsme se přesvědčili o významu zjednodušení farmakoterapeutického režimu pomocí využití fixních kombinací léčiv, které mohou zlepšit adherenci až o jednu čtvrtinu (6). Že na počtu tablet závisí úspěšnost farmakoterapeutického režimu, nikoho nepřekvapí. Zajímavé ale bylo zjištění amerických autorů, kteří popsali významně lepší adherenci k léčbě, je-li zahájena současně intervence dyslipidemie a hypertenze ve srovnání s oddáleným zahájením léčby druhého rizikového faktoru (7). Kromě racionalizace farmakoterapie s využitím fixních kombinací a léčiv s dostatečným biologickým poločasem umožňujícím podávání jedenkrát denně se jako další možnost zlepšení adherence jeví využití nových lékových forem.

Nové lékové formy a adherence k léčbě

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 jedenkrát 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, usnadňující absorpci, zlepšující biologickou dostupnost a omezující variabilitu plazmatických koncentrací – v kardiiovaskulární oblasti máme první zkušenosti s takto připraveným fenofibrátem (8). Další možnost představuje příprava parenterálních lékových forem s velmi dlouhým biologickým poločasem, které nahradí nutnost pravidelného užívání perorálně podávané farmakoterapie. První (zatím v klinických studiích) shromážděné zkušenosti

např. s novými parenterálně aplikovanými hy-polipidemiky ukazují slibné výsledky (9). Jinou zcela novou alternativu přinesl výzkum v podobě tzv. orodisperzních tablet. Jde o lékové formy připravené různými technologiemi (komprese, sublimace, mrazové vysoušení apod.), které umožní urychlené rozpouštění tablety v kontaktu se slinami v ústech. Není třeba tablety zapíjet, obchází se problém obtížného polykání u starších a dysfagických pacientů, nemocných s gastrointestinálními píštělemi či vysokými stomiemi, ale například i u osob nepravidelně užívajících terapii. Těm umožňuje orodisperzní léková forma užití léku bez ohledu na dostupnost tekutin k zapití v podstatě v okamžiku, kdy si uvědomí, že přišel čas na užití medikace. Některé takto připravené tablety se vstřebávají přímo z ústní sliznice a biologická dostupnost léčiva se zlepšuje, neboť nedochází k rychlé metabolizaci při průchodu játry. Jiná léčiva připravená ve formě orodisperzních tablet se po disoluci v dutině ústní ve formě mikropelet dostávají do žaludku a jejich absorpce probíhá standardně (10). To je i případ orodisperzní formy přípravku perindopril argininu, která právě nyní přichází do klinického použití v ČR a která je prvním zástupcem tohoto přístupu k léčbě. Podle dostupných informací jsou orodisperzní tablety perindopril argininu bioekvivalentní s klasickými tabletami a jejich farmakologické vlastnosti jsou totožné – mají stejně rychlý nástup účinku a spolehlivou 24hodinovou kontrolu (11).

Orodisperzní tablety mají potenciálně i svá rizika. Velmi snadná rozpustnost ohrožuje stabilitu léku mechanickou i termickou. Příprava orodisperzních tablet tedy představuje složitější proces než příprava tablet standardní. Na druhé straně potřebné technologie jsou k dispozici a jejich správné použití zaručuje srovnatelnou účinnost orodisperzních a tradičních lékových forem. Ta navíc vždy musí být ověřena bioekvivalenčními studiemi.

Kromě výše popsaných vlastností mohou nové lékové formy ztraktivit léčebné schéma a přispět ke zlepšení adherence i tímto způsobem.

Zaměřeno na adherenci

Adherence a perzistence se právem dostala do centra naší pozornosti v posledních letech. Je zřejmé, že není jednoduché motivovat nemocné k dodržování léčebných doporučení a jednoduchý způsob neexistuje. Pamatujme však na tuto otázku a využívejme všechny možnosti zvyšování

Tabulka 1. Lékové formy a možnosti ovlivnění adherence

- Lékové formy s upraveným uvolňováním účinné látky (prodloužené, řízené, pomalé)
- Nanotechnologie
- Parenterální a depotní podávání
- Orodisperzní lékové formy

její šanci na zlepšení adherence i perzistence. Nejúčinnějším prostředkem je pravděpodobně lékař sám, neboť náležité vysvětlení a 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 kardiiovaskulárních onemocnění.

Literatura

1. International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research. http://www.ispor.org/signs/mcp_accomplishments.asp
2. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002; 288(4): 462–467.
3. Bautista LE. Predictors of Persistence With Antihypertensive Therapy: Results From the NHANES. *Am J Hypertens* 2008; 21: 183–188.
4. Nelson MR, Reid CM, Ryan P, et al. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Med J Aust*. 2006 Nov 6; 185(9): 487–489.
5. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006; 333(7557): 15.
6. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007 Aug; 120(8): 713–719.
7. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005; 165(10): 1147–1152.
8. Sauron R, Wilkins M, Jessent V, et al. Absence of a food effect with a 145 mg nanoparticle fenofibrate tablet formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006; 44(2): 64–70.
9. Stein E, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effects of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2012; 366: 1108–1118.
10. Dey P, Maiti S. Orodispersible tablets: a new trend in drug delivery. *J Nat Sci Biol Med*. 2010; 1: 1–5.
11. Souhrn údajů o přípravku Prestarium Neo Orodisperzní tablety, datum poslední revize textu 19. 1. 2012.

Článek přijat redakcí: 17. 10. 2012
Článek přijat k publikaci: 19. 10. 2012

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Centrum preventivní kardiologie,
3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
vrblikm@seznam.cz

