

Fixní kombinace a adherence u pacientů po infarktu myokardu nebo s kardiovaskulárním onemocněním – zkušenosti v rámci studie SECURE

(Fixed combination and adherence in patients with recent myocardial infarction or manifest cardiovascular disease – our experience from the SECURE trial)

Jean-Claude Lubanda^{a,b}, Hana Lubanda^b

^a II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

^b Centrum kardiovaskulární medicíny s.r.o, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 5. 2. 2024

Přijat: 9. 3. 2024

Dostupný online: 18. 3. 2024

Klíčová slova:

Adherence

Akutní koronární syndrom

Arteriální hypertenze

Fixní kombinace

Infarkt myokardu

Mortalita z kardiovaskulárních příčin

Polypill

Sekundární prevence

Studie SECURE

Keywords:

Acute coronary syndrome

Adherence

Arterial hypertension

Cardiovascular mortality

Fixed combination

Myocardial infarction

Polypill

Secondary prevention

SECURE study

SOUHRN

Nedostatečná adherence je spojena s horší prognózou. Klesající adherence u pacientů po infarktu myokardu (IM) vede ke zvýšení rizika recidivy. Navíc kvůli stárnoucí populaci a kvalitní péči o nemocné s akutním koronárním syndromem (AKS) s lepším přežitím dochází k nárůstu počtu pacientů, kteří potřebují kvalitní sekundární prevenci. U těchto pacientů je zvýšení adherence další cestou ke zlepšení jejich prognózy. Poslední výzkumy ukazují, že kombinační terapie, nejlépe ve fixní kombinaci, může zlepšit adherenci pacientů a snížit riziko komplikací kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Díky snížení počtu tablet je pacient schopen déle setrvat v nastavené terapii, protože je jednodušší než složitější léčebná schémata s větším počtem tablet. Využití fixních kombinací u pacientů po IM co nejdříve, ideálně již při propuštění, vede k významnému zlepšení adherence a ke snížení rizika recidivy a snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin, jak prokázala studie SECURE. Naši snahou by mělo být zajistit maximální adherenci pacientů k léčbě díky podávání fixních kombinací léků s prokázaným účinkem na prognózu KVO.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

A lack of adherence is associated with a worse prognosis. Decreasing adherence in post-MI patients leads to an increased risk of recurrence of ischemic events. In addition, due to the aging population and improved quality care for ACS with better survival, there is an increase in the number of patients who need more personalized secondary preventive interventions. For these patients, improving adherence is another way to improve their prognosis. The latest research shows that combination therapy, preferably in a fixed combination, should improve patient adherence and reduce the risk of CV disease complications. Thanks to the reduction in the number of tablets, the patient can stay on therapy for a longer period, because it is easier than using several tablets at once. The use of fixed combinations therapy in patients after MI as soon as possible, ideally already at discharge, leads to a significant improvement in adherence and a reduction in the risk of recurrence of ischemic events and a reduction in cardiovascular death, as demonstrated by the SECURE study. We should be able to ensure maximum patient adherence to treatment by administering fixed combinations of drugs with a proven efficacy especially an improvement of cardiovascular outcome.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Jean-Claude Lubanda, Ph.D., MHA, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: Jean-Claude.Lubanda@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.022

Úvod

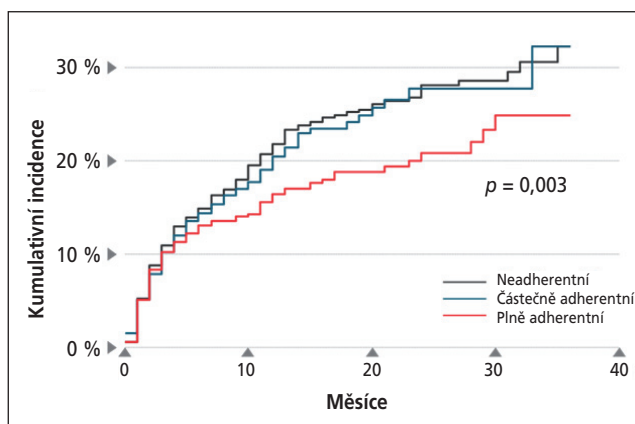
Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou vedoucí příčinou úmrtí a kardiovaskulárních (KV) komplikací celosvětově.^{1,2} Navzdory účinné farmakoterapii pro sekundární prevenci je výskyt recidivujících ischemických příhod stále vysoký.³ Adherence pacienta po akutním koronárním syndromu (AKS) k nastavené léčbě v rámci sekundární prevence se odhaduje přibližně na 50 %.^{4,5} Nedostatečná adherence je spojena s horší prognózou a je způsobena několika faktory na straně pacienta, lékařů a systému poskytování zdravotní péče v dané zemi.⁶ Období po akutním koronárním syndromu je specifické kvůli náhlé složitosti léčby a nutnosti podání několika skupin léků najednou i u asymptomatických jedinců.^{7,8} Navíc vlivem stárnutí populace a kvalitní péče o AKS s lepším přežitím dochází k nárůstu počtu pacientů, kteří potřebují kvalitní sekundární prevenci.^{9,10}

Adherence a kardiovaskulární onemocnění

Dle průzkumů v České republice je u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) průměrný počet užívaných tablet 6,3 tablety denně.¹¹ U pacientů léčených betablokátory a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) bylo zjištěno, že až 44 % z nich má krevní tlak vyšší než 140/90 mm Hg a až 33 % z nich má tepovou frekvenci vyšší než 80 tepů/min.¹¹ To znamená, že tito pacienti jsou buď poddávkování, nebo nemají dostatečnou adherenci. Je obecně známo, že nedosažení cílových hodnot krevního tlaku či tepové frekvence zvyšuje riziko KV komplikací.¹¹ Dle současných doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu pacientů po AKS je doporučená hodnota TK 130/80 mm Hg, a procento pacientů nedosahujících těchto hodnot navzdory léčbě betablokátory a ACEI by bylo v uvedeném průzkumu ještě výrazně vyšší. Navíc adherence k sekundárním preventivním opatřením včetně terapie klesá nejrychleji během prvního měsíce po akutním koronárním syndromu.¹² Po dvou letech u těchto pacientů po AKS adherence dosahuje hodnoty maximálně 55 %.¹² Přitom vysazení jednoho z léků s KV protektivním účinkem během prvního měsíce po AKS vedlo v jedné studii k nárůstu jednoroční mortality až o 9 %.¹³ Tedy nízká adherence vede k horší prognóze ICHS a KVO.^{14,15} Proto by naší snahou mělo být zvýšení adherence pacientů s cílem zlepšit jejich prognózu. Předepisování léků, které pacienti neužívají, nemá velký smysl a představuje zbytečnou ekonomickou zátěž pro zdravotní systém.

Efekt zlepšení adherence na kardiovaskulární onemocnění

Poslední výzkumy ukazují, že kombinační terapie, nejlépe ve fixní kombinaci, zvyšuje adherenci pacientů a snižuje riziko komplikací KVO. Díky snížení počtu tablet je pacient schopen déle setrvat v nastavené terapii, protože je jednodušší než složitější léčebná schémata s větším počtem tablet. To znamená, že zjednodušení léčby vede ke zlepšení adherence, která následně vede ke zlepšení



Obr. 1 – Výskyt KV příhod v závislosti na adherenci k léčbě betablokátorem. Horší prognóza až o 34 % u pacientů s nízkou nebo částečnou adherencí k léčbě betablokátorem. KV – kardiovaskulární.

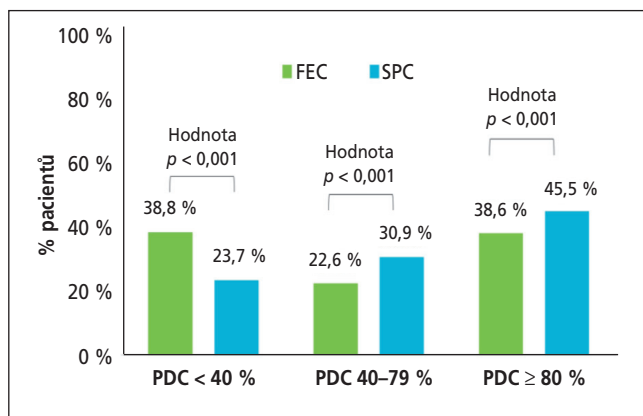
prognózy pacientů s KVO. Tento koncept vychází z několika studií, kde horší adherence byla vždy spojena s horší prognózou pacientů s KVO. Choudhry a spol. ukázali, že pacienti s nízkou nebo částečnou adherencí k léčbě betablokátory měli až o 34 % více KV příhod a revaskularizací (obr. 1).¹⁶ V článku autorů Desta a spol. bylo dokonce prokázáno, že je až o 41 % vyšší riziko vzniku *de novo* srdečního selhání a hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí při horší adherenci na léčbě pomocí betablokátory.¹⁷ Proto byl předpoklad, že zvýšení adherence povede také ke zlepšení těchto ukazatelů.

Metaanalýza dat ze studií, které zahrnovaly srovnání fixní kombinace a volné kombinační léčby, ukázala, že fixní kombinace antihypertenziv zlepšuje adherenci až o 24 %.¹⁸ Toto zlepšení vede následně ke zlepšení prognózy pacientů.¹⁹

Studie SECURE dokonce ukázala, že fixní kombinace vede ke snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin oproti standardní volné kombinaci, jak uvádíme dále podrobněji.²⁰

Současná platná doporučení pro léčbu arteriální hypertenze jednoznačně preferují fixní kombinaci pro možnost dosažení lepší adherence, a to i pro zahájení léčby specifických skupin hyperteniků.²¹

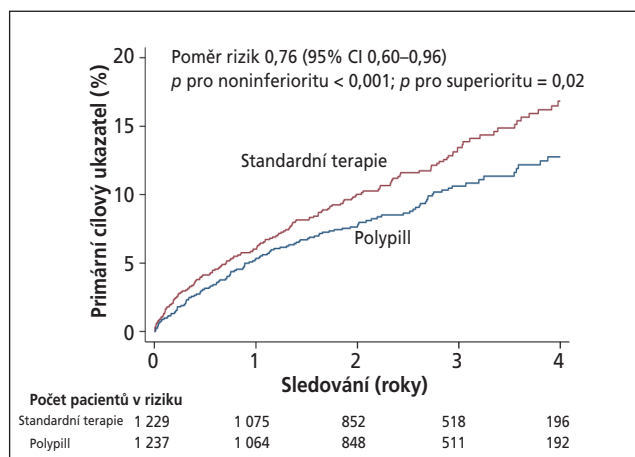
Italská skupina Stefana Masiho ukázala na posledním kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) 2023 data z klinické praxe v rámci studie CLICON, která srovnávala skupinu léčenou fixní kombinací bisoprololu a perindoprilu (tzv. skupina SPC) oproti skupině léčené volnou kombinací obou přípravků (skupina FEC). Adherence byla měřena jako podíl pokrytých dnů (proportion of days covered, PDC). V kohortě s fixní kombinací bylo vyšší procento středně a vysoce adherentních pacientů než v kohortě s volnou kombinací (30,9 % vs. 22,6 % a 45,5 % vs. 38,6 % [$p < 0,001$]). Dokonce adherence byla nejvyšší ve skupině na SPC oproti volné kombinaci (FEC) ve skupině s PDC nad 80 %. Použití fixní kombinace bisoprololu a perindoprilu bylo celkově spojeno s vyšší adherencí, nižším rizikem vysazení léčby, nižším výskytem kardiovaskulárních hospitalizací a nižšími celkovými náklady na léčbu ve srovnání se skupinou léčenou pomocí volné kombinace léků (obr. 2).²²



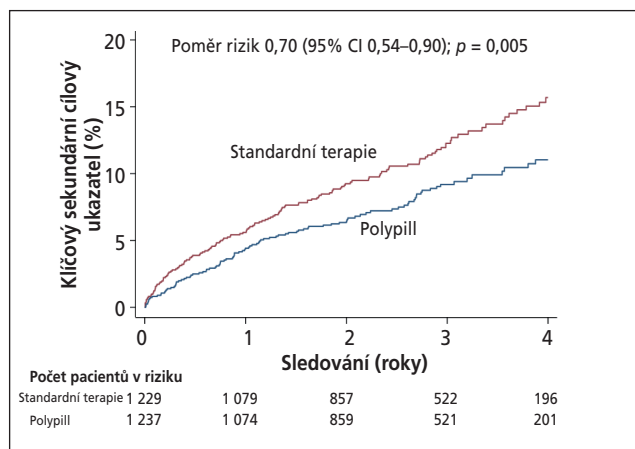
Obr. 2 – Studie CLICON: FEC – volná kombinace, SPC – fixní kombinace podle SPC, adherence měřena jako PDC – podíl pokrytých dnů. Adherence byla nejvyšší ve skupině na SPC oproti volné kombinaci ve skupině s PDC > 80 %.

Naše zkušenosti – studie SECURE

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze se v roce 2015 zapojila do partnerského projektu SECURE, který byl financován přímo prostřednictvím Evropské komise. Cílem projektu bylo prokázat účinnost kombinované tablety (polypill) zahrnující léky pro sekundární prevenci KVO u nemocných po prodělané koronární příhodě starších 65 let a současně prokázat, že zjednodušení léčby díky kombinaci atorvastatin – acetylsalicylová kyselina – ramipril v jedné tabletě je efektivnější ve srovnání se základní běžnou terapií. Do studie bylo zařazeno celkem 2 499 pacientů ve 113 centrech v sedmi evropských zemích. Česká republika zařadila 174 pacientů v devíti centrech. Jednalo se o pacienty s nedávným AKS starší 65 let a s alespoň dalším markerem vyššího rizika KVO (diabetes mellitus, věk nad 75 let, předchozí IM, cévní mozková příhoda [CMP] či revaskularizace). Doba sledování byla stanovena na tři až pět let. Primární kompozitní cílový ukazatel zahrnoval úmrtí z KV příčin, CMP, IM a urgentní revaskularizace. Sekundární kompozitní cílový ukazatel zahrnoval úmrtí z KV příčin, CMP a nefatální IM. Výsledky byly publikovány v *New England Journal of Medicine* v roce 2022.²⁰ Primární cílový ukazatel se vyskytl u 118 z 1 237 pacientů (9,5 %) ve skupině léčené polypillem a u 156 z 1 229 (12,7 %) ve skupině léčené volnou kombinací terapií (poměr rizik [HR] 0,76; 95% CI 0,60–0,96; $p = 0,02$). Podobně se sekundární cílový ukazatel vyskytl u 101 pacientů (8,2 %) ve skupině léčené polypillem a u 144 (11,7 %) ve skupině léčené volnou kombinací terapií (HR 0,70; 95% CI 0,54–0,90; $p = 0,005$). Výsledky byly konzistentní ve všech předdefinovaných podskupinách. Adherence byla dle očekávání vyšší ve skupině léčené polypillem. Studie tedy prokázala statisticky významný pokles relativního rizika kompozitního primárního cílového ukazatele o 24 %, 30% pokles v sekundárním cílovém ukazateli a celkové pokles mortality z KV příčin o 33 % (obr. 3 a 4). Výskyt nežádoucích příhod se nelišil mezi sledovanými skupinami. Tato studie jako první ukázala i mortalitní benefit léčby pomocí fixní kombinace u starších pacientů po nedávné akutní koronární příhodě.²⁰



Obr. 3 – Studie SECURE – primární cílový ukazatel složený z úmrtí z KV příčin, IM, ischemické CMP a urgentní revaskularizace. CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární.



Obr. 4 – Studie SECURE – sekundární cílový ukazatel složený z úmrtí z KV příčin, IM, ischemické CMP. CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární.

Závěr

Klesající adherence u pacientů po IM vede ke zvýšení rizika recidivy. Využití fixních kombinací u pacientů po IM co nejdříve, ideálně už při propuštění, vede k významnému zlepšení adherence a ke snížení rizika recidivy, a dokonce i ke snížení úmrtí z KV příčin, jak prokázala studie SECURE. Naší snahou by mělo být zajistit maximální adherenci pacientů k léčbě díky podávání fixních kombinací léků s prokázaným účinkem na prognózu KVO. Toto zohledňují i nová doporučení ESC pro léčbu pacientů s AKS, která doporučují využití polypillu i u těchto pacientů.²³ V České republice je prozatím jedinou dostupnou fixní kombinací s indikací pacient po IM kombinace bisoprololu a perindoprilu. Dostupná je ve čtyřech různých dávkách (dvě s možností půlení), což umožňuje využití u širokého spektra pacientů a titraci dávky i v rámci využití fixní kombinace.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

Financování

Studie Secure byla financována z grantu Evropské komise, hlavní autor článku byl národním koordinátorem studie pro Českou republiku.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Sdělení bylo vypracováno dle etických standardů v souladu s Helsinskou deklarací.

Informovaný souhlas

Účast pacientů ve studii byla dobrovolná a anonymní. Pacienti podepsali informovaný souhlas.

Literatura

1. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1151–1210.
2. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736–1788.
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–1367.
4. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940–2948.
5. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2071–2082.
6. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:789–801.
7. Smaje A, Weston-Clark M, Raj R, et al. Factors associated with medication adherence in older patients: a systematic review. *Aging Med (Milton)* 2018;1:254–266.
8. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. The impact of dosing frequency on medication adherence in chronic cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis. *Rev Port Cardiol* 2014;33:431–437.
9. Kotseva K, EUROASPIRE Investigators. The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:633–639.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337.
11. Hradec J. Adherence v České republice. *Med promoci* 2019;20:1–7.
12. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, et al. Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2008;23:115–121.
13. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166:1842–1847.
14. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155:772–779.
15. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, et al. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:613–621. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1539.
16. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J* 2014;167:51.e5–58.e5.
17. Desta L, Khedri M, Jernberg T, et al. Adherence to beta-blockers and long-term risk of heart failure and mortality after a myocardial infarction. *ESC Heart Fail* 2021;8:344–355.
18. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713–719.
19. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1783–1787.
20. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967–977.
21. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874–2071.
22. Masi S, Kobalava Z, Veronesi C, et al. Real-world analysis on drug utilization, cardiovascular hospitalization and healthcare costs of patients on single pill vs free combination of perindopril/bisoprolol in Italy. *J Hypertens* 2023;41(Suppl 3):e81.
23. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:3720–3826.