

# Prínos fixných kombinácií pre terapeutickú prax

J. Lacka, A. Lacková

## Súhrn

Základným predpokladom terapeutického úspechu je správne a pravidelné užívanie liekov. Kompliancia je zvyčajne nižšia pri ochorení, ktoré chorému nespôsobuje aktuálne ťažkosti. Klesá úmerne s dĺžkou ochorenia. Fixné kombinácie liekov zvyšujú adhérenciu k liečbe u pacientov s chronickými ochoreniami. Dôvodom ich používania je aj vhodnosť intervencie dvoch patofyziologických mechanizmov, ktoré vedú ku vzniku ochorenia. U pacientov liečených fixnou kombináciou sa zistila menšia spotreba nákladov na zdravotnú starostlivosť. Liečba fixnou kombináciou u pacientov je vhodná u pacientov s nižšou komplianciou. V súlade s poznatkami o vzájomne sa dopĺňujúcimi poznatkami o dopĺňujúcom účinku metformínu a gliptínov, metformínu a SGLT inhibítorov je zlepšenie metabolickej kompenzácie pri liečbe fixnou kombináciou. Podstata výhody týchto kombinácií je zachovanie bezpečnosti liečby a minimálne riziko hypoglykémii. Nastavenie na fixnú kombináciu je možné po titracii vhodnej dávky oddelene a potom nahradenie fixnou kombináciou.

## Kľúčové slová

adhérenca – fixná kombinácia liekov – diabetes mellitus 2. typu

## Summary

**Contribution of fixed combinations for therapeutic work.** The basic assumption for the success in the therapeutic treatment is proper and regular usage of the medication. The compliance is usually lower for the disease that is not causing any actual difficulties to the sick patient. It decreases in proportion to the length of the disease. The fix combinations of medication are increasing adherence in treatment for patients with the chronic diseases. The reason for their usage is also the suitability of integration of the two pathophysiological mechanisms that lead to the start of the disease. In patients that have been treated with the fixed combination of the medication have been found a lower cost associated with the medical care. The treatment with fixed combination is suitable for patients with lower compliance. In accordance with the facts about integration between complementary knowledge about supplemented effect of metformin and gliptins, metformin and SGLT inhibitors are the improvement of metabolic compensation when fixed treatment is used. The nature of the benefits of these combinations is to keep the safety of the treatment and the minimal risk of hypoglycemia. The set up for the fixed combination is possible after a titration of the suitable dose separately and then replacement of the fixed combination.

## Keywords

adherence – fixed combination drugs – type 2 diabetes mellitus

Základným predpokladom terapeutického úspechu je správne a pravidelné užívanie liekov. Zhoršenie zdravotného stavu spôsobeného nesprávnym užívaním liekov a odporúčaných liečebných postupov vedie ku zhoršeniu základného ochorenia a sprievodných ochorení. To vedie k ďalšej následnej preskripcii liekov, zvýšenému počtu hospitalizácií a sesterskej starostlivosti v domácom prostredí prostredníctvom agentúr domácej ošetrovateľskej starostlivosti a v konečnom dôsledku nepriamo ovplyvňuje aj ekonomickú výkonnosť, stratu produktivity členov domácnosti. Nesprávne užívanie liekov a ich prípadné neužívanie sa dotýka všetkých zainteresovaných v starostli-

vosti o pacienta. Lekár indikuje identické laboratórne vyšetrenia, čo sa zvyčajne spája so zvýšeným počtom kontrol. Platitelia zdravotnej starostlivosti znášajú dodatočné náklady, farmaceutický priemysel je konfrontovaný so zmenami v štandardnej terapeutickú dávku liečiva, prípadne efektívnosťou liečby.

Užívanie liekov sa spája s výrazom kompliancia. Výraz kompliancia v sebe skrýva jednak adhérenciu, jednak perzistenciu. Kým sa adhérenca všeobecne definuje ako rozsah zhody pacientovho správania (užívanie liekov, dodržiavanie režimových opatrení) s radami zdravotníka alebo s liečebnými štandardami, perzistencia je doba od začiatku do konca liečby (alebo doby sledovania)

v terapii chronických ochorení, kde je žiaduce pokračovať v terapii roky, neraz dokonca celoživotne. Z hľadiska dosiahnutia nastaveného terapeutického cieľa je vysoká úroveň kompliancie veľmi žiaduca, avšak treba dodať, že v prípade chronických ochorení jej hodnota klesá úmerne s dĺžkou liečby. Možno tiež konštatovať, že kompliancia je zvyčajne nižšia pri ochorení, ktoré chorému nespôsobuje aktuálne ťažkosti, t.j. nebolí a nijako ho nelimituje v bežných denných aktivitách (napr. vysoký krvný tlak, dyslipidémia a prirodzene aj epilepsia, ak počet záchvatov nie je príliš vysoký).

Len 51 % pacientov s artériovou hypertenziou užíva predpísané lieky. Pri liečbe astmy median 5 % pacientov uží-

valo všetky dávky inhalačných kortikosteroidov počas celého času liečby. Sú známe údaje z USA, že pri liečbe depresie 6 – 8 týždňov po začiatku liečby si 42 % pacientov nevyzdvihlo lekársky predpis na následnú liečbu. Približne 50 % pacientov, ktorí užívajú antilipidomiká, prestane s ich užívaním po šiestich mesiacoch terapie [1–3]. Pacienti, ktorí neužívali lekárom odporúčenú liečbu betablokátorom, mali 4,5-násobne vyšší predpoklad koronárnej choroby srdca. Pacienti s ischemickou chorobou srdca, ktorí užívali odporúčenú liečbu menej ako 75 % času, mali 2,3-krát vyšší predpoklad vzniku kardiovaskulárnej príhody. Pacienti, ktorí užívali lieky na prevenciu cievnej mozgovej príhody, mali o 57 % vyššiu pravdepodobnosť, že sa vyhnú jej opakovanému vzniku [4,5]. Každé zvýšenie dodržiavania odporúčanej liečby u diabetikov sa spája so štatisticky významným znížením všetkých prípadov hospitalizácií a úmrtí ( $p < 0,01$  pre obe) [6].

Pri vyhodnotení 137 277 pacientov s diabetom, hypercholesterolémiou a hypertenziou sa každé zvýšené dodržiavanie užívania liekov spájalo s nižšími následnými medicínskymi nákladmi 1 074 USD na jedného pacienta [7]. Medicínske náklady zahŕňajú liečbu liekmi, náklady na hospitalizáciu, náklady na liečbu akútnych stavov (výjazdy lekárskej zdravotnej služby a pohotovosti) a náklady na dodatočnú ambulantnú starostlivosť. Problémy s tolerabilitou antidiabetickej liečby prispievajú k zhoršeniu adhérencie k liečbe. Prieskum Time 2 Do More pre Diabetes bol realizovaný s cieľom lepšie porozumieť povedomiu, postojom a správaniu sa pacientov a lekárov v snahe identifikovať spôsoby, ako zlepšiť manažment diabetes mellitus (DM) 2. typu. Pacienti uvádzajú problémy s pravidelnosťou užívania predpísanej liečby. Nikdy nezabudlo užiť liek 37 % pacientov, zriedkavo 42 %, problémy s komplianciou 21 %, občas 12 %, často 7 %, veľmi často 2 %. Retrospektívnymi štúdiami v zdravotných záznamoch je veľmi ťažké zistiť pravidelnosť užívania liekov, veľmi často údaj nebyva

uvedený. Najčastejšie sa nesúlad medzi skutočným užívaním lieku a predpokladaným užívaním lieku dá zistiť prepočítaním množstva predpísaného lieku a dňami medzi jednotlivými kontrolami. Pre neužívanie liekov pacienti uvádzajú dôvody: zabudol som užiť liek (67 %), užívam príliš veľa tabliet (10 %), nerád užívam lieky (6 %), nepotrebujem užívať lieky tak často, ako mi lekár odporúča (4 %), po liekoch mám nežiaduce účinky – bolesti žalúdka (4 %), lieky mi vyvolávajú hypoglykémiu (3 %), po liekoch sa mi zvyšuje hmotnosť (3 %), nemôžem si dovoliť užívať lieky každý deň (2 %), žiadne z dôvodov uvedených vyššie (18 %). Príznaky hypoglykémie zvyšujú riziko neužívania liekov o 76 %, zápcha alebo hnačka o 47 % [8].

### LIEČBA FIXNÝMI KOMBINÁCIAMI

Fixné kombinácie liekov jednoznačne zvyšujú adhérenciu k liečbe u pacientov s chronickými ochoreniami. Existujú dva hlavné dôvody pre využitie fixných kombinácií pri liečbe DM 2. typu. Prvým je zlepšenie adhérencie k liečbe; ako je popísané, tá sa znižuje so zvyšujúcim sa počtom tabliet. Druhým dôvodom je vhodnosť intervencie dvoch patofyziologických mechanizmov, ktoré vedú ku vzniku ochorenia. V databáze 17 štúdií, ktoré boli vykonané v rokoch 1998 – 2009, adhérenca bola 10 – 13 % vyššia pri užívaní jednej tablety ako fixnej kombinácie u pacientov začínajúcich kombinovanú liečbu. Pokles adhérencie bol vyšší u pacientov so zmenou z monoterapie na duálnu terapiu perorálnymi antidiabetikami, zníženie adhérencie k liečbe je v priemere 10 %, ak však boli pacienti prevedení na fixnú kombináciu, priemerné zníženie bolo 1,5 % [9,10]. Podobné výsledky boli zistené z prehľadu 11 retrospektívnych štúdií, kde bolo zaznamenané 16% zlepšenie adhérencie u pacientov so zmenou z polyterapie na jednotlivé kombinované lieky. U pacientov liečených fixnou kombináciou sa zistili menšia spotreba nákladov na zdravotnú starostlivosť a zvýšená očakávaná doba života v porovnaní

s pacientami liečenými jednotlivými liekmi v oddelených dávkach. Zlepšená adhérenca sa spája so zlepšenými terapeutickými výsledkami. Metaanalýza štúdií v liečbe DM 2. typu fixnou kombináciou viedla k zníženiu HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s ekvivalentným podávaním duálnej terapie (stredný rozdiel  $-0,53$  %,  $p < 0,001$ ). Údaje poukazujú aj na to, že predpísanie fixnej kombinácie viedlo k zlepšeniu spokojnosti pacientov s terapiou [11]. Lekári v tejto štúdii sa obávali predpisovať fixnú kombináciu, aby nedošlo k zvýšeniu HbA<sub>1c</sub>. Avšak výsledky liečby poukázali na to, že pacienti liečení fixnou kombináciou mali HbA<sub>1c</sub> o 0,25 % nižšie v porovnaní s voľnou kombináciou liekov. U pacientov, ktorých lekári označili ako kompliantných, pokles HbA<sub>1c</sub> bol 0,42 % v porovnaní s tými, ktorí boli označení ako nekompliantní. Autori tejto štúdie odporúčajú liečbu fixnou kombináciou u pacientov s nižšou komplianciou, pretože práve fixná kombinácia môže viesť ku zlepšeniu kompliancie ako aj ku zlepšeniu HbA<sub>1c</sub> [12]. Pri sledovaní údajov vyzdvihovania liekov v lekární sa zistilo, že pacienti liečení fixnou kombináciou mali vyššiu adhérenciu (61 %) v porovnaní s podávaním dvoch oddelených tabliet (52 %) [13]. V literatúre nie sú dostupné údaje o vplyve použitia fixnej kombinácie perorálnych antidiabetík na mortalitu. Je však možné len nepriame posúdenie, že zlepšenie kompenzácie diabetes v dlhodobom horizonte zníži morbiditu ako aj mortalitu v súlade s vplyvom adhérencie k liečbe.

V súlade s poznatkami o vzájomne sa doplňujúcom účinku metformínu a glipitínov, metformínu a SGLT inhibítorov je zlepšenie metabolickej kompenzácie pri liečbe fixnou kombináciou. Podstata výhody týchto kombinácií je zachovanie bezpečnosti liečby a minimálne riziko hypoglykémii. Napriek výhodám fixnej kombinácie perorálnych antidiabetík sú v praxi pomerne málo využívané. Táto skutočnosť je odôvodňovaná tým, že je obtiažne titrovať dávku. Veľká väčšina výrobcov ponúka diferencované pomery fixných kombinácií. Nastavenie na fixnú kombináciu je možné po titrá-

cii vhodnej dávky oddelene a potom nahradenie fixnou kombináciou. Ďalšou prekážkou môže byť veľkosť tabliet, pretože v prípade kombinovanej terapie sú tablety zvyčajne väčšie. Námietka ohľadom vyššej ceny nie je oprávnená, pretože štandardné úhrady neprevyšujú súčet úhrad oboch položiek. Inou námietkou je nedostatočná flexibilita užívania tabliet. Môže byť zmysluplná pri fixnej kombinácii metformínu s glipidmi (tie je potrebné užiť krátko pred jedlom). Požiadavka odlišnej farmakokinetiky je riešená pomocou úpravy povrchu tabliet, ktorý ovplyvňuje rýchlosť uvoľňovania jednotlivých zložiek [14].

## ZÁVER

Fixná kombinácia antidiabetík preukázateľne zvyšuje adhérenciu pacientov k liečbe, a tak zlepšuje výsledky liečby. Fixná kombinácia je zjednodušením liečby, čo je dôležité v súvislosti s polypragmáziou pacientov. S výhodou je možné použiť komplementárny účinok rozličných mechanizmov účinku s liečbou DM na rozličných patofyziologických úrovniach. Adhérenca k liečbe sa maximalizuje používaním adekvátnej terapie iba ak je to nevyhnutné, výberom liekov s najnižším výskytom nežiaducich účinkov a s dlhodobou dokáza-

nou bezpečnosťou liečby, predpisom najmenšieho množstva liekov, uprednostňovaním fixných kombinácií a zjednodušením dávkovacieho režimu s výberom lieku s predĺženým uvoľňovaním alebo lieku, ktorý sa dávkuje najmenej krátko denne. Nemenej dôležité je vytvoriť vzťah s pacientom tak, aby sa nebál lekára informovať o tom, že netoleruje predpísaný liek a aby mu mohol lekár vybrať vhodnú terapeutickú alternatívu.

## Literatúra

1. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. Available from: [http://www.who.int/chronic\\_conditions/en/adherence\\_report.pdf](http://www.who.int/chronic_conditions/en/adherence_report.pdf).
2. Datamonitor. Disease management and drug adherence. 6/2007. Available from: <http://www.datamonitor.com>. Accessed 2/28/08.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5): 487–497.
4. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N et al. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension, and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008; 62(1): 76–87.
5. Miller NH, Hill M, Kottke T et al. A multilevel compliance challenge: Recommendations for a call to action. *Circulation* 1997; 95(4): 1085–1090.
6. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(9): 2149–2153.
7. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR et al. Impact of medication adherence on hospitaliza-

tion risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43(6): 521–530.

8. Strain D. Time to do more for diabetes: clinical inertia and how to beat it. *Diabetes Voice* 2014; 59(3): 36–39.
9. Cheong C, Barner JC, Lawson KA et al. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther* 2008; 30(10): 1893–1907. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.10.003.
10. Blonde L, San Juan ZT. Fixed-dose combinations for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther* 2012; 29(1): 1–13. doi: 10.1007/s12325-011-0094-1.
11. Pan F, Chernew ME, Fendrick AM. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications. *J Gen Intern Med* 2008; 23(5): 611–614. doi: 10.1007/s11606-008-0544-x.
12. Melikian C, White TJ, Vanderplas A et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24(3): 460–467.
13. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C et al. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care* 2008; 14(2): 71–75.
14. Kvapil M. Postavení fixní kombinace antidiabetik v terapii. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2013/4-2013/Postaveni-fixni-kombinace-antidiabetik-v-terapii/e-1pe-1x0-1x7.magarticle.aspx>.

**MUDr. Jozef Lacka, PhD, MBA**  
**MUDr. Andrea Lacková, PhD.**

JAL s.r.o., Trnava  
jozef.jal@gmail.com

# ZLEPŠENIE VÝSLEDKOV ZAČÍNA TU



 **BRILIQUE™**  
tikagrelor

#### Skrátená informácia o lieku:

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8. (SPC).

Zloženie: ticagrelor 90mg. Indikácie: Brilique podávaný spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikovaný na prevenciu aterosklerotických príhod u dospelých pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) alebo infarktom myokardu (IM) v anamnéze a vysokým rizikom vzniku aterosklerotической príhody. Dávkovanie: Pacienti užívajúci Brilique majú užívať aj nízku udržiavaciu dávku ASA 75 – 150 mg denne, pokiaľ to nie je výslovne kontraindikované. U akútneho koronárneho syndrómu liečba liekom Brilique sa má začať s jednou 180 mg nárazovou dávkou (dve 90 mg tablety) a potom sa má pokračovať dávkou 90 mg dvakrát denne. Odporúča sa, aby liečba liekom Brilique 90 mg dvakrát

denne u pacientov s AKS trvala 12 mesiacov, pokiaľ nie je klinicky indikované ukončenie liečby. Pri infarkte myokardu v anamnéze Brilique 60 mg dvakrát denne je odporúčanou dávkou na predĺženú liečbu pacientov s IM v anamnéze aspoň jeden rok a vysokým rizikom aterosklerotической príhody. Liečba by sa mala začať bez prerušenia ako liečba nasledujúca po úvodnej jednorozhodnej liečbe liekom Brilique 90 mg alebo liečbe iným inhibítorom receptora adenozyndifosfátu (ADP) u pacientov s AKS s vysokým rizikom aterosklerotической príhody. Liečbu tiež možno začať až do 2 rokov po IM alebo v priebehu jedného roka po ukončení predchádzajúcej liečby inhibítorom receptora ADP. K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti lieku Brilique pri predĺženej liečbe presahujúcej 3 roky. Ak je potrebné prestať pacientov na liečbu liekom Brilique, prvá dávka sa má podať 24 hodín po poslednej dávke predchádzajúceho protidoštičkového lieku. Tiež je potrebné sa vyvarovať vynechaniu liečby. Pacient, ktorý vynechá dávku lieku Brilique, má už iba jednu tabletu (svoju ďalšiu dávku) v obvyklom

čase užitia ďalšej dávky. U starších pacientov a u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Tikagrelor sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Bezpečnosť a účinnosť tikagreloru u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Osobitné upozornenia: Riziko krvácania: pri používaní Brilique u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania má zväčšiť prínos z hladiska prevencie aterosklerotických príhod. Pacientov je potrebné poučiť, aby pred akýmkoľvek plánovaným chirurgickým zákrokom a pred užívaním akéhokoľvek nového lieku informovali lekárov a zubných lekárov, že užívajú Brilique. Ak má pacient podstúpiť plánovaný chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je požadovaný, Brilique sa má 7 dní pred chirurgickým zákrokom vysadiť. Pacienti s rizikom bradykardických príhod: Brilique sa má u takýchto pacientov používať s opatnosťou. Dyspnoe: Ak pacient hlási nové, dlhotrvajúce alebo zhoršené dyspnoe, dyspnoe sa má dôkladne vyšetriť a pri neznášanlivosti sa má s podávaním Brilique prestať. Na základe

súvislosti zaznamenatej v PLATO medzi udržiavacou dávkou ASA a relatívnou účinnosťou tikagreloru v porovnaní s klopidoogrelom sa súbežné podávanie Brilique a vysokej udržiavacej dávky ASA (>300 mg) neodporúča. Dátum poslednej revízie textu: Február 2016. Liek je viazaný na lekárske predpis. Pred predpísaním lieku Brilique sa, prosím, oboznámte so Súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC). Podrobnejšie informácie získate na adrese: AstraZeneca AB, o. z., Lazaretská 8, 811 08 Bratislava, tel.-02-57377777, fax-02-57377778, www.astrazeneca.sk.

**AstraZeneca** 

AstraZeneca AB, o. z., Lazaretská 8, 811 08 Bratislava  
Tel.: 02/5737 7777, Fax: 02/5737 7778  
www.astrazeneca.com