

Význam fixní kombinace amlodipin/atorvastatin při snižování kardiovaskulárního rizika – studie ASCOT

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

Edukafarm, Praha

Kardiovaskulární choroby, především ischemická choroba srdeční a cévní mozkové příhody, představují v rozvinutých zemích hlavní příčinu mortality. Veškerá opatření směřující k omezení rizikových kardiovaskulárních faktorů mají proto mimořádný význam. K základním rizikovým faktorům patří hypertenze a hypercholesterolemie (resp. zvýšená koncentrace LDL-cholesterolu v krvi).

Výskyt dyslipidemie u pacientů s hypertenzí je velmi vysoký – uvádí se, že až u 90% hypertoniků je také přítomna hypercholesterolemie. Navíc kontrola hypertenze u léčených pacientů není v současnosti uspokojivá – u téměř 80% nemocných se nedaří dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku. Bylo prokázáno, že terapie založená na úsilí o paralelní snížení krevního tlaku a opatření směřující k normalizaci koncentrací plazmatických lipidů významně snižují kardiovaskulární riziko. Zůstává ovšem řada otázek, jak optimálně k tomuto cíli dospět: například volba optimálního antihypertenzního režimu, který by vedl nejen ke snížení krevního tlaku, ale i ke skutečnému snížení kardiovaskulární morbidity a mortality. Další otázkou je, zda pacientům s hypertenzí, tedy se závažným kardiovaskulárním faktorem, prospívá snaha o snížení koncentrace cholesterolu bez ohledu na to, zda jsou u nich přítomny známky hypercholesterolemie. Na tyto otázky se snažili odpovědět autoři studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial).

Charakteristika studie ASCOT

ASCOT byla randomizovaná, prospektivní, placebem kontrolovaná, multicentrická studie, která se zabývala významem hypolipidemické terapie v primární prevenci u pacientů s hypertenzí a normální nebo jen lehce zvýšenou koncentrací cholesterolu. Do studie bylo zařazeno téměř 20 000 nemocných s hypertenzí ve věku 40–79 let a alespoň třemi kardiovaskulárními rizikovými faktory. Studie byla rozdělena na dvě větve: v antihypertenzní větvi (ASCOT-BPLA – blood pressure lowering arm) byla zkoumána odezva krevního tlaku na podanou antihypertenzní léčbu, v lipidové větvi (ASCOT-LLA – lipid lowering arm) byla navíc zkoumána otázka účinku hypolipidemické léčby. Léčebné režimy zahrnovaly: 1. blokátor kalciových kanálů amlodipin v denní dávce 5–10 mg plus inhibitor ACE perindopril dle potřeby (+ event. doxazosin GITS), anebo 2. beta blokátor atenolol (50–100 mg denně) plus diuretikum bendroflumethiazid + kalium dle potřeby (+ event. doxazosin GITS).

V průběhu studie (větev BPLA) se ukázalo, že terapie založená na amlodipinu představuje prokazatelně významnější kardiovaskulární ochranu než režim založený na atenololu (u amlodipinové skupiny byla kardiovaskulární mortalita o 24 % nižší, mortalita ze všech příčin o 11 % nižší, výskyt nově vzniklého diabetu o 30 % nižší). Pro tyto přesvědčivé výsledky byla tato větev předčasně ukončena.

Amlodipin/atorvastatin: významná redukce rizika

V lipidové větvi (ASCOT-LLA) byly kromě zmíněných dvou modalit antihypertenzní léčby randomizovaným a dvojitě zaslepeným způsobem porovnávány kardiovaskulární účinky podávání atorvastatinu (10 mg denně) a placeba. Této větve (ASCOT-LLA) se zúčastnilo celkem 10 305 pacientů a tato část studie ASCOT byla předčasně ukončena pro přesvědčivý výsledek – podávání atorvastatinu pacientům s hypertenzí významně

snížilo primární cílový ukazatel studie – výskyt fatálních a nefatálních koronárních příhod o 36% ($p = 0,0005$) a všech kardiovaskulárních příhod o 21% ($p = 0,0005$), dále cévních mozkových příhod o 27% ($p = 0,024$).

Souběžné podávání antihypertenziva a hypolipidemika a jejich vzájemná interakce byly předmětem dalších analýz, které následovaly po uzavření obou větví studie ASCOT (2×2 faktoriální uspořádání). Při posuzování výsledků se ukázalo, že kombinační terapie založená na amlodipinu a atorvastatinu snižovala relativní riziko vzniku ischemické choroby srdeční o 53% (rozdíl oproti placebu byl vysoce signifikantní – $p = 0,0001$). Pokud byl ale s atorvastatinem užíván atenolol, došlo k poklesu rizika pouze o 16% a rozdíl oproti placebu nebyl signifikantní. Pro synergii účinků atorvastatinu a amlodipinu svědčí skutečnost, že signifikantní přínos atorvastatinu ($p = 0,02$) byl pozorován v amlodipinové větvi již po třech měsících léčby.

Caduet: od synergie k fixní kombinaci

Používání fixních kombinací léčiv se synergickým účinkem je významným trendem soudobé medicíny. Obsah dvou léčiv v jediném přípravku zlepšuje pacientovu adhezenci k terapii a tím i jeho compliance. Studie ASCOT ukázala, že takovou synergicky působící dvojici léčiv představuje dlouhodobě působící blokátor kalciových kanálů amlodipin a inhibitor HMG-CoA reduktázy atorvastatin. Fixní kombinace těchto léčiv je na farmaceutickém trhu v České republice k dispozici v podobě přípravků řady Caduet (Pfizer). Kombinovaná tableta je dostupná ve dvou sílách s odlišným poměrem obou složek, což umožňuje vhodné individuální nastavení dávky. Caduet je indikován pro prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů s hypertenzí, u nichž se současně vyskytují tři kardiovaskulární rizikové faktory a kteří mají normální nebo mírně zvýšenou koncentraci cholesterolu v plazmě, nemají klinické příznaky ICHS a u nichž se považuje za vhodné podávání kombinace amlodipinu spolu s nízkými dávkami atorvastatinu v souladu se současnými doporučeními pro léčbu.

Literatura u autora

Caduet[®]

amlodipini besilas, atorvastatinum calcium trihydricum

Úvod

Současná doporučení pro léčbu pacientů s rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění upřednostňují komplexní terapeutický přístup. Klinické studie prokázaly, že léčba založená na snaze o souběžné snížení krevního tlaku a zároveň redukci koncentrací plazmatických lipidů významně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod. Kombinace antihypertenziva s hypolipidemikem v jediném přípravku navíc usnadňuje pacientovi příjem léku a zvyšuje tím jeho adhezenci k terapii. Na farmaceutickém trhu v ČR je nyní k dispozici fixní kombinace dlouhodobě působícího blokátora kalciových kanálů amlodipinu (indikovaného k léčbě hypertenze a anginy pectoris) a inhibitoru HMG-CoA reduktázy atorvastatinu (indikovaného k léčbě dyslipidemie a prevenci kardiovaskulárních příhod) v přípravcích řady Caduet (Pfizer)

Charakteristika

Caduet je kombinovaný přípravek obsahující atorvastatin, hypolipidemikum ze skupiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, a amlodipin, blokátor kalciových kanálů dihydropyridinového typu. Má duální mechanismus působení: amlodipin účinkuje jako dihydropyridinový antagonist kalcia (antagonista kalciových iontů/blokátor pomalých kalciových kanálů), inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. Atorvastatin je kompetitivní selektivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, enzymu, jenž katalyzuje stupeň přeměny 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzymu A na mevalonát, který je prekursorem cholesterolu. Při podání kombinovaného přípravku nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinku na snížení systolického krevního tlaku v porovnání s podáváním samotného amlodipinu. Stejně tak nebyly nalezeny rozdíly v účinku na snížení plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu v porovnání s podáváním samotného atorvastatinu. Kombinovaná tableta je dostupná ve dvou silách s odlišným poměrem obou složek. To umožňuje vhodné nastavení dávky u široké škály pacientů s hypertenzí. Jak bylo prokázáno, fixní kombinace může (ve srovnání s užíváním kombinace hypotenziva a hypolipidemika v samostatných přípravcích) přispět ke zlepšení compliance pacientů a tím i ke zvýšení účinnosti léčby.

Klinické studie

Význam podávání statinů pro prevenci kardiovaskulárních příhod byl prokázán v řadě studií. Nedávno provedená randomizovaná, placebem kontrolovaná studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) se zabývala významem hypolipidemické terapie v primární prevenci u pacientů s hypertenzí, kteří měli normální nebo jen lehce zvýšenou koncentraci cholesterolu. Do studie bylo zařazeno téměř 20 000 nemocných s hypertenzí ve věku 40–79 let a alespoň třemi kardiovaskulárními rizikovými faktory. Léčebné režimy zahrnovaly amlodipin v denní dávce 5–10 mg a perindopril dle potřeby, a dále atorvastatin (10 mg), či placebo. Byl zkoumán účinek atorvastatinu na výskyt fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod. Výsledky studie ukázaly, že přidání atorvastatinu k antihypertenzní terapii snížilo frekvenci fatální ischemické choroby srdeční (ICHS) a nefatálního infarktu myokardu o 36 % ($p = 0,0005$), frekvenci cévních mozkových příhod o 27 % ($p = 0,024$) a frekvenci všech kardiovaskulárních příhod o 21 % ($p = 0,0005$).

Jak ukázala další analýza, která zkoumala interakci mezi atorvastatinem a oběma antihypertenzními strategiemi po skončení obou větví studie ASCOT (2 × 2 faktoriální uspořádání), léčba založená na atorvastatinu snížila relativní riziko rozvoje ICHS u pacientů užívajících amlodipin o 53 % ($p = 0,0001$). Pro synergii mezi atorvastatinem a amlodipinem svědčí skutečnost, že významný přínos atorvastatinu ($p = 0,02$) byl pozorován v amlodipinové větvi již po 3 měsících léčby. Existenci této vzájemné synergie podporují i studie na buněčné a molekulární úrovni.

Zlepšení adhezence k léčbě u pacientů užívajících fixní kombinaci amlodipin/atorvastatin bylo potvrzeno v projektu CARPE (Caduet Adherence Research Program and Education), který prokázal lepší adhezenci k terapii u pacientů užívajících fixní kombinaci amlodipin/atorvastatin než u nemocných užívajících odděleně statin a blokátor kalciových kanálů. Šance, že bude u pacientů dosaženo správné compliance, je ve srovnání s oddělenou léčbou blokátorem kalcia a statinem až třikrát vyšší (OR = 3,1; 2,85–3,38; $p < 0,0001$).

Indikace

Přípravek CADUET je indikován pro prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů s hypertenzí, u nichž se současně vyskytují tři kardiovaskulární rizikové faktory a kteří mají normální nebo mírně zvýšenou koncentraci cholesterolu v plazmě, nemají klinické příznaky ICHS a u nichž se považuje za vhodné podávání kombinace amlodipinu spolu s nízkými dávkami atorvastatinu v souladu se současnými doporučeními pro léčbu. Přípravek CADUET by měl být užíván tehdy, pokud dietní a jiná nefarmakologická opatření nebyla dostatečně účinná.

Kontraindikace, nežádoucí účinky

Kontraindikací podání je známá přecitlivělost na dihydropyridiny, amlodipin, atorvastatin nebo kteroukoliv složku přípravku, jaterní onemocnění v aktivním stavu, kombinace s itrakonazolem, ketokonazolem, telithromycinem, dále gravidita a laktace. Nebyly pozorovány nežádoucí účinky specifické pro danou fixní kombinaci; mohou se vyskytnout příznaky, které jsou známy u samotného atorvastatinu a/nebo amlodipinu, např. bolesti břicha, nauzea, dyspepsie, průjem, zácpa, nadýmání, svědění, vyrážka, artralgie, myalgie, insomnie, somnolence, závratě, bolesti hlavy, hypestezie, parestezie, palpitace, zarudnutí.

Dávkování a způsob podání

Caduet je k dispozici v balení po 30 potahovaných tabletách s obsahem amlodipini besilas a atorvastatinum calcicum trihydricum v množství odpovídajícím 5 mg nebo 10 mg amlodipinu a 10 mg atorvastatinu v jedné tabletě. Běžná počáteční dávka je 5 mg/10 mg jednou denně, u pacientů,

u kterých je nutná zvýšená kontrola krevního tlaku, se může léčba zahájit dávkou 10 mg/10 mg denně. Přípravek lze kombinovat s jinými antihypertenzivy, ale neměl by být užíván s jinými blokátory kalciových kanálů a jinými statiny. Přípravek se může užívat kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo bez jídla.

Literatura

Widimský J jr, Vytřísalová M, Pechandová K. Amlodipin/atorvastatin – fixní kombinace. *Remedia* 2007;17:232–237.

Další literatura u autorů

Profil přípravku zpracován kolektivem autorů vedeným MUDr. Pavlem Kostíukem, CSc., s využitím odborné literatury a SPC dle poslední revize.



Poznámka

Statut přípravku: léčivý přípravek, vázaný na lékařský předpis.

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění: viz číselník VZP.

Před předepsáním Caduetu si prosím prostudujte informace

o léčivém přípravku Caduet.