COSYREL – účinná fixní kombinace pro léčbu hypertenze, stabilní ICHS a srdečního selhání

Jiří Widimský

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

V kardiiovaskulární farmakoterapii se stále častěji používají fixní kombinace 2 či případně 3 léků. Tento přístup významně zlepšuje dlouhodobou adherenci pacientů k léčbě a vede tak i ke zlepšení kontroly základního onemocnění. Nejčastěji se fixní kombinace používají u arteriální hypertenze a ischemické choroby srdeční (ICHS). Cosyrel je první fixní kombinace betablokátoru (bisoprolol fumarát) a ACE inhibitoru (perindopril arginin) dostupná na českém trhu v několika silách. Výhodná je dostupnost několika koncentrací v silách 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg a 5 mg/10 mg a 5 mg/5 mg. Prvá hodnota vyjadřuje dávku bisoprololu a druhá perindoprilu. Tato kombinace je indikována u arteriální hypertenze nebo stabilní ICHS (u pacientů s infarktem myokardu nebo revaskularizací v anamnéze) nebo v dávce 5 mg/5 mg a 5 mg/10 mg u nemocných s chronickým srdečním selháním se sníženou systolicou funkcí levé komory srdeční. Tento článek je zaměřen na stručnou klinickou charakteristiku této fixní kombinace. Bisoprolol i perindopril arginin mají dostatek klinických dat dokládajících příznivé ovlivnění KV rizika a prognózy.

Klíčová slova: bisoprolol – hypertenze – ICHS – perindopril – srdeční selhání

COSYREL – an efficient fixed combination for treatment of hypertension, stable ISHD and heart failure

Summary

Fixed combinations of two or three drugs are being frequently used in cardiovascular diseases. This approach markedly increases adherence of the patients to prolonged therapy and thus leads to better control of the diseases. Fixed combinations are often used in hypertension and coronary artery disease (CAD). Cosyrel is the first fixed combination of betablocker (bisoprolol fumarate) and ACE inhibitor (perindopril arginine) available in Czech market. The advantage is availability in several concentrations (10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg a 5 mg/10 mg a 5 mg/5 mg), when first indicates bisoprolol dose and the second perindopril. This combination is indicated in arterial hypertension and/or in stable CAD (in patients after myocardial infarction or revascularisation) and/or in dosages 5 mg/5 mg and 5 mg/10 mg in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction. This article aimed to evaluate briefly clinical characteristics of this fixed combination. Bisoprolol and perindopril arginine have a lot of data indicating their positive impact on CV risk and prognosis.

Key words: bisoprolol – coronary artery disease – heart failure – hypertension – perindopril

Úvod

Fixní kombinace představují moderní trend směřující ke zlepšení compliance, adherence a perzistence k doporučené farmakologické léčbě. Podle současných metaanalýz zlepšuje použití fixních kombinací u hypertenze oproti volným kombinacím adherenci k léčbě o 21 % [1]. Použití fixních kombinací oproti volným kombinacím zvyšuje rovněž dlouhodobou perzistenci užívání farmakologické léčby o plných 54 % [1]. Zlepšení adherence a perzistence tak vede i ke zlepšení kontroly onemocnění, zlepšení prognózy a ekonomickým úsporám pro zdravotní systém [2]. Výhodné jsou kombinace

2 látek v různých dávkách umožňující navýšení nebo snížení jedné či obou substancí [3].

Do nedávné doby jsme neměli přesvědčivou evidenci o tom, že kombináční léčba podávaná od začátku farmakologické léčby vede oproti monoterapii ke zlepšení prognózy. Rozsáhlá populační italská studie provedená u téměř 210 000 nově léčených hypertenziků ve věku 40–79 let prokázala výrazně nižší kardiiovaskulární riziko (riziko koronárních a cévních mozkových příhod) oproti hypertenzikům s iniciální monoterapií [4].

K podobným závěrům dospěla i rozsáhlá retrospektivní analýza u 1 762 hypertenziků, která srovnala kardio-

vaskulární riziko u osob užívajících iniciační dvojkombinaci (fixní nebo volné kombinace) oproti iniciační monoterapii s pozdějším rozšířením na kombinační léčbu (add-on) [5]. Je tedy vhodné zvažovat podávání fixních dvojkombinací v nižších dávkách již při zahajování farmakologické léčby u hypertenze všech stupňů.

Obecně je základním předpokladem adekvátního účinku vhodné fixní kombinace podobná délka efektu a zejména rozdílný mechanismus účinku s aditivním/komplementárním vlivem. Fixní kombinace v nízkých dávkách může také snížit incidenci vedlejších účinků vyvolaných monoterapií.

Blokátory renin-angiotenzinového systému (zejména ACE inhibitory – ACEI) jsou základem léčby mnoha kardiovaskulárních onemocnění, a to především hypertenze, ischemické choroby srdeční a srdečního selhání. Hlavní klinické výhody ACEI jsou sumarizovány v [tab. 1](#).

ACEI mají antihypertenzní účinek srovnatelný s jinými antihypertenzivy [3]. Blokádou zvýšené aktivity systému renin-angiotenzin vede u pacientů po infarktu myokardu k zábráně remodelace levé komory srdeční.

Betablokátory patří mezi 5 základních skupin anti-hypertenziv, a navíc jsou doporučovány nemocným v sekundární prevenci po koronární příhodě, pacientům s chronickým srdečním selháním (bisoprolol, metoprolol ZOK, karvedilol, nebivolol) a v případě některých tachyarytmií. Přes některé diskutované kontroverze týkající se menšího účinku na příznivé ovlivnění cévních mozkových příhod (týká se převážně atenololu) jsou betablokátory stále považovány za velmi užitečné léky u celé řady patologických situací ([tab. 2](#)) [3].

Charakteristika perindoprilu

Hlavní farmakologický účinek perindoprilu jako inhibitoru ACE je snížení systémové cévní rezistence bez poklesu, nebo jen s velmi mírným poklesem tepové frekvence [6,7]. Inhibice angiotenzin-konvertujícího enzymu vede k blokaci přeměny angiotenzinu I na angiotenzin II, zvýšení reninu a snížení hladin aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, vede inhibice ACE ke zvýšené aktivitě cirkulujícího i lokálního systému kalikrein-kinin, a tak i ke zvýšené aktivitě prostaglandinů. Tento me-

chanismus je zřejmě zodpovědný za nežádoucí účinky typu kašle, které se objevují u menšiny pacientů. Volné cirkulující bradykinin má však také řadu příznivých účinků na stěnu koronárních tepen a endotel. Specifický účinek ACE inhibitorů na bradykinin nabízí vysvětlení rozdílů v ochraně kardiovaskulárního systému mezi ACE inhibitory a AT_1 -blokátory [8,9].

Na vazodilatačním účinku se může podílet i snížené uvolňování katecholaminů z nervových zakončení a potlačení arteriálního baroreceptorového reflexu. Perindopril působí prostřednictvím svého metabolitu perindoprilátu [10] a má dostatečný 24hodinový antihypertenzní účinek.

Charakteristika bisoprololu

Hlavním mechanismem působení bisoprololu je blokádou β_1 receptorů. Jedná se o vysoce selektivní (kardioselektivní) blokátor β_1 adrenoreceptorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity. Bisoprolol vykazuje velmi malou afinitu k β_2 receptorům bronchů a cév, což souvisí s nízkým výskytem nežádoucích účinků. Bisoprolol nemá výrazné negativní inotropní působení a snižuje rovněž plazmatickou reninovou aktivitu/renin. Bisoprolol snižuje sympatoadrenální aktivitu díky blokádě srdečních β_1 receptorů s následným poklesem srdeční frekvence, snížením kontraktility a snížením spotřeby kyslíku myokardem. Při chronickém podávání se úvodní zvýšená periferní rezistence snižuje [10]. Bisoprolol má dostatečně dlouhý biologický poločas (10–12 hod) umožňující podávání 1krát denně s 24hodinovým účinkem. Maximálního účinku je dosahováno po 2 týdnech podávání [10].

Antianginózní účinek bisoprololu je dán potlačením sympatoadrenergní aktivity, čímž dojde ke snížení tepové frekvence i srdeční stažlivosti a k poklesu TK. Při anti-anginózní terapii bisoprololu/betablokátorů je využíván i jejich antiarytmický efekt. Mezi tepovou frekvencí a antianginózním efektem je úzká korelace, nejlépe hodnotitelná vzestupem tepové frekvence při zátěži [11,12].

Klinické zkušenosti

Perindopril byl úspěšně zkoumán v řadě klinických studií, které dokumentují jeho vysokou účinnost v léčbě všech stupňů hypertenze. Zde uvádíme jen ty nejrozsáhlejší.

Tab. 1. Hlavní klinické výhody inhibitorů ACE

mají významný antihypertenzní účinek
postrádají negativní metabolické účinky, neovlivňují glycidový a lipidový metabolismus
nejúčinněji zmenšují hypertrofii srdeční i cévní
vedou k regresi zmnoženého vaziva v hypertrofickém myokardu
zpomalují progresi diabetické nefropatie
zmenšují inzulinovou rezistenci
mají kardioprotektivní vliv – brání vzniku dilatace srdeční a snižují významně mortalitu u chronického srdečního selhání i u nemocných s asymptomatickou dysfunkcí levé komory srdeční po infarktu myokardu
brání ztrátám draslíku při léčbě diuretiky

Tab. 2. Indikace betablokátorů u KV chorob.
Upraveno podle [3]

stavy podporující užití betablokátorů	hypertenze - kombinační léčba
	hypertenze se známkami zvýšené sympatické aktivity
	hyperkinetická cirkulace
	angina pectoris
	stavy po infarktu myokardu
	chronické srdeční selhání s postupnou titrací dávek*
	tachyarytmie

*bisoprolol, metoprolol ZOK, karvedilol, nebivolol

Rozsáhlá mortalitní studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) [11] hodnotila vliv léčby amlodipinu ± perindoprilu v porovnání s léčbou atenololem ± bendroflumetiazidem na snížení kardiovaskulárních příhod. Studie zahrnuje více než 19 000 pacientů s hypertenzí a dalšími nejméně 3 kardiovaskulárními rizikovými faktory, avšak bez zjevné ischemické choroby srdeční (ICHS). Kombinace amlodipin/perindopril byla přítomna u 85,7 % pacientů této větve, kombinace atenolol/bendroflumetiazid dokonce u 91,4 %. Z výsledků vyplývá, že léčba amlodipinem/perindoprilem významně snížila celkovou (14 %) a kardiovaskulární (24 %) mortalitu, fatální a nefatální cévní mozkové příhody (23 %) a vznik nového diabetes mellitus (32 %) v porovnání s léčbou atenololem/bendroflumetiazidem [13].

Cílem studie EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease) bylo zjistit vliv dlouhodobě působícího inhibitoru ACE perindoprilu oproti placebo na kardiovaskulární komplikace u nemocných se stabilizovanou ICHS bez srdečního selhání nebo výraznější hypertenze [14]. Do této studie bylo zahrnuto 12 118 pacientů s ICHS (stav po infarktu myokardu, stav po revaskularizaci myokardu, angiograficky prokázaná významná koronární ateroskleróza nebo pozitivní záťažový test). Tito nemocní byli randomizováni na léčbu 8 mg perindoprilu (odpovídá 10 mg perindoprilu argininu) nebo placebo. Tato léčba byla přidána k dosavadní léčbě nemocných zahrnující protidestičkovou léčbu u 92 %,

betablokátory u 62 %, hypolipidemickou léčbu u 58 % nemocných. Na rozdíl od studie HOPE [15] se jednalo ve studii EUROPA o méně rizikové nemocné nežli ve studii HOPE a nemocní byli častěji léčeni statiny i betablokátory. Přesto byly výsledky léčby perindoprilem ve studii EUROPA pozitivní. Na konci studie, po průměrné době sledování 4,2 let, vedla léčba perindoprilem k významnému relativnímu snížení primárního kombinovaného cíle o 20 %. Primární kombinovaný cíl studie EUROPA obsahoval kombinaci kardiovaskulární mortality, nefatálních infarktů myokardu a resuscitací pro srdeční zástavu. Rovněž výskyt nefatálních infarktů byl perindoprilem významně snížen o 22 %.

Příznivý účinek na primární cíl nebyl významně ovlivněn věkem, pohlavím a přítomností nebo chyběním hypertenze, přítomností diabetu nebo současnou další léčbou.

Rozdíl mezi aktivní skupinou léčenou perindoprilem a placebovou skupinou začal být zjevný po prvním roce léčby; významným se však stal po 3 letech léčby. K zabránění jedné větší kardiovaskulární příhody je nutné léčit dle těchto výsledků 50 pacientů perindoprilem (8 mg) po dobu 4 let.

Studie EUROPA prokázala také dobrou snášenlivost a bezpečnost léčby 8 mg perindoprilu 1krát denně; procento nemocných, kteří přerušili studii, bylo obdobné v obou léčených skupinách (22,8 % v perindoprilem léčené skupině a 20,7 % v placebové skupině). Kašel byl důvodem k přerušení účasti ve studii u 2,7 % nemocných léčených perindoprilem a u 0,5 % nemocných léčených placebem. Snížení kardiovaskulárního rizika bylo obdobné pro hyper-

Schéma 1. Účinky kombinace bisoprolol + perindopril ve studii EUROPA

toniky i nemocné bez hypertenze. Redukce kardiovaskulárních příhod byla větší, než bychom očekávali díky poklesu TK (TK poklesl o 5/3 mm Hg v perindoprilové oproti placebové skupině).

Tyto nálezy přinášejí další podporu pro tvrzení o specifickém antiaterogenním účinku inhibitorů ACE nad rámec jejich antihypertenzní aktivity.

Výsledky obou studií (EUROPA a HOPE) dostatečně dokládají, že v léčbě ICHS je nutné kromě standardní léčby zahrnující betablokátory, statiny a protidiestickovou léčbu také používat inhibitory ACE.

Post-hoc analýza studie EUROPA u pacientů se stabilní ICHS zkoumala, zda přidání perindoprilu k betablokátoru přináší další benefity ve srovnání se standardní léčbou zahrnující betablokátor [16]. Randomizovaní pacienti, kteří byli do post-hoc analýzy zařazeni, užívali betablokátor při vstupu do studie (62 %; n = 7 534; perindopril 3 789 a placebo 3 745 pacientů). U těchto pacientů byl analyzován vliv na KV parametry při přidání perindoprilu nebo placebo. Sledované parametry byly stejné jako ve studii EUROPA. Přibližně pouze 32 % pacientů mělo hypertenzi (TK $\geq$ 160/95 mm Hg) nebo užívalo antihypertenzní léčbu.

Hlavní výsledky sumarizuje schéma 1.

Pacienti užíající kombinaci betablokátor + perindopril měli významně nižší riziko vzniku primárního endpointu, infarktu či hospitalizace pro srdeční selhání. Tyto výsledky tak podporují využití fixní kombinace COSYREL u pacientů s ICHS ($\pm$ hypertenzí), kteří užíávají betablokátor, u nichž přidání perindoprilu zajišťuje další významnou kardioprotekci. Příznivé kardiovaskulární účinky této kombinace vyplývají ze synergického působení betablokátoru a inhibitoru ACE na zvýšenou aktivitu sympatiku a systému RAAS (schéma 2).

Ve studii CIBIS II byl titrován bisoprolol do maximální dávky 10 mg (průměrná dávka činila 7,5 mg) u nemocných s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí ve stadiu NYHA III–IV [17]. Podávání bisoprololu ve srovnání s placebem vedlo k významnému snížení celkové mortality o 34 % ($p < 0,0001$). Na základě výsledků této studie je tak bisoprolol indikován v léčbě

chronického srdečního selhání spolu s některými dalšími betablokátory (karvedilol, metoprolol ZOK, nebivolol) [17–19].

Kombinace přípravku Cosyrel s dalšími léky

Vzhledem k sumaci bradykardizujícího účinku není vhodná kombinace s verapamilem či diltiazemem.

Při současném podávání lithia s ACE inhibitory bylo hlášeno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a toxicity lithia. Podávání perindoprilu současně s lithiem se nedoporučuje, ale pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, má být prováděno pečlivé monitorování sérových hladin lithia.

Při podávání antiarytmik třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon) může dojít k ovlivnění doby atri-ventrikulárního vedení vzruchu a zvýšení negativně inotropního účinku.

Současné podávání přípravku Cosyrel s gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému z důvodu snížení aktivity dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4) gliptinem.

Podrobně méně vhodné a vhodné kombinace viz SPC přípravku [10].

Indikace a kontraindikace

Cosyrel je indikován u arteriální hypertenze nebo stabilní ICHS (u pacientů s infarktem myokardu nebo revaskularizací v anamnéze) nebo v dávce 5 mg/5 mg a 5 mg/10 mg u nemocných s chronickým srdečním selháním se sníženou systolickou funkcí levé komory srdeční u nemocných adekvátně kontrolovaných stejnými dávkami bisoprololu a perindoprilu podávanými odděleně.

Kontraindikace viz SPC přípravku [10].

Závěry

Fixní kombinace betablokátoru bisoprololu a ACE inhibitoru perindoprilu představuje účinnou a osvědčenou léčbu arteriální hypertenze nebo stabilní ICHS nebo chronického srdečního selhání na podkladě systolické dysfunkce. Obě substance obsažené v této kombinaci mají dostatek příznivých dat z velkých studií o ovlivnění KV rizika a prognózy nemocných. Výhodná je dostupnost několika koncentrací v silách 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg a 5 mg/10 mg a 5 mg/5 mg, první hodnota vyjadřuje dávku bisoprololu, druhá perindoprilu. Dávkování Cosyrelu je jedna tableta denně (od 2,5 mg/2,5 mg až po maximální dávku 10 mg/10 mg). Používání Cosyrelu může zlepšit dlouhodobou adheenci nemocných k léčbě hypertenze, ICHS a srdečního selhání v České republice.

Literatura

1. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55(2): 399–407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816>>.
2. Hess G, Hill J, Lau H et al. Medication utilization patterns and hypertension-related expenditures among patients who were switched

- from fixed-dose to free-combination antihypertensive therapy. *PT* 2008; 33(11): 652–666.
3. Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2012; 58(10): 785–801.
4. Corrao G, Nicotra F, Parodi A et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drug in daily life practice. *Hypertension* 2011; 58(4): 566–572. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592>>.
5. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61(2): 309–318. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566>>.
6. Bussien JP, d'Amore TF, Perret L et al. Single and repeated dosing of the converting enzyme inhibitor perindopril to normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39(5): 554–558.
7. Hui Y, Dai Z, Chen X et al. Effect of perindopril and metoprolol on left ventricular hypertrophy and performance in essential hypertension. *Chin Med J Engl* 1995; 108(9): 678–681.
8. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16(5): 309–321. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40256-016-0173-4>>.
9. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2088–2097. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075>>.
10. Cosyrel. Souhrn údajů o přípravku. SUKL 2016. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209912&tab=texts>>.
11. Vítovec J, Špinar J. Diuretika a betablokátory v léčbě hypertenze. *Interní Med* 2012; 14(12): 458–460.
12. Vítovec J, Špinar J. Betapres – nová fixní kombinace pro preventivní kardiologii. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2014; 3(1): 30–32.
13. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366(9489): 907–913.
14. The European trial On reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362(9386): 782–788.
15. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. [Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators]. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145–153. Erratum in 2000; 342(18): 1376. *N Engl J Med* 2000; 342(10): 748.
16. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ et al. Perindopril and β -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J* 2015; 170(6): 1092–1098. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.08.018>>.
17. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146): 9–13.
18. Widimský J Jr, Widimský J et al. *Hypertenze*. 4. vyd. Triton: Praha 2014. ISBN 978–80–7387–811–5.
19. Widimský J, Widimský J Jr. *Farmakoterapie hypertenze*. Maxdorf: Praha 2016. ISBN 978–80–7345–477–7.

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

✉ jiri.widimsky@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 25. 8. 2017

Přijato po recenzi 22. 9. 2017