

Hodnotenie kvality a efektívnosti farmakoterapie artériovej hypertenzie: Používanie centrálnych antihypertenzív a alfablokátorov v liečbe artériovej hypertenzie vo vzťahu k odporúčaniam ESC/ESH 2018 pre manažment artériovej hypertenzie

MUDr. Tomáš Szalay, PhD.¹, Mgr. Henrieta Tulejová, M.S.², prof. MUDr. Robert Hatala, CSc., FESC, FACC³, Ing. Mgr. Roman Mužík, PhD.⁴, Mgr. Kristína Halušťoková², MUDr. Ľuboš Urban, PhD.⁵, MUDr. Jana Bendová, PhD.⁶

¹Stredoeurópsky inštitút pre zdravotnú politiku – Health Policy Institute, Bratislava

²Advance Healthcare Management Consulting, s. r. o., Praha

³Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava

⁴Dôvera zdravotná poisťovňa, a. s., Bratislava

⁵Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

⁶Benmedika, s. r. o., Senec

Aktualizované Odporúčania ESC/ESH pre liečbu artériovej hypertenzie z roku 2018 (ďalej označované ako „štandard“) obsahujú detailný algoritmus farmakoterapie. Porovnali sme ho s klinickou praxou na Slovensku v období tesne pred slovenským vydaním tohto štandardu. Analyzovali sme preskripciu vybraných centrálnych antihypertenzív (metyldopa, moxonidín, rilmenidín) a alfablokátorov (doxazosín, urapidil). Sledované molekuly majú limitovanú medicínu dôkazov a väčšina z nich chýbajú dlhodobé údaje o zlepšení ukazovateľov morbidít a mortality. Ich použitie na liečbu pacientov s hypertenziou bez komorbidít v dvoj- až štvorkombinácii antihypertenzív nie je v súlade so štandardom. V reálnej praxi boli však súčasťou takýchto kombinácií až u 7,2 % hypertonikov bez komorbidít. Takáto preskripcia je častejšia u starších pacientov, podiel pacientov vo veku > 80 rokov dosiahol 9,5 %. V Trenčianskom a Prešovskom kraji sa sledované antihypertenzíva predpisujú hypertonikom bez komorbidít významne častejšie než v Banskobystrickom alebo Žilinskom kraji. Počet ošetrovaných hypertonikov v starostlivosti ani vek lekára nemali vplyv na toto preskripčné správanie. V porovnaní s liečbou podľa štandardu je terapia s centrálnymi antihypertenzívami, resp. alfablokátormi nevýhodná. Náklady zdravotnej poisťovne na farmakoterapiu pacienta liečeného dvoj- až štvorkombináciou antihypertenzív v súlade so štandardom boli v porovnaní s pacientom liečeným niektorou zo sledovaných molekúl nižšie v priemere o 55 %, pri súčasnom o 33 % nižšom doplatku pacienta. V prípade nedostatočnej kontroly TK niektorou z odporúčaných trojkombinácií by mal byť u pacientov bez komorbidít ďalším preferovaným liečivom do kombinácie blokátor mineralokortikoidných receptorov spironolaktón.

Kľúčové slová: hypertenzia, antihypertenzíva, odporúčania liečby

Gaps in quality and effectiveness of drug therapy of arterial hypertension: Use of central antihypertensive agents and alpha blockers in the treatment of arterial hypertension in the light of the 2018 ESC/ESH 2018 Guidelines for the management of arterial hypertension

The 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension introduced detailed drug treatment algorithm for hypertension. In this manuscript we compared clinical practice in Slovakia with published Guidelines. We analyzed the prescription of central antihypertensive drugs (methyldopa, moxonidine, rilmenidine) and alpha blockers (doxazosin, urapidil) in the period just before the publication of the guidelines. The drugs under review have limited support in evidence-based medicine and most of them lack long-term outcome data on morbidity and mortality. Their chronic use as part of 2- to 4-drug combinations in patients with hypertension without comorbidities is not in accordance with guideline-based recommendations. Nevertheless, we have identified 7.2 % of comorbidity free hypertensive patients treated with such combinations. Older patients were more frequently prescribed such suboptimal combinations so that they were used in 9.5 % of octogenarians. There are significant regional differences in prescription patterns: In the Trenčín and Prešov regions, the analyzed drugs are prescribed significantly more often than in the Banská Bystrica or Žilina regions. Neither number of treated hypertensive patients nor physician's age affected the analysed prescription behaviour. In addition, suboptimal drug combinations using central antihypertensives or alpha blockers come at higher costs for both health insurance and patient co-payment. When compared to suboptimal combination of central antihypertensives or alpha blockers, drug costs per patient treated with guideline recommended 2- to 4-combination of antihypertensive agents was on average 55 % and 33 % cheaper for the insurance and the patient, respectively.

Key words: arterial hypertension, drug therapy, practice guidelines

Via pract., 2020;17(3):121-124

Úvod

Hypertenzia je celosvetovo rozšírené civilizačné ochorenie, ktoré je najčastejšou príčinou kardiovaskulárnej morbidity i mortality (1). Liečba vysokého tlaku krvi (TK) je preto dôležitým preventívnym opatrením týchto komplikácií. Efektívna a bezpečná liečba sa opiera o medicínu dôkazov.

Koncom roka 2018 vydala Európska kardiologická spoločnosť a Európska spoločnosť pre hypertenziu aktualizované „Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie“ (ďalej „Odporúčania ESC/ESH 2018“) (2). V tejto analýze sme sa zamerali na používanie vybranej skupiny antihypertenzív vo farmakoterapii hypertenzie na Slovensku. Ide o centrálne antihypertenzíva (**metildopa, moxonidín, rilmenidín**) a alfablokátory (**doxazosín, urapidil**).

Tieto antihypertenzíva sa majú podľa Odporúčaní ESC/ESH 2018 používať len výnimočne, v zriedkavých situáciách, ak nie je možné dosiahnuť cieľové hodnoty TK kombináciami liečiv z piatich preferovaných skupín – t. j. diuretík, kalciových blokátorov, betablokátorov, ACE inhibítorov a blokátorov angiotenzínových receptorov. Používanie centrálnych antihypertenzív a alfablokátorov, ktorých väčšina je starších ako 40 rokov, sa zväčša neopiera o medicínu dôkazov a je často spojené s vyšším rizikom nežiaducich účinkov (tabuľka 1). **V prípade nedostatočnej kontroly TK niektorou z odporúčaných trojkombinácií by mal byť u pacientov bez komorbidít ďalším preferovaným liečivom do kombinácie v prvom rade blokátor mineralokortikoidných receptorov spironolaktón.** U pacientov s hypertenziou bez komorbidít, ktoré ovplyvňujú farmakoterapiu hypertenzie, by sa tieto liečivá nemali štandardne vôbec používať v dvoj- až štvorkombinácii antihypertenzív.

Analýza dát zdravotnej poisťovne o ročnej liečbe hypertonikov (5) **konštatovala neprimerane vysokú preskripciu centrálnych antihypertenzív, resp. alfablokátorov, a to predovšetkým u chorých s „nekomplikovanou“ formou hypertenzie bez relevantných komorbidít.** Hypertonikom bez komorbidít sa tieto liečivá predpisovali v 10 % prípadov, u hypertonikov s jednotlivými komorbiditami ovplyvňujúcimi algo-

Tabuľka 1. Postavenie vybraných centrálnych antihypertenzív a alfablokátorov vo farmakoterapii hypertenzie

Metildopa sa používa ako liek voľby pri liečbe hypertenzie v gravidite.

Používanie agonistov imidazolínových receptorov (**moxonidín, rilmenidín**) sa opiera o ich dokázaný krátko- a strednodobý efekt na zníženie TK, chýbajú však štúdie o ich dlhodobom benefite v zmysle redukcie KV príhod a mortality (3).

Doxazosín je síce účinný v tretej línii liečby, ale pri liečbe rezistentnej hypertenzie je spironolaktón podstatne účinnejší (4).

Urapidil má využitie predovšetkým v parenterálnej forme pri akútnom manažmente urgentných hypertenzných situácií, chýba mu kvalitná medicína dôkazov pre chronickú perorálnu liečbu.

ritmus farmakoterapie dokonca v 13 až 20 % prípadov. Až 75 % predpísaných centrálnych antihypertenzív, resp. alfablokátorov bolo predpísaných v dvoj- až štvorkombinácii antihypertenzív u hypertonikov bez komorbidít. Najčastejšie predpisovanými liečivami z tejto skupiny boli moxonidín, rilmenidín a urapidil. Štúdia tiež konštatovala veľkú variabilitu medzi lekármi v preskripcii týchto liečiv; lekár s najväčším podielom preskripcie ich predpisoval až pre 75 % svojich pacientov.

Týmto článkom nadväzujeme na citovanú štúdiu. Podrobnejšie sme skúmali štruktúru pacientov s hypertenziou bez komorbidít liečených centrálnymi antihypertenzívami, resp. alfablokátormi v dvoj- až štvorkombinácii antihypertenzív, charakteristiky predpisujúcich lekárov, ako aj finančné aspekty takto nastavenej farmakoterapie. Liečba týmito liečivami v monoterapii môže byť sprievodným artefaktom diferenciálnej diagnostiky sekundárnej hypertenzie, preto sme monoterapiu nezahrnuli do analýzy.

Metodika a súbor dát

Analyzovali sme vykázanú zdravotnú starostlivosť o 1 124 041 poistencov starších ako 18 rokov v DÔVERA zdravotnej poisťovni, ktorú poskytlo 3 086 lekárov, z ktorých bolo 2 010 (65 %) všeobecných lekárov a 1 076 (35 %) špecialistov.

Hypertonik bol zadaný ako pacient, ktorý mal v ročnom klasifikačnom období (10/2016 – 9/2017) predpísaných a vybraných aspoň 121 štandardných dávok liečiva (ŠDL) antihypertenzív (z ATC skupín C02, C03, C07, C08, C09) alebo mal v dvojročnom klasifikačnom období (10/2015 – 9/2017) aspoň dva kontakty s lekárom s vykázanou diagnózou hypertenzia (I10 – I13 podľa MKCH-10).

Ide o konzervatívnu definíciu, ktorá mala zabezpečiť spoľahlivú identifikáciu tých pacientov, ktorí sú liečení

na hypertenziu. V kmeni DÔVERA zdravotná poisťovňa, a. s., išlo o 228 923 pacientov, ktorí tvorili 15,6 % jej poistného kmeňa.

Hypertonik bez komorbidít bol charakterizovaný ako pacient s hypertenziou bez vybraných relevantných komorbidít. V dátach vykazanej starostlivosti sme na základe metodiky v zahraničnej literatúre (6, 7, 8, 9) identifikovali komorbidity, ktoré ovplyvňujú algoritmus farmakoterapie hypertenzie – srdcové zlyhávanie, ischemická choroba srdca, fibrilácia predsiení, chronické zlyhanie obličiek a diabetes mellitus. Pacientov s týmito komorbiditami sme z analyzovaného súboru hypertonikov vylúčili. Súbor hypertonikov bez komorbidít teda tvorila podskupina 130 496 pacientov.

Farmakoterapiu u hypertonika bez komorbidít sme analyzovali počas **sledovaného obdobia jedného roka (10/2017 – 09/2018)**. Konečný súbor obsahoval len pacientov tých lekárov, ktorí mali vo svojej starostlivosti najmenej 10 hypertonikov bez komorbidít. **V sledovanom období malo u týchto lekárov vykázanú preskripciu antihypertenzívnej liečby 110 983 hypertonikov bez komorbidít.**

Pri analyzovaní rozdielov medzi lekármi sme použili upravenú metodiku; skúmali sme len preskripciu u tých lekárov, ktorí sa starali najmenej o 30 nekomplikovaných hypertonikov (1 537 lekárov).

Výsledky

Centrálne antihypertenzíva, resp. alfablokátory sa vyskytli vo vykazanej farmakoterapii u 10,1 % hypertonikov bez komorbidít (n = 11 172). **U hypertonikov bez komorbidít (n = 7 996) užívalo tieto lieky v dvoj- až štvorkombinácii antihypertenzív spolu 7,2 % pacientov.** Častejší výskyt takejto preskripcie bol u žien (7,7 %, n = 4 229) než u mužov (6,8 %, n = 3 767).

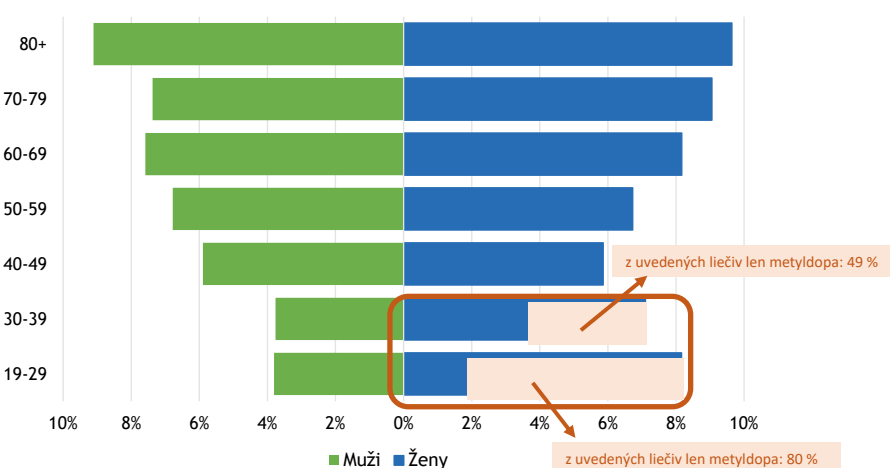
Podiel preskripcie centrálnych antihypertenzív, resp. alfablokátorov v dvoj- až štvorkombinácii stúpal s vekom pacienta (graf 1). Kým vo vekovej skupine 40 – 49-ročných boli predpísané u 5,9 % hypertonikov bez komorbidít ($n = 1\,052$), vo vekovej skupine 80+ dosahoval tento podiel až 9,5 % ($n = 405$).

V tomto trende nebol rozdiel medzi pohlaviami; výnimku tvoria mladšie vekové skupiny žien. Zo 135 žien vo vekových kohortách 19 – 29, resp. 30 – 39, ktoré mali v dvoj- až štvorkombinácii predpísaných antihypertenzív aj centrálne antihypertenzívum, resp. alfablokátor, užívalo 72 žien (53 %) z týchto liečiv len metyldopu. Dve ženy (2 %) užívali metyldopu v kombinácii s iným centrálnym antihypertenzívom alebo alfablokátorom. Metyldopa je liekom voľby pri liečbe hypertenzie v gravidite alebo pri plánovaní počatia.

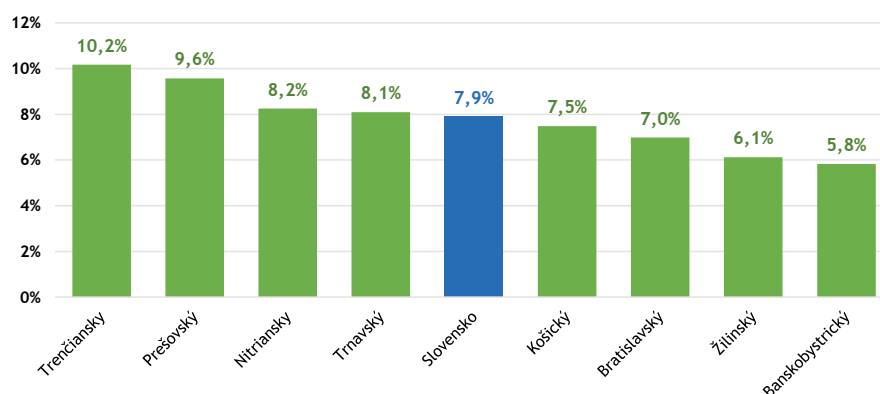
Významnú úlohu pri preskripcii centrálnych antihypertenzív, resp. alfablokátorov v dvoj- až štvorkombinácii antihypertenzív zohrávajú regionálne rozdiely (graf 2). Viac ako 30 hypertonikov bez komorbidít v kmeni malo 1 537 lekárov. Tí poskytovali zdravotnú starostlivosť spolu 95 623 hypertonikom bez komorbidít. Najviac hypertonikov bez komorbidít (10,2 %) bolo takto liečených v Trenčianskom kraji, najmenej v susednom Banskobystrickom kraji (5,8 %). Podiel tejto preskripcie u hypertonikov bez komorbidít pritom nezávisel od veku lekára ani od počtu ošetrovaných hypertonikov bez komorbidít. Až 26 % analyzovaných lekárov (405 z 1 537) predpísalo centrálnu antihypertenzívnu alebo alfablokátor v dvoj- až štvorkombinácii antihypertenzív viac ako 10 % hypertonikov bez komorbidít v ich starostlivosti.

Pri porovnaní nákladov na farmakoterapiu hypertonikov bez komorbidít pri dvoj- až štvorkombinácii antihypertenzív (graf 3a, graf 3b) **boli náklady na liečbu v súlade so štandardom nižšie, ako keď sa do tejto kombinácie vybrali centrálnu antihypertenzívnu alebo alfablokátory**. Týkalo sa to tak úhrad zdravotnej poisťovne, ako aj doplatkov pacientov. Priemerné náklady na hypertonika bez komorbidít pri liečbe dvoj- až štvorkombináciou antihypertenzív boli v prípade súladu so štandardom za sle-

Graf 1. Podiel hypertonikov bez komorbidít s preskripciou centrálnych antihypertenzív, resp. alfablokátorov v dvoj- až štvorkombinácii antihypertenzív – podľa vekových skupín



Graf 2. Priemerný podiel hypertonikov bez komorbidít s preskripciou centrálnych antihypertenzív, resp. alfablokátorov v dvoj- až štvorkombinácii antihypertenzív u lekárov s najmenej 30 hypertonikmi bez komorbidít v starostlivosti ($n = 1\,537$) – podľa krajov



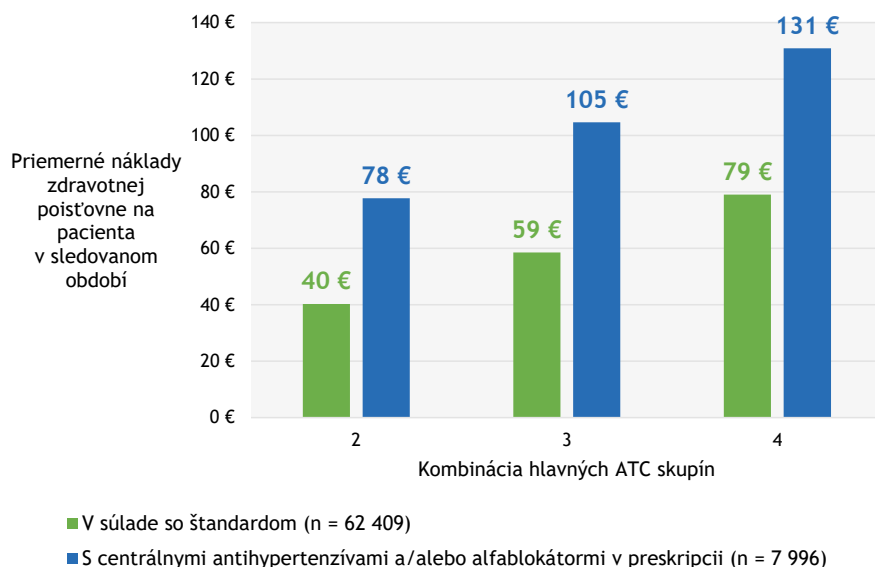
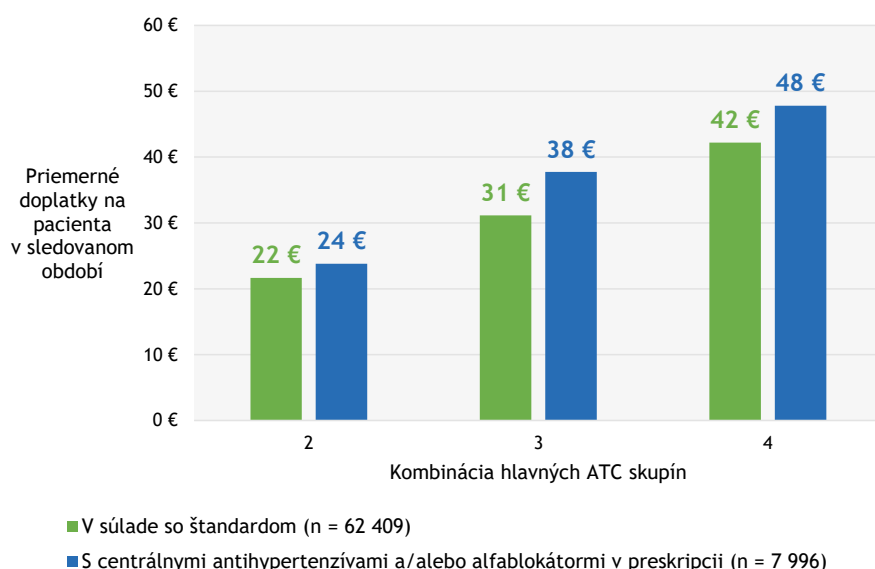
dované ročné obdobie 50,08 € (s priemerným doplatkom 26,80 €). Ak bolo v tejto kombinácii predpísané centrálnu antihypertenzívnu alebo alfablokátor, priemerné náklady boli 111,90 € (s priemerným doplatkom 39,95 €). Náklady i doplatky u starších pacientov (65+) boli vyššie tak v prípade liečby v súlade so štandardom (53,44 € + 27,85 €), ako i v prípade použitia centrálnych antihypertenzív alebo alfablokátorov (120,44 € + 43,60 €). Pri liečbe v súlade so štandardom boli v tejto vekovej skupine vyššie v priemere o 9 %, v prípade liečby centrálnymi antihypertenzívami, resp. alfablokátormi boli vyššie o 13 %.

Diskusia

Analýzou vykazanej starostlivosti – v období pred vydaním Odporúčaní ESC/ESH 2018 – sme zisťovali, aký je súlad medzi doterajšou praxou pri farmakoterapii hypertenzie a novým štandar-

dom. Takéto porovnanie umožňuje identifikovať problém a kvantifikovať rozsah potrebnej zmeny klinického správania lekárov vo farmakoterapii hypertenzie. Detailnejší pohľad na uvedené dáta prináša údaje potrebné na správne ciele aktivít na implementáciu odporúčaní.

Môžeme konštatovať, že pred zverejnením Odporúčaní ESC/ESH 2018 bola preskripcia centrálnych antihypertenzív, resp. alfablokátorov neprimerane častá. U hypertonikov bez komorbidít sa využívajú najmä v dvoj- až štvorkombináciách, ktorých skladba nezodpovedá odporúčaniam pre takúto kategóriu hypertonikov. V preskripcii sú významné regionálne, ako aj interindividuálne rozdiely. Tieto zistenia poukazujú na potrebu kontinuálneho vzdelávania lekárov angažovaných v manažmente hypertonikov s cieľom preorientovať ich na odporúčaniami preferovanú farmakoterapiu. Súčasné využívanie adresnej spätnej väzby zo

Graf 3a. Náklady zdravotnej poisťovne na farmakoterapiu hypertenzie v dvoj- až štvorkombinácii liečiv**Graf 3b.** Doplatky pacientov na farmakoterapiu hypertenzie v dvoj- až štvorkombinácii liečiv

strany zdravotnej poisťovne zamera- nej najmä na lekárov so signifikantne vyšším podielom takejto suboptimálnej preskripcie má potenciál prispieť k zlepšeniu antihypertenzívnej terapie v SR.

Záver

- Centrálna antihypertenzíva, resp. alfablokátory sa v chronickej liečbe artériovej hypertenzie majú používať výnimočne, u hypertonikov bez komorbidít nepatria do odporúčanej

dvoj- až štvorkombinácie antihypertenzív.

- V prípade nedostatočnej kontroly TK niektorou z odporúčaných trojkombinácií by mal byť u pacientov bez komorbidít ďalším preferovaným liečivom do kombinácie blokátor mineralokortikoidných receptorov spironolaktón.
- Zlepšenie kvality starostlivosti o pacientov s artériovou hypertenziou je možné dosiahnuť dôslednou

a cieľenou implementáciou zásad optimálnej farmakoterapie v súlade s Odporúčaniami ESC/ESH 2018.

- V liečbe hypertonikov by sa mali preferovať bezpečné liečivá, ktoré zlepšujú dosahovanie cieľových hodnôt TK s dokázaným morbiditným a mortalitným prínosom, verifikovaným v kvalitných klinických štúdiách.
- Dodržiavanie štandardu liečby artériovej hypertenzie znižuje priame náklady zdravotných poisťovní i úhrady pacientov.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti:

Autor nie je v konflikte záujmov v súvislosti s informáciami uvedenými v texte.

Literatúra

- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371:1513-1518.
- Williams B, et al. 2018 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018; vol. 39.
- Cohn J, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON), *Eur. J. Heart Fail.* 2003;5(5):659-667.
- Williams B, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet*. 2015;386(10008):2059-2068.
- Tulejová H, et al. Preskripcia vybraných antihypertenzív z ATC skupiny C02 pri liečbe primárnej artériovej hypertenzie. *Praktická a preventívna kardiológia*. 2019.
- Bosco-Lévy P, et al. Diagnostic accuracy of the International Classification of Diseases, Tenth Revision, codes of heart failure in an administrative database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2018;28(8).
- Bezin J, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalisation database. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2015;29:6.
- Fleet JL, et al. Detecting chronic kidney disease in population-based administrative databases using an algorithm of hospital encounter and physician claim code. *BMC Nephrol.* 2013;14.
- Tu K, et al. Identifying Patients with Atrial Fibrillation in Administrative Data, *Can. J. Cardiol.* 2016;32(12):1561-1565.

MUDr. Tomáš Szalay, PhD.

Stredoeurópsky inštitút pre zdravotnú politiku – Health Policy Institute
Miletičova 21, 821 08 Bratislava