

Obsah

Farmakoterapie hluboké žilní trombózy a plicní embolie – 2. část	1
Stroncium-ranelát (Protelos) – registrace zůstává platná s dalším omezením používání	3
Diklofenak – kardiovaskulární riziko obdobné jako u koxibů	4

FARMAKOTERAPIE HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY A PLICNÍ EMBOLIE

2. část – Prevence recidiv

Prescrire International, Vol. 22, No 138, May 2013, p. 129

Po proximální hluboké žilní trombóze dojde u poloviny pacientů ke vzniku nové symptomatické trombózy nebo plicní embolie, pokud je antikoagulační terapie ukončena po jednom týdnu^{1/}. Riziko recidivy klesá s délkou trvání antikoagulační terapie.

Je po počáteční léčbě hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie lepší pokračovat v podávání LMWH nebo přejít na perorální antikoagulační? Jaká je optimální délka léčby?

Dlouhodobé podání antagonistů vitamínu K nebo léčba LMWH: různá omezení

Dlouhodobá antikoagulační terapie u pacientů s hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií je obvykle založena na perorálním podávání antagonistů vitamínu K, která je zahájena zároveň s heparinovou terapií. Standardním antagonistou vitamínu K je warfarin^{2/}.

Relativní jednoduchost terapie LMWH vyžadující minimální laboratorní dohled nebo úpravu dávky podle výsledků koagulačních testů vedla ke zvažování, zda nepodávat LMWH i dlouhodobě, namísto počáteční terapie LMWH následované podáváním antagonistů vitamínu K.

Podobný poměr přínosů a rizik. Systematické přehodnocení identifikovalo klinická hodnocení porovnávající kontinuální terapii LMWH (v původní nebo ve snížené dávce) oproti přechodu na perorální antagonisty vitamínu K (obvykle warfarin)^{3/}. Bylo vybráno 2 953 pacientů s hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií ze 16 studií. Celková mortalita se v závislosti na podané léčbě nelišila. Výskyt relapsu byl statisticky signifikantně nižší u pacientů léčených LMWH oproti antagonistům vitamínu K (8 % versus 12 %, $p=0,0007$). Riziko závažného krvácení se v obou skupinách nelišilo^{3/}. Podobné výsledky byly pozorovány i v dalším systematickém přehodnocení s metanalýzou zahrnující pouze 8 studií, ve kterých byly LMWH v pokračující léčbě podávány alespoň v poloviční dávce doporučené pro počáteční terapii^{1/}. Výsledky jsou limitovány tím, že léčba nebyla dvojité zaslepená.

Pacienti bez nádorového onemocnění: nižší incidence závažného krvácení při podání LMWH? Tato dvě systematická přehodnocení přinesla podobné výsledky u podskupiny pacientů bez nádorového onemocnění z pohledu celkové mortality a recidivy onemocnění, avšak mohou být zpochybněny nedostatkem statistické přesnosti. Riziko závažného krvácení bylo pro antagonisty vitamínu K okolo 2–3 % a přibližně poloviční pro LMWH^{1,3/}.

Pacienti s nádorovým onemocněním: řidší recidiva při podání LMWH. V podskupině 1 415 pacientů s nádorovým onemocněním

měly LMWH nižší riziko relapsu (7 % versus 14 %, $p=0,0001$). Celková mortalita a riziko závažného krvácení byly podobné u obou léčebných postupů^{3/}.

Méně častý posttrombotický syndrom při léčbě LMWH než antagonisty vitamínu K? Systematické přehodnocení identifikovalo 7 randomizovaných klinických hodnocení srovnávajících výskyt posttrombotického syndromu po podávání LMWH nejméně po dobu 3 měsíců oproti jeho výskytu po terapii antagonisty vitamínu K^{4/}. Výsledky naznačily nižší riziko rozvoje posttrombotického syndromu u pacientů dlouhodobě užívajících LMWH. Klinická relevance tohoto zjištění je nejistá, především kvůli velkému množství neporovnatelných endpointů použitých v porovnávaných studiích.

Různé praktické obtíže. Antagonisté vitamínu K jsou podávány perorálně. Rozdíly v jejich účinku vyžadují pravidelnou kontrolu INR, typicky každé 4 týdny^{5/}. Antagonisté vitamínu K interagují s mnohými léky a potravinami. LMWH se podávají subkutánní injekcí jednou nebo dvakrát denně. Monitorování počtu destiček je u některých pacientů doporučeno 2–3 krát týdně v průběhu měsíce, ale někdy i déle s delším intervalem. Nezbytné je také sledování renálních funkcí, protože jejich poškození může vést k předávkování. LMWH nemají tolik interakcí s léky a potravinami oproti antagonistům vitamínu K.

Rivaroxaban není lepší, než antagonisté vitamínu K. Autoři nenašli žádnou publikovanou studii, která by porovnávala podání rivaroxabanu oproti antagonistům vitamínu K po počáteční terapii LMWH. Dvě nezaslepené studie s 3 449 pacienty s hlubokou žilní trombózou a 4 832 pacienty s plicní embolií neprokázaly, že by rivaroxaban měl lepší poměr přínosů a rizik než převedení na antagonisty vitamínu K po počáteční terapii LMWH^{6/}.

Dabigatran nepředstavuje jasnou výhodu oproti antagonistům vitamínu K. Dvě dvojité slepá klinická hodnocení se stejným designem porovnávala přechod na dabigatran oproti přechodu na antagonisty vitamínu K po počáteční terapii LMWH^{7,8/}. V každé studii bylo zahrzeno okolo 2 500 pacientů s proximální hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií léčených 6 měsíců. Ani jedna studie neprokázala statisticky významný rozdíl v incidenci recidivy nebo závažného krvácení. Vzhledem k nedostatku statistické síly tyto studie nevyloučily klinicky relevantní rozdíl ve prospěch warfarinu nebo dabigatranu^{7,8/}.

Léčba 3 měsíce nebo déle v závislosti na riziku recidivy Po hluboké žilní trombóze nebo plicní embolií musí předpokládané přínosy prevence recidivy převážet nad rizikem krvácení.

Riziko recidivy se pohybuje mezi 1 až více než 15 % v průběhu jednoho roku. U pacientů s hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií se riziko recidivy v roce po ukončení antikoagulační terapie pohybuje okolo 10 % v případě, že nebyla identifikována

příčina. Pokud byla příčina přechodná nechirurgická, pak je riziko recidivy okolo 5 %, u přechodného chirurgického zákroku je riziko ještě nižší (okolo 1 %). Riziko se zvyšuje 1,5 krát po druhé trombotické příhodě. Riziko relapsu u distální trombózy ohraničené na lýtko je zhruba o polovinu nižší než u proximální trombózy^{1/}.

Nejméně tříměsíční léčba. Pět randomizovaných klinických hodnocení porovnávalo krátkodobou terapii antagonisty vitamínu K (1–1,5 měsíce) oproti léčbě trvající 3–6 měsíců^{1/}. Prodloužení terapie předchází relapsu u 53 pacientů z 1 000 léčených, ale je spojeno se statisticky nevýznamným zvýšením rizika závažného krvácení (5 dalších případů krvácení na 1 000 pacientů). Celková mortalita není prodloužením terapie ovlivněna. Zařazovací kritéria v některých ze studií zneusnadňují extrapolaci výsledků na pacienty s nízkým rizikem recidivy.

Jiné systematické přehodnocení zahrnuje klinická hodnocení porovávající různě dlouhou léčbu po první trombotické epizodě u pacientů bez nádorového onemocnění^{9/}. Bylo zařazeno 7 studií s celkem 2 925 pacienty. Riziko recidivy bylo 1,5 krát vyšší při terapii trvající 1–1,5 měsíce oproti tříměsíční terapii. Riziko recidivy však bylo srovnatelné při 3 a 6 měsících trvající terapii.

Poměr přínosů a rizik terapie delší než 6 měsíců je nejistý. Čtyři randomizovaná klinická hodnocení porovnávala terapii antagonisty vitamínu K trvající 10–36 měsíců oproti 3–6 měsícům u pacientů bez nádorového onemocnění, ale s vysokým rizikem recidivy^{1/}. Delší terapie neměla vliv na celkovou mortalitu, snižovala riziko recidivy, ale také zvyšovala riziko krvácení.

Riziko krvácení je nutné vzít v úvahu. Riziko krvácení je nutné pravidelně přehodnocovat u každého pacienta léčeného antagonisty vitamínu K. Poměr přínosů a rizik antikoagulační terapie je negativní u pacientů s vysokým rizikem krvácení. Riziko krvácení zvyšují především nádorová onemocnění, vyšší věk, renální selhání, diabetes, anemie, anamnéza mozkové mrtvice nebo krvácení do GIT, nadměrná konzumace alkoholu, antidesticková terapie či časté pády^{1,5,10/}.

Má terapii antagonisty vitamínu K následovat podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA)? Dvě dvojité slepé randomizované studie porovnávaly podání 100 mg ASA denně oproti placebu po ukončení antikoagulační léčby u pacientů s proximální hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií s neidentifikovanou příčinou^{11,12/}. Studie zahrnovaly 403 respektive 822 pacientů. Více než 99 % pacientů bylo léčeno perorálními antikoagulanty (nejčastěji antagonisty vitamínu K) nejméně 3 měsíce a okolo 80 % pacientů bylo léčeno 6 měsíců a déle. Medián trvání sledování byl 24 měsíců v jedné a 36 měsíců ve druhé studii. V obou studiích byla celková úmrtnost podobná v placebové i ASA skupině. Recidiva trombózy byla 12 % v ASA skupině a 18 % ve skupině s placebem. Incidence krvácení vyžadujícího lékařskou intervenci nebo ukončení terapie byla 29 % při podání ASA a 20 % u placeba^{12/}. Zdá se, že snížení rizika recidivy bylo u těchto pacientů vyváжено rizikem krvácení.

Doporučené postupy pro klinickou praxi

Doporučené postupy publikované mezi lety 2006–2012 vybrané pro tento přehledový článek obsahují podobná doporučení pro sekundární prevenci po proximální hluboké žilní trombóze nebo plicní embolii. Léčbou první volby je podání antagonistů vitamínu K, které se zahajuje první den léčby. INR by se mělo pohybovat mezi 2–3. Žádné z doporučení do roku 2011 neuvádělo rivaroxaban nebo dabigatran jako terapii volby.

První epizoda s reverzibilním spouštěčem: tříměsíční léčba. Po první trombotické epizodě způsobené reverzibilním spouštěčem jako je chirurgický zákrok se všechna doporučení shodují na tříměsíční léčbě antagonistou vitamínu K^{1,3,5,10,13–15/}.

Žádná příčina nebo předchozí recidiva: v některých případech prodloužená léčba. U pacientů, u kterých není jasná příčina nebo s recidivou je doporučována nejméně tříměsíční léčba antagonisty vitamínu K. Léčba může být prodloužena na neurčito u pacientů s nízkým rizikem krvácení. Poměr přínosů a rizik léčby by měl být pravidelně přehodnocován^{1,3,5,10,13–15/}.

Prodloužení léčby u některých trombofilii. Některé postupy doporučují u pacientů s antifosfolipidovým syndromem nebo u pacientů s deficitem proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu zvážit prodloužení léčby na neurčito po první trombotické epizodě bez identifikovaného spouštěče. To neplatí pro pacienty, kteří jsou heterozygoty pro faktor V Leidenské nebo protrombinové mutace, protože tyto stavy nezvyšují riziko recidivy^{3,5,14/}.

Pacienti s nádorovým onemocněním: LMWH na nejméně 3–6 měsíců. U pacientů s nádorovým onemocněním všechny postupy doporučují pokračovat v terapii LMWH nejméně 3–6 měsíců a neměnit ji za antagonisty vitamínu K^{1,3,5,10,13–16/}. Většina doporučení uvádí, že by podání LMWH mělo trvat více než 3 měsíce, v některých případech i déle než 6 měsíců^{1,3,5,13,14,16/}. Nejlépe prozkoumané LMWH v této indikaci jsou dalteparin, enoxaparin a tinzaparin^{5,16/}.

Diskutujte možnosti léčby s každým pacientem

U pacientů s hlubokou žilní trombózou dostupné údaje podporují obě léčebné možnosti, jak pokračování v podávání LMWH, tak podání antagonistů vitamínu K. Faktory ovlivňující výběr mezi oběma možnostmi jsou shrnuty v doporučení časopisu *Prescrire* (viz níže).

Délka léčby je závislá na mnoha faktorech. Výběr léčby by měl být proveden případ od případu a měl by brát v úvahu preference pacienta, obtíže se sledováním terapie, problémy s kontrolou INR, riziko krvácení, riziko interakcí a cenu léčby.

Závěrem doporučení časopisu *Prescrire*

Výběr léčby hluboké žilní trombózy a plicní embolie

- Hluboká žilní trombóza lýtkové žíly je ve třech čtvrtinách případů ohraničená a nepostihuje venózní řečiště po proudu. Vysazení antikoagulační terapie je rozumnou možností pro pacienty s mírnými příznaky a bez známých rizikových faktorů pro zvětšení trombu.
- U ostatních pacientů s hlubokou žilní trombózou nebo hemodynamicky nevýznamnou plicní embolií jsou antikoagulační terapii volby nízkomolekulární hepariny. Zdá se, že všechny dostupné LMWH mají srovnatelnou účinnost. Nejlépe zhodnoceny jsou enoxaparin, dalteparin a nadroparin.
- Pacienti s hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií s nízkým rizikem komplikací mohou být bezpečně léčeni ambulantně.
- Clearens kreatinu pod 30 ml/min zvyšuje riziko krvácení z předávkování. V tomto případě je lepší adjustovaná dávka nefrakcionovaného heparinu než LMWH.
- Intravenózní trombolýza by měla být zvážena u závažných plicních embolií. Zdá se, že tak lze předejít 1 úmrtí na 15 pacientů.
- Po počáteční heparinové terapii je možné pokračovat v podávání LMWH nebo přejít na warfarin, antagonistu vitamínu K. Zdá se, že obě možnosti mají v souhrnu podobný poměr přínosů a rizik.
- Možnosti léčby se však liší obtížemi s léčbou spojenými: při podání antagonistů vitamínu K riziko interakcí a nutnost sledování INR oproti denním injekcím a monitoraci renálních funkcí při terapii LMWH, které mají jen malé riziko interakcí.
- Těhotné ženy by neměly užívat antagonisty vitamínu K, protože je s nimi spojeno riziko potratu, vrozených vad a fetálního krvácení. Je lepší pokračovat v terapii LMWH.
- Monitorování počtu destiček (nejméně 2× týdně od 4. do 14. dne léčby) může být užitečné při podání nefrakcionovaného heparinu, LMWH a fondaparinuxu. Monitorování by mělo začít

STRONCIUM-RANELÁT (PROTELOS) – REGISTRACE ZŮSTÁVÁ PLATNÁ S DALŠÍM OMEZENÍM POUŽÍVÁNÍ

první den terapie, pokud pacient užíval heparin v posledních 6 měsících.

- Zdá se, že u pacientů s hlubokou trombózou lýtkových žil, pokud je znám přechodný spouštěč (např. chirurgický zákrok), stačí podávat antikoagulační terapii 6 týdnů.
- Po první epizodě plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy nad kolenem, způsobené reverzibilním faktorem, se zdá být dostatečná tříměsíční antikoagulační léčba.

- U pacientů s nádorovým onemocněním je obvykle lepší prodloužit terapii na více než tři měsíce.
- Prodloužení antikoagulační terapie by mělo být zváženo u pacientů, u kterých není známý spouštěcí faktor, u pacientů s některými typy trombofilie nebo s recidivou; léčba by měla trvat, dokud je riziko krvácení nízké.

Citovaná literatura je na vyžádání dostupná na informačním středisku infs@sukl.cz.

STRONCIUM-RANELÁT (PROTELOS) – REGISTRACE ZŮSTÁVÁ PLATNÁ S DALŠÍM OMEZENÍM POUŽÍVÁNÍ

Výbor CHMP doporučuje, aby přípravky Protelos/Osseor byly i nadále dostupné, avšak s dalším omezením používání.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik (PRAC) Evropské lékové agentury (EMA) na svém lednovém zasedání ukončil přehodnocení přínosů a rizik léčivých přípravků s obsahem stroncium-ranelátu (v ČR se týká jediného přípravku Protelos) a doporučil pozastavení registrace a používání. Důvodem pro toto doporučení jsou jen mírné přínosy v léčbě osteoporózy a nově hodnocená rizika kardiovaskulárních nežádoucích účinků.

Závěry výboru PRAC byly předány ke schválení druhému výboru EMA, Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP). Tento výbor si ponechal další měsíc na podrobnější přezkoumání, které ukončil na svém jednání 17.–20. 2. 2014. Výbor CHMP sice souhlasil s celkovým zhodnocením rizik stroncium-ranelátu výborem PRAC, avšak nepodpořil pozastavení registrace. Výbor CHMP usoudil, že u pacientů, kteří nemají možnost jiné léčby, lze riziko zjištěné výborem PRAC dostatečně omezit tím, že přípravky s obsahem stroncium-ranelátu nebudou podávány pacientům s anamnézou kardiovaskulárních potíží. Proto přípravky s obsahem stroncium-ranelátu mají být nadále dostupné pro léčbu osteoporózy, avšak pouze pro pacienty, kteří nemohou být léčeni jinými léky pro tuto indikaci. Všichni léčeni pacienti mají být pravidelně sledováni svým lékařem (každých 6 až 12 měsíců), jejich zdravotní stav pravidelně vyhodnocován a pokud se u nich vyvinou srdeční nebo oběhové problémy, jako nekontrolovaný vysoký krevní tlak nebo ischemická choroba srdeční, léčba má být ukončena. Pacienti s anamnézou některých srdečních nebo oběhových problémů, jako je cévní mozková příhoda a srdeční infarkt, nesmí lék používat.

Další opatření k omezení rizik léčby stroncium-ranelátem zahrnují poskytování vzdělávacích materiálů předepisujícím lékařům. Tyto materiály budou lékaře informovat, jak mají zajistit správný výběr pacientů. Držitel rozhodnutí o registraci přípravku Protelos provede následně studii, která ověří účinnost nových opatření pro bezpečnější používání.

Výbor CHMP vzal při svém rozhodování do úvahy analýzu výboru PRAC týkající se poměru přínosů a rizik stroncium-ranelátu a také upozornění odborníků na osteoporózu, že existuje skupina pacientů, pro které může být tato léčba přínosná. I když se doporučení obou výborů lišila, chápání přínosů a rizik léku jsou podobná a oba výbory sdílí společný pohled na význam účinného sledování kardiovaskulárního rizika. Výbor PRAC bude i nadále monitorovat bezpečnost Protelosu/Osseoru a účinnost minimalizace rizik při dlouhodobém používání. Doporučení výboru CHMP bude nyní zasláno Evropské komisi, která pak vydá konečné rozhodnutí, právně závazné pro všechny státy EU.

Informace pro lékaře

Lékaři, zabývající se léčbou osteoporózy, obdrží dopis s informacemi o aktualizovaných doporučeních týkajících se používání přípravku Protelos. Dopis je bude informovat o následujícím:

- Protelos má být nadále používán pouze k léčbě závažné osteoporózy u postmenopauzálních žen a mužů s vysokým rizikem zlomenin, u nichž léčba jinými léčivými přípravky schválenými pro léčbu osteoporózy není možná například z důvodu kontraindikace nebo nesnášenlivosti.
- Protelos nesmí být používán u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (aktuálně probíhající nebo s výskytem v anamnéze), s onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním, nebo u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí.
- Rozhodnutí o léčbě Protelosem musí být založeno na posouzení rizika každého jednotlivého pacienta. Riziko rozvoje kardiovaskulárního onemocnění u pacienta má být vyhodnoceno před zahájením léčby a poté pravidelně, obvykle každých 6 až 12 měsíců.
- Léčba Protelosem má být ukončena, pokud u pacienta dojde k rozvoji ischemické choroby srdeční, onemocnění periferních tepen nebo cerebrovaskulárního onemocnění, nebo pokud se rozvine nekompenzovaná hypertenze.
- Lékaři by měli své pacienty léčené v současné době Protelosem podle potřeby zkontrolovat, zejména s ohledem na stav kardiovaskulární soustavy.

Tato závěrečná doporučení EMA k užívání stroncium-ranelátu byla založena na analýze souhrnných údajů z randomizovaných studií přibližně u 7 500 postmenopauzálních žen s osteoporózou. Výsledky ukázaly zvýšené riziko infarktu myokardu při užívání stroncium-ranelátu ve srovnání s placebem (1,7 % oproti 1,1 %), s relativním rizikem 1,6 (95 % CI , 1,07–2,38), a zvýšené riziko žilní tromboembolie – 1,9 % oproti 1,3 %, s relativním rizikem 1,5 (95 % CI , 1,04–2,19). Dostupné údaje nepřinesly důkazy zvýšeného kardiovaskulárního rizika u pacientů, kteří mají (nebo v anamnéze měli) ischemickou chorobu srdeční, onemocnění periferních tepen nebo cerebrovaskulární onemocnění, nebo u pacientů s nekompenzovanou hypertenzí. Co se týče přínosů léčby stroncium-ranelátem, údaje o účinnosti ukázaly vliv na prevenci zlomenin, včetně u pacientů s vysokým rizikem zlomenin.

Více o postupu

Přezkoumání stroncium-ranelátu bylo zahájeno v květnu 2013 na žádost Evropské komise, podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

První fáze tohoto přezkoumání byla provedena Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik (PRAC), zabývajícím se bezpečnostními otázkami humánních léčivých přípravků, který zformuloval řadu doporučení. Tato doporučení byla poté zaslána Výboru pro pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který je zodpovědný za vše týkající se humánních léčivých přípravků. Výbor CHMP přijal konečné stanovisko EMA, které bude nyní předáno Evropské komisi k závaznému rozhodnutí platnému pro celou EU.

DIKLOFENAK – KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO OBDOBNÉ JAKO U KOXIBŮ

Farmakovigilanční výbor PRAC Evropské lékové agentury (EMA) hodnotil kardiovaskulární rizika celkového podávání diklofenaku (ve formě tablet, tobolek nebo injekcí) a došel k závěru, že jsou obdobná, jako u skupiny selektivních COX-2 inhibitorů (koxibů). Týká se to především užívání vysokých dávek diklofenaku (150 mg denně) a dlouhodobé léčby. Výbor PRAC uzavřel, že přínosy léčby diklofenakem stále převyšují rizika, je však třeba zavést stejná bezpečnostní opatření pro diklofenak jako pro koxiby.

Bezpečnost nesteroidních antirevmatik (NSA) je v EU průběžně sledována jak Evropskou lékovou agenturou, tak národními lékovými agenturami. V letech 2005, 2006 a 2012 proběhla celoevropská přehodnocení, která potvrdila, že celá skupina NSA má mírně zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod, které v některých případech může způsobit infarkt myokardu nebo cévní mozgovou příhodu, obzvláště při dlouhodobém užívání vysokých dávek. Informace doprovázející všechny přípravky ze skupiny NSA již z té doby obsahují upozornění na možná rizika a doporučují užívání co nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k odstranění potíží.

Současné přehodnocení diklofenaku bylo zahájeno v říjnu 2012 poté, co při přehodnocení celé skupiny NSA bylo zjištěno, že riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků je u diklofenaku vyšší než u ostatních tradičních NSA a obdobně vysoké jako u koxibů.

Výbor PRAC posoudil všechny dostupné údaje včetně několika nových kohortových a case-control studií, post-hoc analýzy údajů z programu MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term)^{1/} a metaanalýzy provedené skupinou Coxib and traditional NSAIDs Trialists Collaboration^{2/}, která zahrnuje přes 600 klinických studií. Podle této metaanalýzy bylo riziko velkých cévních příhod oproti placebo zvýšeno zhruba o 1/3 u koxibů (RR 1,37, 95% CI 1,14–1,66; p=0,0009) i u diklofenaku (1,41, 1,12–1,78; p=0,0036), a to převážně kvůli zvýšení počtu velkých koronárních příhod (koxiby: 1,76, 1,31–2,37; p=0,0001; diklofenak: 1,70, 1,19–2,41; p=0,0032). Ve srovnání s placebem způsobila léčba koxiby nebo diklofenakem navíc přibližně 3 velké cévní příhody na 1000 léčených za rok, z nich jedna způsobila úmrtí. V populaci pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem byl nárůst velkých cévních příhod o 7–8, z nich 2 způsobily úmrtí. Riziko je závislé na dávce, avšak nelze je vyloučit pro jakékoli dávky diklofenaku, obzvláště u pacientů s již existujícími komorbiditami.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyrer, Sante; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL – www.sukl.cz.

Doporučení pro lékaře:

- Užívání diklofenaku je kontraindikováno u pacientů s prokázaným městnavým srdečním selháním (NYHA klasifikace II–IV), ischemickou chorobou srdeční, periferním arteriálním onemocněním nebo cerebrovaskulárním onemocněním.
- Pacienti s významnými rizikovými faktory pro kardiovaskulární příhodu (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření) mohou být léčeni diklofenakem až po důkladném zvážení nutnosti léčby.
- Protože kardiovaskulární rizika diklofenaku se mohou zvyšovat se zvyšující se dávkou a délkou užívání, je doporučeno podávat co nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k odstranění potíží.
- U pacientů, kteří pravidelně užívají diklofenak, by měl lékař při další návštěvě přehodnotit nutnost léčby a zvážit potřebu dalšího užívání s ohledem na uvedené nové informace.

Více o diklofenaku

Diklofenak je registrován v přípravcích k léčbě bolesti a zánětu při mnoha potížích včetně artrózy a akutních muskuloskeletálních potíží. V EU je dostupný v celé řadě léčivých přípravků a lékových forem. Současné přehodnocení se týká pouze forem k celkovému podání, jako jsou tablety, tobolky, čípky nebo injekce. Závěry hodnocení se nevztahují na formy podávané místně na kůži (včetně náplastí) a na oční kapky.

Diklofenak patří mezi nesteroidní antirevmatika. Tradiční NSA působí tak, že blokuje účinky dvou enzymů cyklo-oxygenáza (COX), COX-1 a COX-2, čímž vyvolají sníženou tvorbu prostaglandinů. Některé z prostaglandinů se účastní na vyvolání bolesti a zánětu v místech poškození organismu. Snížení produkce prostaglandinů vede ke snížení bolesti a příznaků zánětu. V současném hodnocení byl spolu s diklofenakem hodnocen především ibuprofen a naproxen z tradičních NSA a dále selektivní COX-2 inhibitory (koxiby).

Literatura:

- Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30(6): 342–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21884017>
- Coxib and traditional NSAIDs Trialists Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60900-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60900-9/fulltext)

