

### Obsah

Postavení inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu v terapii kardiovaskulárních onemocnění ..... 1

Evropská léková agentura doporučuje pozastavení registrací pro přípravky Avandia, Avandamet a Avaglim ..... 4

## POSTAVENÍ INHIBITORŮ ANGIOTENZIN-KONVERTUJÍCÍHO ENZYMU V TERAPII KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

### Úvod

Angiotenzin konvertující enzym (ACE) se vyskytuje v krvi, tělesných tekutinách a tkáních. Reguluje rovnováhu mezi dvěma systémy, které ovlivňují krevní tlak: systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a systém kalikrein – kinin (KK). Aktivace RAAS vede k retenci soli a vody a ke zvýšení cévního tonu. Aktivace KK systému se zvýšením koncentrací bradykininu vede k vazodilataci a natriuríze. Hlavními příčinami aktivace RAAS jsou: pokles renální perfuze, snížení přísunu natria do macula densa a sympatoadrenální aktivace vedoucí ke zvýšené syntéze reninu juxtaglomerulárním aparátem ledvin. Renin katalyzuje přeměnu angiotenzinu produkovaného játry na neaktivní angiotenzin I, který je účinkem ACE metabolizován na angiotenzin II. Angiotenzin II je hlavním efektem RAAS se systémovým a tkáňovým účinkem. Zvýšení plazmatických koncentrací angiotenzinu II vede k systémovým účinkům: k vazokonstrikci přímým účinkem na hladkou svalovinu cév a zvýšením aktivity sympatoadrenálního systému. Zvýšené plazmatické koncentrace angiotenzinu II jsou odpovědné za vzestup syntézy aldosteronu v nadledvinách s následnou retencí solí, aktivací vazopresinu a retencí vody. Tkáňový účinek angiotenzinu II je spojen se zvýšením buněčné migrace, proliferace a růstu – tedy s rozvojem srdeční a cévní hypertrofie<sup>1/</sup>. Kardiovaskulární hypertrofie zahrnuje nejen hypertrofii svalových buněk, ale i zmnožení mezibuněčné hmoty – intersticiální fibrózu.

Kromě angiotenzinu II jsou dalšími faktory, které vedou k srdeční a cévní hypertrofii katecholaminy a endotelin. Dalším faktorem, který vede k rozvoji intersticiální fibrózy je aldosteron. Kromě procesu svalové hypertrofie a intersticiální fibrózy je aktivace RAAS odpovědná za rozvoj endoteliální dysfunkce charakterizované ztrátou vazodilatační schopnosti cév. Klinický význam srdeční hypertrofie spočívá v tom, že zvyšuje u nemocných s arteriální hypertenzí riziko náhlé srdeč-

ní smrti, infarktu myokardu a srdečního selhání. Přítomnost endoteliální dysfunkce má také klinický význam: hraje klíčovou úlohu v patofyziologii aterosklerózy<sup>1,2/</sup>. Enzym ACE je také odpovědný za degradaci bradykininu: inhibice ACE vede ke zvýšení jeho koncentrací. Účinky bradykininu jsou opačné k účinku angiotenzinu II. Zvýšené koncentrace bradykininu vedou ke zvýšené produkci kyseliny arachidonové a oxidu dusnatého (NO) cévním endotelem s následnou vazodilatací. Bradykinin také zvyšuje natriurizu přímým účinkem na renální tubuly. Inhibice ACE ovlivňuje rovnováhu mezi RAAS a KK ve prospěch vazodilatace, natriurízy a má antiproliferativní účinek. Inhibicí ACE dochází ke snížení periferní cévní rezistence bez změny srdeční frekvence. U jedinců s normální funkcí levé komory mají inhibitory ACE (ACEI) minimální účinek na srdeční výdej a tlak v zaklínění.

U nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory snižují ACEI afterload, preload, systolické napětí ve stěně komor se zvýšením srdečního výdeje bez zvýšení srdeční frekvence. Neutrální efekt ACEI na tepovou frekvenci je vysvětlován vlivem na barorecepční aktivitu a inhibicí účinku angiotenzinu II na sympatoadrenální systém. ACEI mají významné kardioprotektivní a vaskuloprotektivní vlastnosti, které jsou zprostředkovány jak inhibicí syntézy angiotenzinu II, tak inhibicí degradace bradykininu. Právě snížení degradace bradykininu je podle současných znalostí hlavním faktorem kardioprotektivního účinku ACEI. Bradykinin je zapojen do procesu reverze endoteliální dysfunkce a snížení progresu aterosklerózy<sup>3/</sup>. ACEI se liší účinkem, biologickou dostupností, plazmatickým poločasem a způsobem eliminace. Většina ACEI jsou proléky, než se stanou aktivními, je nutná jejich esterifikace v játrech. Tato vlastnost zvyšuje jejich biologickou dostupnost. ACEI rozdělujeme podle chemické struktury do 3 skupin: 1. skupina obsahuje sulfhydrylovou skupinu (příklad: kaptopril), 2. skupina obsahuje fosfinilovou skupinu (fosinopril), 3. skupina obsahuje karboxylovou skupinu (enalapril, trandolapril,

**Tabulka 1. Přehled nejčastěji používaných ACEI**

Léčivá látka	Nástup účinku	Trvání účinku	Terapeutická dávka
kaptopril	15 min	2-4 hod	3 x 12,5-50 mg
enalapril	4 hod	12 hod	2 x 5-20 mg
perindopril	3 hod	24 hod	1 x 4 mg
quinapril	2 hod	6 hod	1-2 x 5-20 mg
ramipril	2 hod	24 hod	1 x 1,25 – 10 mg
lisinopril	2 hod	24 hod	1 x 5-20 mg
trandolapril	30 min	24 hod	1 x 0,5-4 mg
fosinopril	30 – 60 min	24 hod	1 x 10-20 mg

ramipril, lisinopril). Většina ACEI je vylučována ledvinami a je u nich nutná redukce dávky u nemocných s renální insuficiencí. Výjimku tvoří fosinopril a trandolapril, které jsou vylučovány také játry. Nejdéle používaným lékem ze skupiny ACEI je kaptopril. Má nejkratší plazmatický poločas. Nejčastěji používané ACEI ukazuje tabulka 1.

Nežádoucí účinky ACEI rozdělujeme na účinky společné všem lékům této skupiny a dále účinky, které se vyskytují ve spojitosti se sulfhydrylovou skupinou (kaptopril). Nejčastějším nežádoucím účinkem je kašel, který se podle různých pramenů vyskytuje u 10 % až 20 % pacientů léčených ACEI. Mnohem závažnějším, ale významně méně častým nežádoucím účinkem terapie ACEI je angioedém. Objevuje se až po určité době od zahájení terapie ACEI. Oba tyto nežádoucí účinky jsou důvodem k přerušení terapie. Lékové interakce ACEI souvisí s farmakodynamickým účinkem této skupiny. Při současné suplementaci kalia nebo při použití kombinace s kalium-šetřícími diuretiky hrozí rozvoj hyperkalémie. Zahájení terapie ACEI u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik je spojeno s rizikem hypotenze a renálního selhání. Naopak, antihypertenzivní efekt ACEI snižuje současné podání nesteroidních antirevmatik.

### Postavení ACEI v terapii kardiovaskulárních onemocnění

#### Hypertenze

ACEI jsou léky, které účinně snižují krevní tlak a brání vzniku a progresi strukturálních změn srdce a cév, které hypertenzi provázejí. Jejich efekt na přítomnost přidružených onemocnění je neutrální nebo dokonce příznivý. ACEI snižují u hypertoniků systolický i diastolický krevní tlak. Pokles krevního tlaku je způsoben snížením periferního cévního odporu. Na rozdíl od přímých vazodilatačních látek není pokles krevního tlaku při použití ACEI provázen reflexní tachykardií ani snížením srdečního výdeje. Stupeň snížení krevního tlaku koreluje s plazmatickou reninovou aktivitou (PRA) a s koncentrací angiotenzinu II. Největšího hypotenzního účinku je dosaženo u jedinců se zvýšenou PRA. Další terapie snižuje krevní tlak bez ohledu na snížení PRA a je tedy dána účinkem ACEI na KK systém. ACEI jsou látky, které ze všech léků používaných v terapii hypertenze vedou nejúčinněji k regresi srdeční a cévní hypertrofie. ACEI rovněž zmenšují zvýšené množství vaziva hypertrofického myokardu. Ve srovnání s jinými anti-hypertenzivy mají další výhody: mají neutrální metabolický účinek, neovlivňují metabolismus lipidů ani glycidů, naopak příznivě ovlivňují inzulínovou rezistenci, zpomalují progresi diabetické nefropatie, zabraňují ztrátám draslíku při současné terapii diuretiky, brání vzniku srdeční dilatace, snižují mortalitu nemocných se srdečním selháním a dysfunkcí levé komory po infarktu myokardu. ACEI jsou léky volby u nekomplikované hypertenze a u nemocných s hypertenzí a některými přidruženými onemocněními: s hypertrofií levé komory, s chronickým srdečním selháním a/nebo dysfunkcí levé komory (ejekční frakce < 40%), s inzulín-dependentním diabetem mellitem spojeným s proteinurií a u pacientů s non-inzulín-dependentním diabetem mellitem bez ohledu na přítomnost proteinurie. Vhodné jsou i u hypertenze rezistentní na běžnou terapii, hypertenze s chronickou renální insuficiencí, hypertenze s hyperlipoproteinémií a poruchou glukózové tolerance, u renovaskulární hypertenze. U renovaskulární hypertenze a chronické renální insuficience je nutno postupovat opatrně a dodržovat některé specifické zásady použití ACEI.

#### Srdeční dysfunkce a chronické srdeční selhání

ACEI snižují mortalitu u pacientů s chronickým srdečním selháním a se systolickou dysfunkcí levé komory. Snížení mortality je dáno snížením rizika úmrtí po progresi srdečního selhání<sup>4,5/</sup>.

ACEI snižují u pacientů se srdeční dysfunkcí a chronickým srdečním selháním výskyt fatálního infarktu myokardu, nemají ale vliv na snížení rizika náhlé srdeční smrti.

#### Infarkt myokardu

Inhibice ACE je u pacientů v akutní fázi infarktu myokardu (IM) prospěšná, neboť vede ke snížení aktivace jak RAAS, tak i sympatoadrenálního systému. Blokáda RAAS má význam zejména u pacientů se srdečním selháním v akutní fázi IM. Efekt ACEI u pacientů s infarktem myokardu byl prokázán u prospektivních randomizovaných studiích jak v neselektované populaci pacientů, tak u selektovaných nemocných s asymptomatickou nebo symptomatickou srdeční dysfunkcí po infarktu myokardu. Inhibice ACE vedla v těchto studiích ke snížení celkové mortality, ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a ve studii SAVE ke snížení rizika reinfarktu<sup>6/</sup>. Z inhibice ACE nejvíce profitují pacienti s předním infarktem nebo s IM bez ohledu na lokalizaci komplikovaným srdečním selháním. ACEI jsou prospěšné u pacientů s IM a zvýšenou tepovou frekvencí, plicním městnáním nebo s prokázanou systolickou dysfunkcí levé komory. ACEI jsou dále vhodné u pacientů s IM a hypertenzí nebo diabetem mellitem a u pacientů s reinfarktem, kde lze předpokládat těžší srdeční dysfunkci. Měly by být podány v prvních 24 hodinách<sup>6,7/</sup>.

#### Prevence kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod

Jednou z prvních rozsáhlých studií v sekundární prevenci, které sledovaly efekt ACEI na mortalitu a morbiditu pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod, byla studie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study). Její výsledky byly publikovány v roce 2000<sup>8/</sup>. Cílem studie bylo zjistit, zda podání ramiprilu u pacientů s významným rizikovým profilem a absencí tradičních indikací k terapii ACEI dokáže snížit riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Do studie bylo zařazeno více než 9 000 mužů a žen starších 55 let s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody nebo s postižením periferních tepen, anebo s diabetem mellitem a alespoň jedním z dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako jsou hypertenze, zvýšení celkového cholesterolu, nízký HDL cholesterol, kouření cigaret nebo dokumentovaná mikroalbuminurie. Vylučovacím kritériem byla klinická indikace k použití ACEI: srdeční selhání, dysfunkce levé komory s ejekční frakcí < 40%, nekontrovaná hypertenze nebo zřejmá nefropatie. Výsledky studie HOPE byly významné: terapie ramiprilem statisticky významně snížila riziko kombinovaného výsledku – infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Kromě toho bylo významně sníženo riziko úmrtí z jakékoli příčiny, riziko revaskularizace, riziko srdeční zástavy, riziko srdečního selhání a riziko diabetických komplikací. Součástí studie HOPE bylo i sledování efektu ACEI u diabetiků bez proteinurie, bez srdečního selhání či srdeční dysfunkce. I zde bylo dosaženo významných výsledků: terapie ramiprilem snížila u diabetiků významně riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, kromě toho byla snížena i celková mortalita a riziko významné nefropatie. Je důležité, že jak ve studii HOPE, tak v podstudii u diabetiků nesouvisel příznivý účinek ramiprilu se snížením krevního tlaku<sup>9/</sup>.

Sekundární prevencí cévních mozkových příhod se zabývala studie PROGRESS (The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), jejíž výsledky byly publikovány v roce 2001<sup>10/</sup>. Studie PROGRESS testovala hypotézu, zda použití ACEI perindoprilu, eventuálně v kombinaci s diuretikem indapamidem, sníží riziko recidivy cévní mozkové příhody jak u pacientů s hypertenzí, tak u normotenzních jedinců. Do studie bylo zařazeno více než 6 000 pacientů s anamnézou

prodělané cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky. Pacienti byli randomizováni k léčbě perindopilem v dávce 4 mg denně, případně v kombinaci s indapamidem, nebo k terapii placebem. Aktivní terapie ACEI perindopilem vedla k významnému snížení rizika cévní mozkové příhody srovnatelně u hypertoniků i u normotenzních pacientů. Dopad kombinace perindoprilu s indapamidem na snížení rizika iktu byl ještě větší. Aktivní terapie vedla rovněž k významnému snížení rizika vaskulárních příhod (úmrť z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody).

Souhrnem lze říci, že výsledky dvou výše uvedených studií rozšiřují indikace k použití ACEI v prevenci infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrť z kardiovaskulárních příčin pro nemocné s vysokým rizikem vaskulárních příhod bez přítomnosti srdeční dysfunkce nebo srdečního selhání: u pacientů s dokumentovanou ischemickou chorobou srdeční, cévní mozkovou příhodou nebo s postižením periferních tepen a dále u diabetiků s přítomností dalšího rizikového faktoru aterosklerózy. Studie HOPE prokázala také příznivý efekt ACEI na snížení rizika významné nefropatie u diabetiků bez proteinurie. ACEI by na základě výsledků studie PROGRESS měly být použity u nemocných v sekundární prevenci cévní mozkové příhody, a to jak u hypertoniků, tak u normotenzních jedinců.

#### ACEI v prevenci vaskulárních komplikací diabetes mellitus

Kombinace ACEI a metabolicky neutrálního diuretika indapamidu byla použita ve studii ADVANCE (Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcome in patients with type 2 diabetes mellitus – the ADVANCE trial)<sup>11,12/</sup>. Tato studie testovala efekt dalšího snižování krevního tlaku a intenzivní kontroly glykémie u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Počáteční dávka kombinace perindoprilu a indapamidu 2,0/0,625 mg byla po 3 měsících zvýšena na 4,0/1,25 mg denně a porovnána s placebem. Do studie bylo randomizováno 11 140 pacientů s DM 2. typu ve věku nad 55 let jak s hypertenzí, tak normotenzních jedinců. Podmínkou pro zařazení bylo zvýšené kardiovaskulární (KV) riziko založené na přítomnosti alespoň jednoho z rizikových faktorů: věk nad 65 let, anamnéza makrovaskulárního nebo mikrovaskulárního onemocnění, infarkt myokardu před více než 10 lety či jiný závažný faktor KV rizika. Po průměrné době sledování 4,3 roku bylo zjištěno významné snížení celkové a KV mortality, výskytu koronárních příhod a snížení výskytu nové mikroalbuminurie u kombinace ACEI s diuretikem při snížení krevního tlaku o 5,6/2,2 mmHg ve srovnání s placebem.

#### **Použití ACEI v kombinační léčbě**

Z palety léků, které jsou používány například pro léčbu arteriální hypertenze, se ACEI řadí na přední místo díky svým vlastnostem nezávislým na snížení krevního tlaku. Jsou proto právem zařazeny jako léky první volby u pacientů s vysokým kardiovaskulárním a metabolickým rizikem. V současnosti jsou používány i v kombinační léčbě hypertenze s diuretiky a blokátory kalciových kanálů (BKK). Právě kombinace ACEI a BKK se ukázala být prospěšnější v léčbě hypertenze rizikových pacientů ve srovnání s klasickou kombinací betablokátor + diuretikum. Srovnání moderní terapie hypertenze kombinací ACEI a BKK s kombinací betablokátoru (atenolol) a diuretika (bendroflumethiazid) bylo cílem studie ASCOT BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm)<sup>13/</sup>. Hlavními sledovanými výsledky studie byla celková a KV mortalita. Do studie bylo randomizováno 19 257 pacientů s arteriální hypertenzí s přítomností dalších

KV rizikových faktorů. Studie byla předčasně ukončena po mediánu 5,5 roku sledování pro rozdíl ve sledovaných ukazatelích ve prospěch kombinace perindoprilu s amlodipinem. Celková mortalita byla o 11 % nižší ve prospěch kombinace ACEI + BKK, významný rozdíl byl i v KV mortalitě (snížení relativního rizika o 24 %), v riziku koronárních příhod (snížení rizika o 13 %) a v riziku cévních mozkových příhod (snížení rizika fatálních a nefatálních iktů o 23 %). Kombinace ACEI s BKK snížila významně riziko nového diabetes mellitus (snížení relativního rizika o 30 %).

Přímé porovnání kombinace ACEI s diuretikem a ACEI s blokátorem kalciového kanálu (BKK) u nemocných s arteriální hypertenzí bylo hlavním cílem studie ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)<sup>14,15,16/</sup>. Studie zahrnovala více než 11 000 pacientů s arteriální hypertenzí a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Primárním sledovaným ukazatelem byl kombinovaný výsledek závažné kardiovaskulární příhody (úmrť z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro ischemickou chorobu srdeční, náhlá srdeční smrt, koronární revascularizace). Studie porovnávala efekt kombinace ACEI benazeprilu v dávce 20-40 mg s hydrochlorothiazidem v dávce 12,5-25 mg s kombinací benazeprilu s BKK amlodipinem v dávce 5-10 mg denně. Studie byla předčasně ukončena pro příznivější efekt kombinace ACEI a BKK, přestože oba léčebné postupy snižovaly krevní tlak srovnatelně. Kombinace ACEI a BKK snížila významně i sekundární sledovaný výsledek: kombinace KV mortality, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody.

V současné době máme dostatek vědeckých důkazů pro tvrzení, že léková skupina ACEI se v moderní farmakoterapii kardiovaskulárních onemocnění stává nenahraditelnou<sup>17-20/</sup>.

#### **Literatura**

1. Cohn JN. Structural changes in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1995, 76(Suppl E): 34-7.
2. Kannel WB, Castelli WP, Mc Namara PM. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1972, 287: 781-7.
3. Hornig B, Drexler H. Endothelial function and bradyinin in humans. *Drugs* 1997, 5: 42-7.
4. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
5. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991, 325: 293-302.
6. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moya LA et al. On behalf of SAVE investigators. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *Circulation* 1994, 90: 1731-8.
7. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996, 28: 1328-1428.
8. 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: 145-53.
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *The Lancet* 2000, 355(9200): 253-259.

10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet* 2001, 358: 1033-41.
11. Patel A and ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcome in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial). *The Lancet* 2007, 370: 829-840.
12. Filipovský J. Studie ADVANCE – významný pokrok v předcházení kardiovaskulárním komplikacím u DM 2. typu. *Kardio Rev* 2007, 9(3): 191-192.
13. Poulter NR, Peters R, Fletcher AE, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *The Lancet* 2005, 366: 907-913.
14. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL et al. For the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipin or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High Risk Patients. *N Engl J Med* 2008, 359: 2417-2428.
15. Souček M. Léčba hypertenze fixní kombinací – nové důkazy. *Interní medicína pro praxi* 2009, 11(9): 369-375.
16. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2008, 24: 3543-57.
17. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertension* 2007, 25: 1105-1187.
18. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007, 49(11): 75-104.
19. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* 2008, 29: 2388-2442.
20. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2007, 28: 2375-2414.

## EVROPSKÁ LÉKOVÁ AGENTURA DOPORUČUJE POZASTAVENÍ REGISTRACÍ PRO PŘÍPRAVKY AVANDIA, AVANDAMET A AVAGLIM

*Tisková zpráva ze dne 23.9.2010*

Evropská léková agentura doporučila pozastavení rozhodnutí o registracích pro léčiva proti diabetu obsahující rosiglitazon – Avandia, Avandamet a Avaglim. Tato léčiva budou v Evropě v průběhu několika příštích měsíců stažena z trhu.

Pacienti, kteří v současné době užívají tyto přípravky, by se měli se svým lékařem domluvit na vhodné alternativní léčbě. Pacientům se nedoporučuje přestat užívat tyto léky bez konzultace s lékařem.

Lékaři by měli přestat předepisovat léčivé přípravky obsahující rosiglitazon. Dotčené pacienty by měli včas vyšetřit a učinit nutné změny v jejich dosavadní léčbě.

Nedávný přezkum registrace rosiglitazonu Výborem EMA pro humánní léčivé přípravky (CHMP) byl zahájen 9. července 2010 na žádost Evropské komise poté, co byly zpřístupněny nové studie zpochybňující kardiovaskulární bezpečnost léčiva.

Účinná látka rosiglitazon je již od první registrace spojována se zadržováním tekutin a zvýšeným rizikem srdečního selhání a její kardiovaskulární bezpečnost byla neustále detailně sledována. V důsledku toho byl při registraci přípravku Avandia v roce 2000 rosiglitazon určen jako léčba druhé volby a kon-

traindikován u pacientů se srdečním selháním anebo s anamnézou srdečního selhání.

Data z klinických studií, observačních studií a meta-analýz existujících studií, která byla zpřístupněna v průběhu posledních tří let, poukázala na možné zvýšené riziko ischemické choroby srdeční spojené s užíváním rosiglitazonu. Pro jeho užívání byla u pacientů s ischemickou chorobou srdeční zavedena další omezení.

Nedávnou provedené studie přispěly k vědomostem o rosiglitazonu novými fakty a v nich shromážděné údaje podporují zvýšené kardiovaskulární riziko rosiglitazonu. S ohledem na již zavedená omezení pro užívání rosiglitazonu Výbor nemohl stanovit dodatečná opatření pro snížení kardiovaskulárního rizika. Výbor proto vyvodil závěr, že přínosy rosiglitazonu již nepřevyšují jeho rizika a doporučil pozastavení registrace tohoto léčiva.

Pozastavení bude platit, pokud držitel registrace neposkytne přesvědčivá data identifikující skupinu pacientů, u které by přínosy užití této látky převyšovaly jeho rizika.

Doporučení Výboru bylo předáno Evropské komisi, aby její přijala ve formě právně závazného rozhodnutí.

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 *Tempus Medicorum*, 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:** Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., ONP Příbram; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. Jiřka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., praktický lékař; 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; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. 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 52.000 výtisků

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](http://www.sukl.cz)).



ISSN 1211 – 0647  
MK ČR E 7101