



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014 m. rugsėjo 9 d.  
EMA/554928/2014

## Skirtingų grupių renino–angiotenzino sistemą (RAS) veikiančių vaistų vartojimo kartu apribojimas

2014 m. gegužės 23 d. Europos vaistų agentūros Žmonės skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) patvirtino prie skirtingų grupių priskiriamų renino–angiotenzino sistemą (RAS) – hormonų sistemą, kuri kontroliuoja kraujospūdį ir skysčių kiekį organizme, – veikiančių vaistų vartojimo kartu apribojimus.

Šie vaistai (vadinamieji RAS veikiančios vaistai) skirstomi į šias tris pagrindines grupes: angiotenzino receptorių blokatorius (ARB, kartais vadinamus sartanais), angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitorius ir tiesioginius renino inhibitorius (pvz., aliskirenas). Kartu vartoti bet kurių dviejų šių grupių vaistus nerekomenduojama; visų pirma pacientams, turintiems su diabetu susijusių inkstų veiklos sutrikimų (sergantiems diabetine nefropatija) negalima ARB vartoti kartu su AKF inhibitoriumi.

Kai manoma, kad gydymas šių vaistų deriniu (dvigubas RAS blokavimas) yra tikrai būtinas, gydymą turi prižiūrėti specialistai, kurie privalo atidžiai stebėti paciento inkstų veiklą, skysčių ir druskų balansą bei kraujospūdį. Prie tokių atvejų būtų galima priskirti patvirtintą angiotenzino receptorių blokatorių kandesartano arba valsartano vartojimą, kai jie skiriami kaip papildomi vaistai kartu su AKF inhibitoriais širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, kuriems toks vaistų derinys yra būtinas. Inkstų veiklos sutrikimų turintiems arba diabetu sergantiems pacientams griežtai draudžiama vartoti aliskireno ir ARB ar AKF inhibitoriaus derinį.

CHMP nuomonėje patvirtintos rekomendacijos, kurias 2014 m. balandžio mėn. pateikė agentūros Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC), įvertinęs kelių didelių tyrimų, kuriuose dalyvavo įvairių jau anksčiau diagnozuotų širdies ir kraujotakos sutrikimų turintys arba 2 tipo diabetu sergantys pacientai, duomenis. Atlikus šiuos tyrimus, nustatyta, kad vartojant ARB ir AKF inhibitoriaus derinį, hiperkalemijos (padidėjusio kalio kiekio kraujyje), inkstų pažeidimo arba sumažėjusio kraujospūdžio rizika buvo didesnė, nei vartojant tik kurį nors vieną iš tų vaistų. Be to, gydant pacientus, kuriems širdies nepakankamumo nenustatyta, dvigubo blokavimo nauda buvo nereikšminga, ir laikytasi nuomonės, kad gydymo tokiu vaistų deriniu nauda už jo keliamą riziką buvo didesnė tik tam tikroje širdies nepakankamumu sergančių pacientų, kuriems kiti vaistai netiko, grupėje. Ši išsami su visais RAS veikiančiais vaistais susijusių duomenų peržiūra patvirtino anksčiau Europos vaistų agentūros atliktos peržiūros, susijusios tik su tais vaistais, kurių sudėtyje yra aliskireno, išvadas<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Europos vaistų agentūra rekomenduoja naujas kontraindikacijas ir įspėjimus dėl vaistų, kurių sudėtyje yra aliskireno. Ši informacija pateikiama adresu [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/02/news\\_detail\\_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).



CHMP nuomonė buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri 2014 m. rugsėjo mėn. paskelbė visoje ES galiojančius galutinius sprendimus.

### **Informacija pacientams**

- RAS veikiantys vaistai – tai vaistai, veikiantys hormonų sistemą, kuri padeda kontroliuoti kraujospūdį ir skysčių kiekį organizme. Jais gydomi tokie sutrikimai, kaip padidėjęs kraujospūdis arba širdies nepakankamumas (kai širdis nepajėgia išvarinėti kraujo po visą organizmą taip, kaip turėtų). Šie vaistai skirstomi į tris skirtingas grupes: angiotenzino receptorių blokatorius, AKF inhibitorius ir tiesioginius renino inhibitorius (prie pastarųjų priskiriamas vaistas aliskirenas).
- Kartais, siekiant stipresnio poveikio, dviejų skirtingų grupių RAS veikiantys vaistai vartojami kartu. Tačiau, peržiūrėjus naujausius duomenis, galima teigti, kad daugumai pacientų tokio derinio nauda nėra didesnė už gydymą pavieniais vaistais ir kad toks derinys gali padidinti sumažėjusio kraujospūdžio, padidėjusio kalio kiekio kraujyje ir galimos žalos inkstams riziką.
- Todėl kartu vartoti skirtingų grupių RAS veikiančius vaistus neberekomenduojama. Visų pirma pacientams, turintiems su diabetu susijusių inkstų veiklos sutrikimų, negalima ARB vartoti kartu su AKF inhibitoriumi (diabetu sergantiems arba inkstų veiklos sutrikimų turintiems pacientams vartoti šių rūšių vaistus kartu su aliskirenu jau uždrausta).
- Vis dėlto dėl medicininių priežasčių kai kuriems pacientams (daugiausiai sergantiems širdies nepakankamumu) gali reikėti kartu vartoti šių dviejų grupių vaistus. Kai manoma, kad tai yra tikrai būtina, gydymą tokiu vaistų deriniu turi prižiūrėti specialistai, kurie privalo atidžiai stebėti paciento inkstų veiklą, skysčių ir druskų balansą bei kraujospūdį.
- Pacientai, šiuo metu vartojantys tokių vaistų derinį arba turintys abejonių ar klausimų, turėtų pasitarti dėl jiems paskirtų vaistų su savo gydytoju per kitą įprastą apsilankymą pas gydytoją.

### **Informacija sveikatos priežiūros specialistams**

- Remiantis šiuo metu turimais duomenimis, dvigubo RAS blokavimo terapija, kai kartu vartojami AKF inhibitoriai, angiotenzino receptorių blokatoriai ar aliskirenas, nerekomenduojama nė vienam pacientui. Visų pirma AKF inhibitorių ir angiotenzino receptorių blokatorių negalima kartu vartoti pacientams, sergantiems diabetine nefropatija; be to, patvirtintos esamos kontraindikacijos dėl aliskireno vartojimo kartu su ARB arba su AKF inhibitoriumi sergant cukriniu diabetu arba turint vidutinio sunkumo arba sunkių inkstų veiklos sutrikimų (kai glomerulų filtracijos greitis (GFG)  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- Pavieniais atvejais, kai manoma, kad gydymas ARB ir AKF inhibitoriaus deriniu yra tikrai būtinas, gydymą turi prižiūrėti specialistai, kurie privalo atidžiai stebėti paciento inkstų veiklą, elektrolitus ir kraujospūdį.
- Vienas iš tokių prižiūrimų šių vaistų derinio vartojimo pavyzdžių – patvirtintas gydymas kandesartanu arba valsartanu, kai jie skiriami kaip papildomi vaistai kartu su AKF inhibitoriais širdies nepakankamumu sergantiems pacientams. Tačiau gydant lėtiniu širdies nepakankamumu sergančius pacientus, dvigubą RAS blokavimą galima taikyti tik tiems pacientams, kurie netoleruoja mineralkortikoidų antagonistų ir kuriems, nepaisant kitos optimalios terapijos, nuolat pasireiškia ligos simptomai.

Šios rekomendacijos grindžiamos išsamia turimų duomenų, įskaitant klinikinius tyrimus, metaanalizes ir publikuotus straipsnius, peržiūra, taip pat širdies ir kraujagyslių sistemos srities medicinos ekspertų grupės rekomendacijomis.

- Atlikus keletą didelių klinikinių tyrimų, tokių kaip ONTARGET<sup>1</sup>, ALTITUDE<sup>2</sup> ir VA NEPHRON-D<sup>3</sup>, ir tokias metaanalizes, kaip atlikta Makani<sup>4</sup> (į ją įtraukta per 68 000 pacientų), surinkta daug duomenų, kurie patvirtina, jog taikant dvigubą RAS blokavimą, kai kartu vartojami AKF inhibitoriai, angiotenzino receptorių blokatoriai ar aliskirenas, nepageidaujamų reiškinių, įskaitant hipotenziją, hiperkalemiją ir inkstų nepakankamumą, rizika yra didesnė, nei taikant monoterapiją, visų pirma pacientams, sergantiems diabetine nefropatija. Tai kelia itin didelį susirūpinimą, nes šie pacientai ir pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi, ir taip yra linkę sirgti hiperkalemija.
- Iš turimų veiksmingumo duomenų matyti, kad tokio dvigubo RAS blokavimo nauda bendroje pacientų populiacijoje nėra reikšminga, nors tam tikriems pacientų populiacijos pogrupiams toks gydymas gali būti naudingas. Yra duomenų, patvirtinančių, jog širdies nepakankamumu sergančių pacientų gydymą papildžius antru RAS veikiančiu vaistu, galima sumažinti tokių pacientų hospitalizavimo atvejų.
- Atsižvelgus į peržiūrėtus papildomus duomenis, buvo patvirtinta esama ALTITUDE tyrimo duomenimis pagrįsta kontraindikacija, susijusi su AKF inhibitorių arba angiotenziną konvertuojančių blokatorių vartojimu kartu su preparatais, kuriuose yra aliskireno, kai sergama cukriniu diabetu arba kai inkstų veikla yra sutrikusi (kai GFL < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Visų RAS veikiančių vaistų preparato informaciniai dokumentai buvo atitinkamai iš dalies pakeisti.

Informacijos šaltiniai

1. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. (ONTARGET Investigators). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008; 358(15): 1547-59.
2. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. (ALTITUDE Investigators). Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367(23): 2204-13.
3. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. (VA NEPHRON-D Investigators). Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 369(20): 1892-1903.
4. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013; 346: f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

---

## Daugiau informacijos apie vaistą

RAS veikiantys vaistai stabdo įvairius renino–angiotenzino sistemos (RAS) veikimo etapus.

Angiotenzino receptorių blokatoriai (kurių sudėtyje yra veikliųjų medžiagų azilsartano, kandesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, olmesartano, telmisartano ar valsartano) blokuoja hormono, vadinamo angiotenzinu II, receptorius. Sustabdžius šio hormono veikimą, kraujagyslės gali išsiplėsti, o tai padeda sumažinti inkstų reabsorbuojamo vandens kiekį ir taip sumažinti kraujospūdį.

AKF inhibitoriai (benazeprilas, kaptoprilas, cilazaprilas, delaprilas, enalaprilas, fosinoprilas, imidaprilas, lisinoprilas, moeksiprilas, perindoprilas, kvinaprilis, ramiprilas, spiraprilas, trandolaprilas arba zofenoprilas) ir tiesioginis renino inhibitorius aliskirenas stabdo angiotenzino II gamyboje organizme

dalyvaujančių specifinių fermentų veikimą (AKF inhibitoriai blokuoja angiotenziną konvertuojantį fermentą, o renino inhibitoriai blokuoja fermentą, vadinamą reninu).

RAS veikiančių vaistų rinkodaros Europos Sąjungoje (ES) leidimai suteikti centralizuotai ir vadovaujantis nacionalinėmis vaistų įregistravimo procedūromis; ES rinkoje jie yra plačiai prieinami ir tiekiami įvairiais prekiniais pavadinimais.

### **Daugiau informacijos apie procedūrą**

RAS veikiančių vaistų peržiūra pradėta Italijos vaistų agentūros (AIFA) prašymu, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu.

Pirmiausia šių duomenų peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC). Kadangi kai kurių RAS veikiančių vaistų rinkodaros leidimai buvo suteikti centralizuotai, PRAC rekomendacijos nusiųstos už su žmonėms skirtais vaistais susijusius klausimus atsakingam Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), kuris priėmė agentūros galutinę nuomonę. Vėliau CHMP nuomonė buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri ją patvirtino ir 2014 m. rugsėjo 4 ir 9 d. paskelbė visoje ES galiojančius galutinius sprendimus.

### **Kreipkitės į mūsų atstovus spaudai**

---

Monika Benstetter arba Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 3660 8427

El. paštas [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)