



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 септември 2014 г.
EMA/554928/2014

Ограничаване на комбинираната употреба на лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин (RAS)

На 23 май 2014 г. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на Европейската агенция по лекарствата одобрява ограничения относно комбинирането на различни класове лекарства, които въздействат върху системата ренин-ангиотензин (RAS), хормонална система, която контролира кръвното налягане и обема на течностите в организма.

Тези лекарства (наречени агенти, действащи върху RAS) принадлежат към три основни класа: ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ, известни още като сартани), инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) и директни инхибитори на ренина, като алискирен. Не се препоръчва комбинирането на лекарства, от които и да са два от тези класове, и в частност, при пациенти с бъбречни проблеми, свързани с диабет (диабетна нефропатия) АРБ не трябва да се прилага едновременно с АСЕ-инхибитор.

Когато комбинацията от тези лекарства (двойна блокада) се счита за абсолютно необходима, това трябва да се извърши под наблюдението на лекар-специалист при внимателно проследяване на бъбречната функция, водния и солевия баланс, както и на кръвното налягане. Това ще включва лицензираната употреба на АРБ-та кандесартан или валсартан като допълваща терапия към АСЕ-инхибитори при пациенти със сърдечна недостатъчност, които се нуждаят от такава комбинация. Комбинацията от алискирен с АРБ или АСЕ-инхибитор е строго противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане или диабет.

Становището на CHMP потвърждава препоръките, направени от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) на Агенцията през април 2014 г., след извършването на оценка на доказателствата от няколко големи проучвания при пациенти с различни предшествващи сърдечни и циркулаторни нарушения или с диабет тип 2. Тези проучвания установяват, че комбинацията на АРБ с АСЕ-инхибитор е свързана с повишен риск от хиперкалиемия (повишено ниво на калий в кръвта), увреждане на бъбреците или ниско кръвно налягане в сравнение с прилагането на което и да било от лекарствата самостоятелно. Освен това, при пациенти без сърдечна недостатъчност не са наблюдавани значителни ползи от двойната блокада и се счита, че ползите надвишават риска само в избрана група от пациенти със сърдечна недостатъчност, при които другите лечения са неподходящи. Този широк преглед на



доказателствата, отнасящи се до всички агенти, действащи върху RAS, подкрепя заключенията на предишен преглед на ЕМА, отнасящ се специално до лекарства, съдържащи алискирен.¹

Становището на CHMP е изпратено до Европейската комисия, която през септември 2014 г. издаде окончателни решения, валидни в целия ЕС.

Информация за пациентите

- Агенти, действащи върху RAS, са лекарства, въздействащи върху хормоналната система, която помага за контролиране на кръвното налягане и количеството на течностите в организма. Те се използват за лечение на заболявания като високо кръвно налягане или сърдечна недостатъчност (когато сърцето не може да изпомпва достатъчно кръв в организма). Тези лекарства могат да бъдат от три различни класа, известни като АРБ, АСЕ-инхибитори и директни инхибитори на ренина (последните представени от лекарството алискирен).
- Понякога агенти, действащи върху RAS, от два различни класа се комбинират за увеличаване на ефекта. Преглед на последните доказателства обаче предполага, че при повечето пациенти такава комбинация не води до увеличаване на ползите, а може да повиши рисковете от ниско кръвно налягане, повишено ниво на калий в кръвта и възможно увреждане на бъбреците.
- Комбинирането на агенти, действащи върху RAS, следователно вече не е препоръчително. В частност, на пациенти, които имат бъбречни проблеми, свързани с диабет, комбинацията от АРБ с АСЕ-инхибитор не трябва да се прилага (употреба на един от тези видове лекарства с алискирен вече е забранена при пациенти с диабет или бъбречни проблеми).
- При малък брой пациенти (най-вече със сърдечна недостатъчност) е възможно комбинирането на лекарства, принадлежащи към два различни класа, да продължава да бъде от медицинска необходимост. Когато това се счита за абсолютно необходимо, то трябва да се извършва под наблюдението на лекар-специалист при внимателно проследяване на бъбречната функция, водния и солевия баланс, както и на кръвното налягане.
- Пациенти, които понастоящем приемат комбинация от тези лекарства, или които имат някакви притеснения или въпроси, трябва да обсъдят лечението си със своя лекар при следващата редовна среща.

Информация за здравните специалисти

- Въз основа на настоящите доказателства при никой пациент не се препоръчва терапия с двойна блокада на RAS чрез комбинираното приложение на АСЕ-инхибитори, АРБ или алискирен. По-специално, АСЕ-инхибитори и АРБ не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия, а съществуващите противопоказания за употребата на алискирен с АРБ или АСЕ-инхибитор при пациенти със захарен диабет или умерено до тежко бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) се потвърждават.
- В отделни случаи, когато комбинираната употреба на АРБ и АСЕ-инхибитор се смята за абсолютно необходима, тя трябва да се извършва под наблюдението на лекар-специалист при внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

¹ Европейската агенция по лекарствата препоръчва нови противопоказания и предупреждения за алискирен-съдържащи лекарства. Достъпни на: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

- Такава контролирана употреба ще включва лицензираната употреба на кандесартан или валсартан като допълваща терапия към ACE инхибитори при пациенти със сърдечна недостатъчност. Въпреки това, при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, двойната блокада трябва да се ограничи до тези пациенти, които имат непоносимост към минералкортикоидни антагонисти и с персистиращи симптоми, въпреки друга оптимална терапия.

Тези препоръки се основават на подробен преглед на наличните данни, включително и клинични изпитвания, мета-анализи и публикации, както и съвети от група експерти в областта на сърдечно-съдовата медицина.

- Има значителни доказателства от големи клинични изпитвания като ONTARGET¹, ALTITUDE² и VA NEPHRON-D³ и от мета-анализи, като този на Makani⁴ (включващи над 68 000 пациенти), които показват, че двойната блокада на RAS чрез комбинираната употреба на ACE-инхибитори, APБ или алискирен е свързана с повишен риск от нежелани лекарствени реакции, включително хипотония, хиперкалиемия и бъбречна недостатъчност в сравнение с монотерапията, по-специално при пациенти с диабетна нефропатия. Това е от особено значение, тъй като тези пациенти и пациентите с бъбречно увреждане вече са предразположени към развитие на хиперкалиемия.
- Наличните данни за ефикасност показват, че такава двойна блокада не осигурява значителна полза в общата популация пациенти, въпреки че е възможно някои избрани субпопулации пациенти да получат полза. При пациенти със сърдечна недостатъчност има доказателства, че добавянето на втори агент, действащ върху RAS, може да намали хоспитализациите.
- Съществуващото противопоказание за едновременната употреба на ACE-инхибитори или APБ с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²), което се основава на данните от проучване ALTITUDE, е потвърдено в светлината на преразгледаните допълнителни данни.

Информацията за продукта за всички агенти, действащи върху RAS, е била съответно изменена.

Литературна справка.

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.

Повече за лекарството

Агентите, действащи върху RAS, въздействат чрез блокиране на различните етапи на системата ренин-ангиотензин (RAS).

АРБ (съдържащи активните вещества азилсартан, кандесартан, епросартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан, телмисартан или валсартан) блокират рецепторите за хормона ангиотензин II. Блокирането на действието на този хормон позволява на кръвоносните съдове да се разширяват и подпомага намаляването на количеството реабсорбирана вода от бъбреците, с последващо понижаване на кръвното налягане в организма.

АСЕ-инхибиторите (беназеприл, каптоприл, цилазаприл, делаприл, еналаприл, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, моексиприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл или зофеноприл) и директният ренинов инхибитор алискирен блокират действията на специфични ензими, участващи в синтеза на ангиотензин II в организма (АСЕ-инхибиторите блокират ангиотензин-конвертиращия ензим, докато рениновите инхибитори блокират ензима ренин).

Агенти, действащи върху RAS, са разрешени в Европейския съюз (ЕС) чрез централизиран и национални процедури и са широко достъпни в ЕС под различни търговски наименования.

Повече за процедурата

Прегледът на агентите, действащи върху RAS, започва по молба на Италианската агенцията по лекарствата (AIFA), съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО.

Първоначално прегледът на тези данни е извършен от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC). Тъй като някои агенти, действащи върху RAS, са разрешени за употреба чрез централизирана процедура, препоръките на PRAC са изпратени до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP), отговарящ за въпросите, свързани с лекарства за хуманна употреба, който приема окончателното становище на Агенцията. След това становището на CHMP е изпратено до Европейската комисия, която на 4 и 9 септември 2014 г. съответно го потвърди и издаде окончателни решения, валидни в целия ЕС.

Свържете се с нашия пресцентър

Monika Benstetter или Martin Harvey

Тел.: +44 (0)20 3660 8427

Ел поща: press@ema.europa.eu