

### Obsah

Strategie léčby chronické renální insuficience – 2. část .....	1
Poměr přínosů a rizik u přípravků s obsahem niacinu/laropirantu byl přehodnocen jako negativní .....	3
Průzkum SÚKL: Léky za více než 1,5 miliardy korun zůstaly nevyužity .....	4

## STRATEGIE LÉČBY CHRONICKÉ RENÁLNÍ INSUFICIENCE – 2. část

### 3. Podávání nízkoproteinových diet

Příznivé účinky nízkobílkovinných diet (NBD) jsou známy více než 50 let. Dlouhodobě příznivý účinek NBD se vysvětloval především hemodynamickými účinky: konstrikcí aferentní arterioly vedoucí k snížení intraglomerulární hypertenze<sup>19</sup>. Ukázalo se však, že NBD má v experimentálních modelech příznivý účinek v případech, kdy se intraglomerulární hypertenze nevyskytuje. Je zřejmé, že se zde účastní i řada nehemodynamických mechanismů, jako je pokles proteinurie, snížené vstřebávání cirkulujících makromolekul mesangiem, snížení tvorby reaktivních kyslíkových radikálů (ROS), zlepšení metabolické acidózy s následným poklesem amoniogenezy, snížení aktivity proteáz (což vede k normalizaci rovnováhy mezi syntézou a degradací bílkovin), snížení exprese růstových faktorů, snížení hladin systémových hormonů včetně parathormonu a pokles obsahu Ca-P produktu v ledvině<sup>20</sup>.

Složení diety z hlediska kvalitativního může významně snížit i přítomnou hyperlipidemii (zvýšené zastoupení nasycených mastných kyselin a esenciálních mastných kyselin) a tím ovlivnit nepříznivý účinek aktivních lipoproteinových partikulí při progresi CHRI (nepřímo je ovlivněna i tvorba prostaglandinů). Zvýšené zastoupení polysacharidů a vlákniny stabilizuje sacharidový metabolismus a ovlivní i hladinu triacylglycerolů (viz role lipidů v progresi CHRI). Dieta se podílí svojí energetickou hodnotou i na vyrovnané dusíkové bilanci a prevenci katabolismu<sup>21</sup>.

Nízkobílkovinná dieta významně snižuje příjem fosfátů a tím příznivě ovlivňuje hyperfosfatemii. Snižuje se kalcio-fosfátový produkt, je snížena produkce parathormonu. Vliv dlouhodobého podávání nízkobílkovinné diety na progresi renálního onemocnění není dosud u člověka definitivně uzavřen. Tato otázka je předmětem multicentrických studií. Nelze však pochybovat o příznivém účinku adekvátního příjmu bílkovin na metabolický stav organismu. Dle řady nálezů je zřejmé, že je nutno omezit příjem bílkovin dříve, než dojde k těžkému poškození ledvin.

#### Hlavní zásady dietoterapie

Dieta při sérovém kreatininu 150–250  $\mu\text{mol/l}$

- 0,8 g bílkoviny/kg/den (50 % bílkoviny s vysokou biologickou hodnotou)
- 140–150 kJ/kg/den
- příjem fosfátů 1–1,2 g/den (33–40 mmol)
- příjem kalcia s ohledem na aktuální hladiny
- příjem natria volný, omezujeme pouze při otocích a hypertenzi
- příjem tekutin volný dle diurézy

Dieta při sérovém kreatininu 250–400  $\mu\text{mol/l}$

- 0,8–0,6 g bílkoviny/kg/den (70 % vysoce kvalitního proteinu)
- 150 kJ/kg/den
- příjem fosfátů do 0,8 g/den (do 27 mmol)
- příjem kalcia 0,5–1 g, dle aktuálních kalcemií
- 80–100 mmol natria
- 55–65 mmol kalia
- příjem tekutin dle vodní a elektrolytové bilance

- ketoanalog esenciálních aminokyselin v dávce do 0,1 g/kg/den, spolu s jídlem či po jídle

Dieta při sérovém kreatininu 400–600  $\mu\text{mol/l}$

- 0,6 g bílkoviny/kg/den (70 % vysoce kvalitního proteinu)
- 150–160 kJ/kg/den
- fosfáty do 0,8 g/den (27 mmol)
- 1–1,5 g kalcia (včetně Ca v ketoanalogách), dle aktuální kalcemie
- 80–100 mmol natria, v závislosti na natriové bilanci
- 40–50 mmol kalia dle aktuální kalémie a hodnot exkrece kalia
- tekutiny volně dle bilance
- ketoanalog esenciálních aminokyselin v dávce nad 0,1 g/kg/den, spolu s jídlem či po jídle, popřípadě nízkobílkovinné nízkofosfátové energetické suplementy (zvýšené metabol. nároky – febrilie, příprava na operaci apod). Množství přijímaného proteinu se zvyšuje o hodnotu přítomné proteinurie.

#### Použití ketoanalog esenciálních aminokyselin

V chronické renální insuficienci (CHRI) byly opakovaně dokumentovány nálezy abnormálních hladin některých aminokyselin v plazmě a kosterním svalu. Bývají zjišťovány nízké koncentrace především esenciálních aminokyselin, zatímco hladina některých neesenciálních bývá zvýšena. Typickým nálezem u dietologicky neléčených nemocných v chronické renální insuficienci jsou snížené plazmatické koncentrace treoninu, valinu, leucinu, izoleucinu, lysinu, tryptofanu a tyrosinu. Hladina fenylalaninu se zpočátku nemění, později stoupá stejně jako poměr fenylalanin:tyrozin. Hladina histidinu je většinou snížena a vážně jeho využitelnost.

Významným pokrokem bylo nahrazení plnohodnotných esenciálních aminokyselin jejich keto a hydroxanalogy (KA). Uskutečněné studie využily mechanismu reverzibilní transaminace vybraných esenciálních aminokyselin<sup>22</sup>. Podávání bezdusíkatých „uhlíkových skeletů“ esenciálních aminokyselin ve formě jejich keto- a hydroxanalogů vedlo jak k výraznému snížení příjmu exogenního dusíku do organismu, tak k využití části dusíku retinované močoviny k aminaci těchto aminokyselin. Formou ketoanalog byly podávány aminokyseliny leucin, izoleucin, valin, fenylalanin a methionin. Ostatní esenciální aminokyseliny byly podávány ve své L-formě (lysin, treonin a tryptofan), neboť jejich aminace v organismu byla metabolicky náročná a méně efektivní. V sestavě aminokyselin byly doplněny histidin a tyrozin. V našich podmínkách nebyly většinou prokázány snížené hladiny histidinu, ale jeho využitelnost vážně. Histidin významně zlepšuje dusíkovou bilanci a podílí se i na stabilizaci krevního obrazu<sup>23</sup>.

### 4. Léčba poruch kalcio-fosfátového metabolismu

V průběhu chronické renální insuficience je pravidelným jevem vývoj negativní kalciové bilance, které je třeba předcházet ještě před zjištěním hypokalcemie. Děje se tak při glomerulární filtraci pod 0,8 ml/s, kdy je průkazný nedostatek  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , klesá střevní resorpce kalcia a hladiny PTH dále narůstají<sup>24</sup>. Není-li současně zvýšená fosfatemie, podáváme effervescentní formy kalcia, ne ale v kombinaci s citráty (které podporují absorpci hliníku) a s fluorem pro nebezpečí retence fluoru a jejího nepříznivého vlivu na skelet. Ve fázi rozvinuté ledvinové nedostatečnosti s hyperfosfatemii podáváme uhličitán nebo octan vápenatý. Ketoanalog

esenciálních aminokyselin jako součást nutričních opatření obsahují až 50 mg kalcia v jedné tabletě. Běžnou dávkou kalcitriolu do 0,5 µg/den per os se podporuje střevní absorpce kalcia (ale i fosforu).

**Hyperkalcemie** je méně častým jevem, o to závažnějším. Objevuje se jako možný důsledek iatrogenně vyvolaného předávkování výše uvedenými léky nebo je projevem pokročilé sekundární hyperparatyreózy (2HPT). Po jejím zjištění se redukuje až vysazuje stávající dávka kalcia a kalcitriolu a snažíme se zvýšit mineralizaci skeletu např. bisfosfonáty typu klodronátu lépe v pomalé infuzi než per os. Nejistý je význam kortikoidů při potlačení absorpce kalcia. Nejzávažnější případy je nutné řešit hemodialýzou se sníženým obsahem kalcia v dialyzačním roztoku a v případě dekompenzované hyperparatyreózy urgentní paratyreoidektomií (PTE).

**Hyperfosfatemie** je nejproblémovější, život limitující abnormalita vnitřního prostředí s dopadem na vývoj sekundární HPT, metastatických kalcifikací nejen makroskopických, ale i mikrokalciifikací ve stěně tepen a je otupena účinnost léčení vitamínem D. Soubor opatření zaměřených proti nárůstu fosfatemie začíná omezením přísunu bílkovin a potravin s vysokým obsahem fosforu. To je spojeno už s dietou pod 0,8 g bílkovin/kg hmotnosti nemocného/den. Přitom v zažívacím traktu se absorbuje 60-70 % z požitých fosfátů. Nedílnou součástí terapie hyperfosfatemie je použití některého ze střevních vazačů fosfátů.

V současné době se pozornost věnuje **vazačům fosfátů**. Hlavním zástupcem je syntetický neabsorbovatelný polymer, sevelamer hydrochlorid. Tento preparát na bázi pryskyřice má i vedlejší příznivý efekt - snižuje hladinu LDL cholesterolu. Pozornost je třeba věnovat dostatečnému dávkování společně s jídlem. Dalším novým absorbentem fosfátů je uhličitlan lanthanu. Podává se v dávkách 700-3000 mg/d a je dostatečně efektivní i bezpečný.

### Kalcitriol

Poznatky o receptorech pro  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  v sekrečních buňkách příštítných tělísek (PT) byly léčebně využity. Konvenční způsob terapie kalcitriolem (0,25–0,50 µg/den) pokrývá jeho nedostatečnou produkci v ledvinách. Předpokládá se, že vysokými dávkami léku podaného nárazově per os nebo i.v. lze dosáhnout natolik účinné hladiny kalcitriolu v cirkulaci, která je schopná potlačit zvýšenou syntézu a sekreci PTH nezávisle na sérovém kalcii. Pulzní nárazové dávky jsou přibližně až 10× vyšší a aplikují se 2–3× týdně jak per os, tak intravenózně.

U nemocných s nepostiženým jaterním parenchymem byl kalcitriol nahrazen v p.o. podáváním  $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$  (alfakalcidol, např. AlphaD3).

### Analoga kalcitriolu

Možnosti farmakologického léčení sekundární HPT nejsou vyčerpány kalcitriolem. Jsou syntetizována nová analoga kalcitriolu, jejichž předností je méně výrazná hyperkalcemická (i hyperfosfatemická) reakce při potlačení sekrece PTH na vzájemně téměř srovnatelné úrovni. Náleží k nim  $1\alpha(\text{OH})\text{D}_2$  (doxerkalciferol), který je stejně jako výše zmíněný alfa-kalcidol konvertován v játrech na dihydroxyderivát, a dále 22-oxakalcitriol (OCT, maxakalcitol), a především 19-nor- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  (parikalcitol).

### Kalcimimetika

Identifikace extracelulárních kalciových receptorů, m.j. uložených na membráně buněk PT, a příprava kalcimimetik jako látek zvyšujících citlivost těchto calcium-senzing receptorů (CaSR) vůči iontům kalcia v cirkulaci, jsou významným pokrokem v chápání mechanismů některých poruch kalciové homeostázy a jejich léčení<sup>6/</sup>. V případě primární i sekundární hyperparatyreózy působí kalcimimetika jako agonisté kalciových receptorů. Jejich vlivem narůstá intracelulární koncentrace kalcia v PT sledovaná poklesem sekrece PTH. V parafolikulárních C-buňkách štítné žlázy je prostřednictvím těchto receptorů stimulována sekrece kalcitoninu, v ledvinovém tubulu se pravděpodobně zvyšuje reabsorpce kalcia. Z hlediska chemické struktury se jedná v současné době o deriváty fenylalkylaminu. Preparátem s největšími zkušenostmi je cinakalcet hydrochlorid. V terapii sekundární hyperparatyreózy se používá 30–180 mg/d.

### Antiresorpční preparáty

U pacientů léčených pro chronická onemocnění ledvin imunosupresivy a s přibývajícím počtem pacientů po transplantaci ledviny vystupuje v posledních letech do popředí problematika glukokortikoidy indukované demineralizace skeletu, navíc za těchto podmínek ovlivněné ostatními faktory renální osteopatie. Při vyloučení podílu závažné hyper- i hypo- paratyreózy podáváme u pacientů s onemocněním ledvin a s denzitometricky prokázanou osteopenií (T-skóre -1,0 až -2,5) kombinaci vápníku a alfa-kalcidolu (event. kalcitriolu u nemocných se současným postižením jaterního parenchymu) a při DXA nálezu T-skóre pod -2,5 pak k této terapii přidáváme i některý z antiresorpčních preparátů běžně používaných při léčbě sekundární osteoporózy, jako jsou bisfosfonáty risedronát (35 mg 1x týdně) nebo alendronát (70 mg 1x týdně), u postmenopauzálních žen pak event. selektivní modulátor estrogenových receptorů (SERM) raloxifen nebo HRT. Léčbu zahajujeme v případě mírné nebo střední renální insuficience zpravidla bisfosfonáty.

### 5. Léčba renální anemie

U většiny pacientů dochází s poklesem renální funkce k rozvoji normocytární, normochromní anemie<sup>25/</sup>. Hlavní příčinou této anemie je nedostatečná syntéza erythropoetinu v selhávajících ledvinách, nicméně roli zde hraje i zkrácené přežívání erytrocytu, uremické toxiny, deficit železa, folátů a vitamínu B12. Podílet se na ní mohou také krevní ztráty a sekundární hyperparatyreóza. Vyšetřovat příčiny anemie bychom měli začít za situace, kdy koncentrace hemoglobinu (Hb) klesne na <115 g/l u premenopauzálních žen, <120 g/l u postmenopauzálních žen a mužů starších 70 let a na <135 g/l u mužů mladšího věku. Jako hlavní příčina anemie se bude renální složka vyskytovat u nemocných s poklesem GF pod 0,5 ml/s v případě nediatetiků a pod 0,75 ml/s u diabetiků. U diabetika se anemie vyskytuje 2-3 x častěji než u nediatetiků s renálním postižením.

Léčba anemie s převažující renální složkou prostřednictvím ESA (erythropoietic stimulating agents) by měla být zahájena při poklesu Hb na < 110 g/l. Při vyšších hladinách Hb se ESA podávají za situace, kdy nemocný má symptomatické projevy anemie, např. dušnost či anginu pectoris. Cílové hodnoty Hb při léčbě by měly být > 110 g/l a udržovány v rozmezí 110 až 120 g/l. Hodnoty Hb > 130 g/l jsou již považovány za nebezpečné, zejména u kardiaků.

Při podávání ESA, které stimulují zvýšenou syntézu erytrocytů, je nutné zajištění adekvátních zásob železa. Hodnota feritinu by měla být > 100 µg/l. Při kalkulaci dávek železa se počítá se spotřebou 150 mg železa pro vzestup Hb o 10 g. U nemocných v prediálýze podáváme železo per os. Pokud je množství hypochromních erytrocytů > 10 %, pak je nutné podat 1000 mg železa i.v. během 6-10 týdnů k doplnění jeho zásob. Hladiny železa je nutné kontrolovat v rozmezí 4-6 týdnů v iniciační fázi léčby ESA či při změně jeho dávek, za stabilizovaného stavu po 3 měsících. Iniciační dávky ESA se liší podle podávaného preparátu. U epoetinu alfa je to 50 IU/kg 2krát týdně, u epoetinu beta 40 IU/kg 2krát týdně, u darbepoetinu alfa 0,45 µg/kg/týden a u metoxy-polyetylglykolepoetinu beta (pegepoetin) 120 µg za měsíc. Pokud jsou zásoby železa v doporučeném rozmezí, je vyloučena infekce a krvácení do GIT a přesto je Hb < 110 g/l, zvyšujeme dávku ESA o 50 % oproti původním dávkám. Za rezistence (hyporesponse) na terapii ESA považujeme stav, kdy dávky epoetinu přesahují 300 IU/kg/týden (20 000 IU). Kromě deficitu železa je nutné vyloučit další faktory, které k tomuto stavu mohou vést.

### Závěr

Účinnost veškeré léčby u nemocných s CKD je spojena s jejím dlouhodobým sledováním a kontinuální úpravou medikace. Přináší však pozitivní výsledek nejenom z hlediska ovlivnění životního stylu nemocných (konzervativní léčba vs. dialýza), ale i nesporný ekonomický profit (srovnání ceny dialýzy a konzervativní léčby).

## Literatura

1. Klahr S, Harris K. Adaptation of remnant nephrons, in Nutritional treatment of chronic renal failure, eds. Giovannetti, Kluwer Academic Publishers, 1989, s. 21-28.
2. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease. *New Engl. J. Med.* 1982, 307, 652-660.
3. Teplan V et al. Chronická renální insuficience, in Teplan V. a kol. Praktická nefrologie, Grada Publishing 2006, s. 351-367.
4. Monhart V. Hypertenze a ledviny, Triton, 2004, s. 130.
5. Teplan V. Metabolismus a ledviny. Grada Publishing 2000, s. 412.
6. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet* 2003, 376: 419-430.
7. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints (ALTITUDE) rationale and study design. *Nephrol Dial Transpl* 2009. 24: 1663-1671.
8. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003, 376: 1543-1551.
9. Pfeffer MA, Burdmann AE, Chen C-Y et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Eng J Med* 2009, 361: 2019-2032.
10. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet* 1982, 2: 1309-1311.
11. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. on behalf of SHARP investigators. The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 377: 2181-2192.
12. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003, 361:117-124.
13. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008, 372: 547-553.
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study group. *Ann Intern Med* 1999, 130: 461-470.
15. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003, 139: 244-252.
16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl Med* 2001, 345: 851-860.
17. Toigo G, Aparicio M, Attman P-O, Cano N, Cianciaruso B, Angel B, Fougue D, Heidland A, Teplan V, Wanner C. Consensus report: Expert Working Group report on nutrition in adults patients with renal insufficiency (part 2 of 2), *Clin Nutr* 19, 2000, 4: 281-291.
18. Toigo G, Aparicio M, Attman P-O, Cano N, Cianciaruso B, Angel B, Fougue D, Heidland A, Teplan V, Wanner C. Consensus report: Expert Working Group report on nutrition in adults patients with renal insufficiency (part 1 of 2), *Clin Nutr* 19, 2000, 3 :5-212.
19. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in nondiabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 19: CD 001892.
20. Mitch WE. Beneficial response to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005, Suppl 94: 133-135.
21. Teplan V, Mengerová O. Dieta a nutriční opatření u chorob ledvin a močových cest. *Nakl. Mladá fronta, Aeskulap, Praha* 2010, s. 353.
22. Teplan V. Pharmacological features of a keto/amino acids. *Am J Nephrol* 2005, 25 (suppl 1): 13 – 14.
23. Teplan V. Keto/amino acids in the treatment of chronic kidney disease patients: 30 years experience in 3,000 patients. *Am J Nephrol* 2005, 25 (suppl 1): 8 – 10.
24. Sotorník I, Bubeníček P. Léčba renální osteopatie, in Teplan V. a kol. *Praktická nefrologie*, Grada Publishing 2006, s. 103-105.
25. Ryšavá R. Renální anemie, in Viklický O, Tesař V, Sulková-Dusilová S a kol. *Doporučené postupy a algoritmy v nefrologii*. Grada Publishing 2010, s. 89-90.

## POMĚR PŘÍNOSŮ A RIZIK U PŘÍPRAVKŮ S OBSAHEM NIACINU/LAROPIPRANTU BYL PŘEHODNOCEN JAKO NEGATIVNÍ

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) Evropské lékové agentury (EMA) v průběhu svého lednového jednání uzavřel hodnocení poměru přínosů a rizik u přípravků obsahujících kombinaci niacin/laropiprant (Tredaptive, Pelzont a Trevaclyn) určených k léčbě dyslipidémie (abnormálně zvýšená hladina tuků např. triglyceridů a cholesterolu v krvi) u dospělých. **Poměr přínosů a rizik byl vyhodnocen jako negativní** a bylo doporučeno pozastavení registrace uvedených léčivých přípravků ve všech státech EU.

### Proč byly přípravky Tredaptive, Pelzont a Trevaclyn přehodnocovány?

Přípravky Tredaptive, Pelzont a Trevaclyn byly v EU schváleny k léčbě dyslipidémie v kombinaci se statiny, když je léčba samotnými statiny nedostatečná, a v monoterapii, když je léčba statiny špatně tolerována. Přípravky byly zaregistrovány 3. 7. 2008 ve všech členských státech EU kromě Bulharska, Francie a Rumunska. V ČR je registrován pouze přípravek Tredaptive.

EMA zahájila v prosinci 2012 přehodnocení u přípravků Tredaptive, Pelzont a Trevaclyn v souvislosti s pochybností o účinnosti na základě nových informací z rozsáhlé dlouhodobé studie zahrnující přes 25 000 pacientů. Předběžné výsledky této studie prokázaly, že přidání kombinace niacin/laropiprant ke statinům, používaným standardně ke snížení hladiny cholesterolu v krvi, nepřineslo očekávané snížení výskytu závažných cévních příhod (infarkty myokardu, mrtvice) ve srovnání s léčbou statiny samotnými. Navíc byl u pacientů léčených kombinací uvedených přípravků se

statiny pozorován zvýšený výskyt nefatálních, ale závažných nežádoucích účinků ve srovnání s pacienty léčenými pouze statiny.

### Více o léčivých přípravcích

Tredaptive, Pelzont a Trevaclyn obsahují 2 účinné látky: kyselinu nikotinovou (1000 mg) a laropiprant (20 mg). Léčivé látky se uvolňují rozdílnou rychlostí v průběhu několika hodin.

Kyselina nikotinová je přirozeně se vyskytující látkou a v nízkých dávkách se používá jako vitamin (B3, niacin). Ve vysokých dávkách snižuje hladinu tuků v krvi zatím neobjasněným mechanismem. Poprvé se účinná látka začala používat k ovlivnění hladiny tuků v krvi v polovině padesátých let, léčbu však limitovaly nežádoucí účinky (především zčervenání kůže). Laropiprant nemá žádný vliv na hladinu cholesterolu v krvi, ale významně se uplatňuje při blokadě receptorů pro prostaglandiny D2 uvolněné po dávce niacinu a odpovědné za dilataci cév v kůži a zčervenání kůže.

### Jaké jsou závěry přehodnocení výborem PRAC?

PRAC dospěl k závěru, že předběžné výsledky studie jasně prokázaly, že přidání přípravků obsahujících kombinaci niacin/laropiprant k léčbě statiny nepřineslo další významný klinický přínos – snížení rizika závažných cévních příhod jako jsou infarkty myokardu a mrtvice u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění (problémy se srdcem a cévy). I když Tredaptive, Pelzont a Trevaclyn

## PRŮZKUM SÚKL: LÉKY ZA VÍCE NEŽ 1,5 MILIARDY KORUN ZŮSTALY NEVYUŽITY

účinně snižují hladinu triglyceridů a zvyšují hladinu HDL cholesterolu v krvi, údaje ze studie neprokázaly, že to vede k uvedenému klinickému zlepšení. Nebyla identifikována specifická skupina populace, u které by byl prokazatelný klinický přínos z léčby těmito přípravky. Navíc studie prokázala u pacientů léčených těmito přípravky zvýšený výskyt závažných nežádoucích účinků (krvácení, svalová slabost, infekce, diabetes).

V souladu s uvedenými výsledky poslední studie výbor PRAC považuje poměr přínosů a rizik za negativní a doporučuje pozastavení registrace u těchto přípravků.

### Více o přehodnocení

Přehodnocení přípravků Tredaptive, Pelzont a Trevaclyn bylo zahájeno výborem PRAC na žádost Evropské komise 19. 12. 2012.

Výbor PRAC je odpovědný za hodnocení bezpečnostních problémů humánních léčivých přípravků. Doporučení PRAC byla předána vý-

boru CHMP, který vydal závěrečné stanovisko k doporučení PRAC na svém jednání 14.–17. 1. 2013.

### Finální rozhodnutí o přípravcích obsahujících kombinaci niacin/laropiprant

Hlavní odborný Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) EMA na svém jednání ve dnech 14.–17. 1. 2013 schválil závěry farmakovigilančního výboru PRAC a vydal závěrečné stanovisko, že poměr přínosů a rizik této léčebné kombinace je nepříznivý. Registrace přípravků Tredaptive, Pelzont a Trevaclyn bude ve všech státech EU pozastavena a tyto přípravky již nebudou dostupné. V České republice byla distribuce, výdej a léčebné použití přípravku Tredaptive pozastaveny již 16. 1. 2013.

Pacienti, kteří dosud přípravek Tredaptive používali, se musí při příští návštěvě lékaře domluvit o své náhradní léčbě.

## PRŮZKUM SÚKL: LÉKY ZA VÍCE NEŽ 1,5 MILIARDY KORUN ZŮSTALY NEVYUŽITY

Léky za více než 1,5 miliardy korun zůstaly v roce 2011 bez reálného využití a lidé je buď odevzdali do lékáren, vyhodili do komunálního odpadu, nebo vrátili zpět do ordinací lékařů. V celkovém měřítku se jedná minimálně o 3,7 % všech dodávek distributorů léků.

**Vyplynulo to z rozsáhlého průzkumu Státního ústavu pro kontrolu léčiv „Reálné využití léčiv a jeho finanční dopad na zdravotní systém v ČR“, který v loňském roce realizovala agentura STEM/MARK (celá zpráva na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

Audit lékárníček ve 2000 českých domácnostech dále ukázal, že 20 % tvoří léky nepoužívané a 12 % léky s prošlým datem spotřeby. Průměrný počet balení léků na domácnost je 17, z toho 41 % tvoří léky na recept. Z průzkumu také vyplynulo, že pouze 53 % domácností odevzdává nevyužité léky v lékárně, 29 % vyhazuje léky do popelnice a 15 % domácností léčiva doma hromadí a jejich likvidaci neřeší. Pouze polovina domácností (52 %) skladuje léky podle doporučeného způsobu uvedeného v příbalové informaci.

**Průzkum ukázal, že se u nás každoročně do lékáren k další likvidaci vrací léky v hodnotě jedné miliardy korun, což představuje neuvěřitelných 245 tun likvidovaných léčiv. Další stamiliony představují léky, které skončí v popelnici. Máme tedy ještě určité rezervy, kde se chovat hospodárněji, a to jak na straně pacientů, tak i na straně lékařů.**

Léky za cca 1 mld. korun odevzdány do lékáren	Léky za cca 400 mil. korun vyhozeny do popelnice
Léky za cca 155 mil. korun odevzdány v ordinacích lékařů	Náklady na likvidaci lékového odpadu v roce 2011 7,5 mil. korun
V roce 2011 celkem cca 1,563 mld. korun	

Průzkum probíhal nejen v domácnostech, ale i v lékárnách a krajských úřadech. Většina lékárníků se domnívá, že je veřejnost dostatečně informována o možnosti bezplatně v lékárně odevzdat nepoužité léky a 43 % lékárníků o této možnosti pacienti iniciativně informuje. Podle lékárníků je nejčastějším důvodem vyhazování léčiv prošlá doba použitelnosti a nepřítomnost původního „majitele“ léku (stěhování, úmrtí apod.). Z šetření v lékárnách bylo zjištěno, že v jednom kilogramu lékového odpadu se nachází průměrně 21 balení léků. Kraje za likvidaci 1 tuny tohoto odpadu platí od 12 do 48 tisíc korun a celkové finanční náklady na likvidaci nepoužitých léků v roce 2011 činily 7,5 milionů korun.

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; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; 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. Hlynek, 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](http://www.sukl.cz)).**

