

**Aktualne informacje o niepożądanych działaniach produktów leczniczych**

Anna Arcab, Iwona Gromek, Izabela Skibicka, Monika Trojan

*Z Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych*

**Bifosfoniany i zaburzenia ze strony narządu wzroku**

W październiku 2003 r. kanadyjski organ kontroli leków przedstawił informacje dotyczące zaburzeń funkcji oka, związanych z przyjmowaniem bifosfonianów.

Analiza danych, uzyskanych z monitorowania spontanicznego o niepożądanych działaniach leków wskazuje, że bifosfoniany mogą rzadko powodować ciężkie reakcje ze strony narządu wzroku. Przypuszcza się, że kwas pamidronowy powoduje zapalenie oka, a w rzadkich przypadkach zapalenie błony naczyniowej oka, niespecyficzne zapalenie spojówek, zapalenie nadtwardówki oraz zapalenie twardówki. Podobne działania niepożądane były zgłaszane po stosowaniu kwasu alendronowego, kwasu kłodronowego, kwasu etidronowego i kwasu risedronowego.

Do końca lutego 2003 r. władze kanadyjskie otrzymały 27 zgłoszeń o powikłaniach ze strony narządu wzroku po stosowaniu bifosfonianów, 13 z tych raportów dotyczyło kwasu alendronowego, 5 – kwasu etidronowego, 6 – kwasu pamidronowego, 3 – kwasu risedronowego. Dotychczas nie odnotowano zgłoszeń opisujących zaburzenie widzenia po stosowaniu kwasu kłodronowego i zolendronowego.

Kanadyjskie władze zdrowia zalecają, aby pacjenci, którzy doświadczyli zaburzeń widzenia lub bólu oka podczas leczenia preparatami z grupy bifosfonianów zgłosili się po poradę do lekarza okulisty. W przypadku wystąpienia zapalenia twardówki zaleca się przerwanie terapii bifosfonianem.

Dodatkowo kanadyjskie władze informują, że jednocześnie może wystąpić więcej niż jeden objaw niepożądany ze strony narządu wzroku. W niektórych przypadkach konieczne okazywało się przerwanie terapii bifosfonianem w celu wyleczenia zapalenia oka.

*W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające bifosfoniany:*

- kwasy alendronowe: Fosamax, tabletki 5 mg, 10 mg, 70 mg, Ost 10, tabletki 10 mg, Osalen, tabletki 10 mg, Alenato tabletki 10 mg, Lindron, tabletki 10 mg, Rekestin, tabletki 10 mg, Ostolek, tabletki powlekane 10 mg;
- etidronian dwusodowy: Difosfen, tabletki 200 mg, Ostedron PAG, tabletki 200 mg, Ostedron, tabletki 400 mg;
- kwasy ibandronowe: Bondronat, koncentrat do sporządzenia roztworu do wlewu dożylnego, 1 mg/ml;
- klodronian sodowy: Bonefos, kapsułki 400 mg, tabletki powlekane 400 mg i 800 mg, koncentrat do wlewów 60 mg/ml, Lodronat, roztwór do wlewów, 300mg/10ml, Sidronat, kapsułki 400 mg;
- pamidronian dwusodowy: Aredia, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wlewu dożylnego, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, Pamifos, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji dożylnych 15 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg;
- risedronian sodowy: Actonel, tabletki powlekane 5 mg, 30 mg, 35 mg;
- kwasy tiludronowe: Skelid, tabletki 200 mg;
- kwasy zolendronowe: Zometa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji dożylnych, 4 mg.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr 1, 2004

### **Zalecenia europejskie dotyczące czynników ryzyka przy stosowaniu selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2**

Komisja doradcza Europejskiej Agencji Oceny Leków EMA zakończyła prace nad oceną profilu bezpieczeństwa selektywnych inhibitorów COX-2. Oceniane leki to celekoksyb, etorikoksyb, parekoksyb, rofekoksyb i waldekoksyb. Szczegółowa analiza danych o bezpieczeństwie tych preparatów była przeprowadzona na życzenie Francji. Powodem tego opracowania były nowo pojawiające się doniesienia o zaburzeniach ze strony układu pokarmowego oraz zaburzeniach kardiologicznych.

Eksperti europejscy po wnikliwej analizie danych ocenili, że stosunek korzyści do ryzyka dla tych preparatów nadal pozostaje pozytywny, jeśli leki te są stosowane u grup chorych, dla których są przeznaczone. Naukowcy zalecili jednak, by uaktualnić druki informacyjne omawianych preparatów i dodać wyraźne ostrzeżenia, dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia pokarmowego oraz obciążonych ryzykiem powikłań

kardiologicznych. Dodatkowo eksperci zalecili, by w drukach informacyjnych zamieścić ostrzeżenie o możliwym ryzyku poważnych reakcji skórnych oraz reakcji z nadwrażliwości.

*W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające selektywne inhibitory COX-2:*

- *celekoksyb: Celebrex, kapsułki 100 mg i 200 mg;*
- *rofekoksyb: Vioxx, tabletki 12,5 mg i 25 mg, zawiesina doustna 12,5 mg/5 ml i 25 mg/5 ml.*

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr 1, 2004

### **Loratadyna – stosowanie w ciąży niezalecane**

Eksperti powołani przez Europejską Agencję Oceny Leków EMEA dokonali oceny bezpieczeństwa stosowania loratadyny u kobiet ciężarnych. Szwecja poprosiła o dokonanie takiej oceny, ponieważ odnotowano przypadki spodziectwa u niemowląt, których matki stosowały loratadynę w czasie ciąży.

Naukowcy z krajów europejskich stwierdzili, że nie można potwierdzić, ani wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy przyjmowaniem leku a wystąpieniem działania niepożądanego. Eksperti zalecają jednak, by jako środek zaradczy wprowadzić nowe informacje do ulotek, które jasno stwierdzałyby, że stosowanie loratadyny u kobiet ciężarnych nie jest zalecane. Stosowanie preparatów złożonych, zawierających loratadynę oraz pseudoefedrynę jest przeciwwskazane w okresie ciąży, ponieważ pseudoefedryna zmniejsza przepływ krwi przez macicę kobiety ciężarnej.

Podobna ocena dotycząca bezpieczeństwa stosowania u kobiet ciężarnych była przeprowadzona dla preparatów zawierających desloratadynę. Wnioski były podobne – nie można potwierdzić ani wykluczyć związku przyczynowego. Również w przypadku desloratadyny uważa się, że nie jest wskazane jej stosowanie przez kobiety ciężarne.

*W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające loratadynę: Claritine, tabletki 10 mg, syrop 1 mg/ml, Flonidan, tabletki 10 mg, zawiesina doustna 1 mg/ml, Loratadyna, tabletki 10 mg, Rotadin, tabletki 10 mg, syrop 1mg/ml, Loratine, tabletki 10 mg, syrop 5 mg/5 ml, Loratan, kapsułki elastyczne, 10 mg, syrop, 5mg/5ml, Nalergine, tabletki 10 mg, Aleric, tabletki 10 mg, Alerfan, tabletki 10 mg, Alegra, tabletki 10 mg, Lorahexal, tabletki*

*10 mg, Loram, tabletki 10 mg, Lorapozzan, tabletki 10 mg, Loratio, tabletki 10 mg, Loropoz, tabletki 10 mg.*

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr 1, 2004

### **Celekoksyb i rofekoksyb i zaburzenia widzenia**

Nowozelandzki ośrodek zajmujący się bezpieczeństwem farmakoterapii przeprowadził program intensywnego monitorowania niepożądanych działań po stosowaniu selektywnych inhibitorów COX-2. Następnie naukowcy przeanalizowali zgłoszenia dotyczące zaburzeń funkcji narządu wzroku. Okazało się, że otrzymano 2 raporty o zaburzeniach widzenia oraz 5 innych mniej specyficznych doniesień o zaburzeniach funkcji narządu wzroku.

Pierwszy raport opisuje 81-letniego pacjenta, który przeszedł operację kolana. Pacjent stosował celekoksyb w dawce 100 mg codziennie rano jako lek przeciwbólowy. Po trzech tygodniach zwrócił się do lekarza skarżąc się na przemijające, trwające kilka godzin zaburzenia widzenia, które występowały po przyjęciu leku. Dodatkowo pacjent stosował krople do oczu, zawierające sulfacetamid, prednizolon i fenylefrynę na zapalenie powiek. Ciśnienie tętnicze krwi było w granicach normy. Po przerwaniu terapii celekoksybem zaburzenia widzenia ustąpiły.

Drugi przypadek dotyczy pacjenta 78-letniego, któremu zalecono przyjmowanie rofekoksybu w celu zmniejszenia bólu barku. Pierwszego dnia pacjent przyjął dawkę 50 mg na wieczór, a następnego dnia 25 mg rano i 25 mg wieczorem. Kolejnego ranka pacjent nie mógł przeczytać gazety z powodu zamglonego widzenia. Próbował prowadzić samochód, lecz spowodował niegroźną kolizję. Konsultację okulistyczną wykonano pod koniec dnia. Wyniki badań wykazały tylko zaćmę nieznacznego stopnia oraz zmiany w obrębie siatkówki typowe dla pacjenta w tym wieku. Chory nie przyjął kolejnych dawek rofekoksybu i zaburzenia widzenia nie powtórzyły się.

Dodatkowo badacze nowozelandzcy otrzymali 5 zgłoszeń opisujących zamglone i ograniczone widzenie. Odstęp czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia objawów wynosił od 1 tygodnia do 4 miesięcy. W czterech przypadkach odstawienie leku spowodowało natychmiastową poprawę widzenia.

Autorzy z Nowej Zelandii wskazują na zależność pomiędzy przyjmowaniem selektywnych inhibitorów COX-2 a opisanymi w zebranych zgłoszeniach zaburzeniami widzenia.

W czterech z otrzymanych 7 przypadków odstęp czasowy wynosił 1 tydzień lub mniej.

Ustąpienie niepożądanych objawów następowało w ciągu 1 lub 2 dni po przerwaniu przyjmowania „koksytu”. Dodatkowe leki stosowane przez pacjentów wydają się nie mieć zasadniczego wpływu na zaburzenia widzenia. U jednego z pacjentów wskazaniem do przyjmowania selektywnego inhibitora COX-2 było zapalenie stawów. Ten chory mógł być obciążony wyższym ryzykiem zapalenia naczyń oraz zakrzepicy tętnic. Inny pacjent miał łagodną postać choroby niedokrwiennej serca. Jednak natychmiastowa poprawa widzenia po zaprzestaniu przyjmowania koksytów wskazywałaby, że powodem reakcji u tych osób nie był zator naczyniowy ani choroba zakrzepowa.

Przegląd informacji z międzynarodowej bazy danych WHO, zestawiającej powikłania polekowe nadsyłane z całego świata wykazał, że w bazie tej zarejestrowano 230 zgłoszeń opisujących zaburzenia widzenia po celekoksycie i 244 po rofekoksycie. Podobne liczne raporty o zaburzeniach funkcji narządu wzroku odnotowano również w odniesieniu do innych, niselektywnych inhibitorów cyklooksygenazy.

Naukowcy nowozelandzcy wskazują na prawdopodobny mechanizm występowania tych powikłań. Sugerują oni, że zasadnicze znaczenie ma hamowanie syntezy prostaglandyn, które kontrolują przepływ krwi w obrębie siatkówki. Endotelium naczyń krwionośnych w obrębie siatkówki bierze udział w produkcji prostacyklin, które zwiększają przepływ krwi w siatkówce, oraz w produkcji tromboksanu A<sub>2</sub> i prostaglandyny H<sub>2</sub>, ograniczających ten przepływ. Zarówno cyklooksygenaza-1 jak i cyklooksygenaza-2 są mediatorami syntezy prostacyklin oraz innych prostanoidów. W związku z tym hamowanie aktywności COX-1 lub COX-2 zaburza normalną przemianę cyklooksygenaz, a więc również zaburza regulację przepływu krwi przez siatkówkę, co może mieć wpływ na pogorszenie widzenia.

Naukowcy z Nowej Zelandii konkludują, że koksyty mogą powodować zaburzenia widzenia. Reakcje te mogą być bardziej lub mniej nasilone, zazwyczaj są jednak przemijające.

Na podstawie: BMJ, Vol. 327 (7425) z 22 listopada 2003 r.

### **Oseltamivir – nie jest zalecany u pacjentów poniżej 1 roku życia.**

Wytwórca leku zawierającego oseltamivir – firma Roche, w porozumieniu z amerykańską Agencją ds. Żywności i Leków (FDA) przypomniała lekarzom, że preparat jest wskazany w leczeniu niepowikłanej, ostrej postaci grypy. Lek ten nie powinien być stosowany w profilaktyce ani w terapii u dzieci poniżej 1 roku życia. Ostrzeżenie skierowane do lekarzy było spowodowane analizą wyników badań u szczurów. Młodym szczurom

podawano pojedynczą dawkę 1000 mg/kg (jest to dawka ok. 250 razy wyższa od dawki zalecanej u dzieci) i powodowało to śmierć 7-dniowych zwierząt. Zgony były związane z bardzo wysokim stężeniem oseltamiwiru w mózgu zwierząt – ok. 1500 razy wyższym niż u dorosłych szczurów. Przypuszcza się, że takie wysokie stężenia leku w mózgu młodych zwierząt były spowodowane niedojrzałością bariery krew-mózg. Znaczenie otrzymanych danych przedklinicznych dla stosowania leku u człowieka nie jest jeszcze jasne.

Biorąc pod uwagę niepełne informacje dotyczące przewidywanego stężenia leku w mózgu niemowląt, u których bariera krew-mózg nie jest dojrzała, wytwórca leku zaleca, by nie stosować preparatu u dzieci poniżej 1 roku życia.

*W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające oseltamiwir: Tamiflu, kapsułki 75 mg, proszek do sporządzenia zawiesiny 12 mg/ml*

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr 1, 2004

### **Interferon beta i ryzyko uszkodzenia wątroby**

Kanadyjski organ kontroli leków w porozumieniu z producentami interferonu beta poinformował lekarzy o raportach opisujących ciężkie reakcje dotyczące wątroby, w tym zapalenie wątroby u pacjentów, którzy stosowali ten lek. Preparat był podawany chorym na stwardnienie rozsiane. Odnotowano 3 zgłoszenia niewydolności wątroby wymagające przeszczepu organu.

Te ciężkie przypadki uszkodzenia wątroby występowały najczęściej w pierwszych miesiącach terapii, ale były odnotowane również u pacjentów, którzy przyjmowali lek od ponad roku.

Kanadyjskie władze zdrowia zalecają, by okresowo przeprowadzać testy kontrolne oceniające funkcjonowanie wątroby. Szczególną uwagę należy zwracać w pierwszych miesiącach leczenia. Jeżeli wyniki testów wykażą podwyższenie poziomu ALAT pięciokrotne w stosunku do poziomu podstawowego, lekarz powinien rozważyć redukcję dawki.

Należy również szczegółowo poinformować pacjentów o możliwych objawach zaburzeń czynności wątroby, takich jak zażółcenie skóry i białówek, nudności, wymioty, łatwo pojawiające się siniaki, swędzenie w wielu miejscach, bóle brzucha. Jeśli pacjent zauważy u siebie te objawy, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Kanadyjskie władze zdrowia informują również, że stosowane zmiany są wprowadzane do druków informacyjnych, załączonych do preparatów zawierających interferon beta.

*W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające interferon beta: Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,3 mg (9,6 mln j.m.), Rebif 22, proszek do wstrzykiwań, s.c., 22 mcg/0,5 ml, Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml, Avonex, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i.m., 30 mcg (6 mln j.m.)*

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr 1, 2004

### **Metadon i ryzyko wydłużenia odstępu QT w obrazie EKG**

Szwajcarska agencja oceny leków wydała list ostrzegający o możliwości wydłużenia odstępu QT, włączając ryzyko wystąpienia torsade de pointes. Powikłania te mogą wystąpić po stosowaniu wysokich dawek metadonu jako substytucji w leczeniu uzależnień od heroiny lub przy stosowaniu tego preparatu jako leku przeciwbólowego. Agencja szwajcarska otrzymała 25 zgłoszeń o powikłaniach kardiologicznych po stosowaniu metadonu, co stanowi 15,4% wszystkich doniesień o niepożądanych reakcjach związanych z terapią tym lekiem. Badacze szwajcarscy dokonali także analizy opublikowanych prac, dotyczących tego tematu.

*W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające metadon: Methadone hydrochloride, syrop, 1 mg/ml, syrop 0,1% (100 mg/100 ml, 60 mg/60 ml)*

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr 1, 2004

### **Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (nlpz) po porodzie może powodować nadciśnienie tętnicze**

Australijski organ kontroli leków otrzymał ostatnio 5 zgłoszeń o pisujących wystąpienie nadciśnienia tętniczego lub przełomu nadciśnieniowego u kobiet, które po porodzie przyjmowały niesteroidowe leki przeciwzapalne (indometacynę, ibuprofen lub diklofenak). U czterech pacjentek opisano stany przedrzucawkowe, jedna z tych kobiet zmarła w wyniku przełomu nadciśnieniowego oraz krwotoku śródczaszkowego, które wystąpiły po zabiegu cięcia cesarskiego.

Kolejne dwie kobiety, z których jedna doznała drgawek w przebiegu rzucawki nie miały wcześniej nadciśnienia. Dwa opisane przypadki zaznaczają, że pacjentka w chwili wystąpienia działania niepożądanego przyjmowała lek hipotensyjny.

Eksperti australijscy sugerują, że ciężkie przypadki nadciśnienia opisane w nadesłanych zgłoszeniach mogły być spowodowane stanem zdrowia pacjentek, lecz prawdopodobne jest również, że stosowanie nlpz mogło mieć w tym również znaczący udział.

Australijskie władze odpowiedzialne za opiekę zdrowotną zalecają, by kontrolować ciśnienie tętnicze krwi u kobiet, które po porodzie stosują nlpz. Szczególnie dotyczy to tych kobiet, u których wystąpił stan przedrzucawkowy lub wcześniej zdiagnozowano pierwotne nadciśnienie tętnicze.

### **Pergolid i ryzyko nagłego zapadnięcia w sen w ciągu dnia**

Wytwórca leku zawierającego pergolid – firma Eli Lilly, w porozumieniu z amerykańską Agencją ds. Żywności i Leków (FDA) powiadomiła lekarzy, że pacjenci stosujący ten preparat zgłaszali nagle zapadnięcie w sen podczas wykonywania różnych czynności w ciągu dnia, również w trakcie kierowania pojazdami, co w niektórych przypadkach doprowadziło do wypadków drogowych.

Pergolid jest stosowany w leczeniu skojarzonym łącznie z lewodopą/karbidopą w chorobie Parkinsona. Może on powodować senność. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że nie wszyscy pacjenci odczuwali sygnały ostrzegawcze, takie jak nasilone uczucie senności.

Wielu ekspertów klinicznych uważa, że zapadnięcie w sen w czasie wykonywania czynności w ciągu dnia zawsze jest poprzedzone wcześniejszym uczuciem senności, pacjenci mogą jednak dokładnie o tym nie informować.

Wytwórca preparatu zawierającego pergolid zaleca, aby lekarze przed rozpoczęciem terapii tym lekiem dokładnie informowali pacjentów o możliwości wystąpienia napadów senności. Należy również zwrócić uwagę, czy pacjenci nie są obciążeni dodatkowymi czynnikami ryzyka np. czy nie przyjmują jednocześnie leków uspokajających lub czy nie skarżą się na różnego rodzaju zaburzenia snu. Leczenie należy natychmiast przerwać, jeżeli pacjent zauważy u siebie nasiloną senność w ciągu dnia lub jeżeli wystąpiły u niego epizody zapadnięcia w sen podczas rozmowy, jedzenia lub podobnych czynności. Jeśli w takim przypadku lekarz zdecyduje by podawać pergolid, należy zalecić pacjentowi, aby nie prowadził samochodu ani nie wykonywał czynności, w czasie których zaśnięcie mogłoby okazać się niebezpieczne.

*W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające pergolid: Permax, tabletki, 50 mcg, 250 mcg, 1mg*

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter Nr 1, 2004

### **Stosowanie leków przeciwpadaczkowych u kobiet w ciąży a występowanie wad płodu - dane Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee (ADRAC)**

Australijski komitet doradczy zajmujący się oceną niepożądanych działań leków ADRAC przedstawił analizę 40 – miesięcznych danych pochodzących z krajowego rejestru kobiet przyjmujących w ciąży leki przeciwpadaczkowe (Australian Pregnancy Register for Women on Antiepileptic Medication).

Spośród ogólnej liczby 403 ciąż u kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe 87% zakończyło się urodzeniem zdrowego dziecka, podczas gdy wady stwierdzono w 6,5% przypadków. Częstość wad była znacząco większa gdy w pierwszym trymestrze ciąży stosowano kwas walproinowy (16%) niż kiedy stosowano pozostałe leki przeciwpadaczkowe (2,4%).

Okazało się także, że kiedy stwierdzano wady rozwojowe zastosowana, średnia dobową dawką kwasu walproinowego była większa, w porównaniu z przypadkami gdy nie występowało uszkodzenie płodu (1975 mg vs 1128 mg).

Komitet ponadto zwrócił uwagę, że opublikowane ostatnio, fińskie badanie również wykazało związek pomiędzy występowaniem wad rozwojowych a ekspozycją płodu na kwas walproinowy. Podobną zależność badanie to wykazało w przypadku ekspozycji na karbamazepinę i okskarbazepinę.

Przypomniano ogólną zasadę, że podczas wyboru leku u kobiet planujących ciążę i leczonych z powodu padaczki należy zadbać aby w maksymalnym stopniu zabezpieczając pacjentki przed występowaniem napadów w okresie ciąży, zredukować do minimum ryzyko wad płodu.

*W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające kwas walproinowy jako substancję czynną: sól sodowa kwasu walproinowego – Depakine, Convulex, Orfiril, Vupral;*

*sól magnezowa kwasu walproinowego – Dipromal;*

*amid kwasu walproinowego – Depamide.*

Zarejestrowanym w Polsce preparatem zawierającym jako substancję czynną: okskarbazepinę jest Trileptal. Preparatami dostępnymi na polskim rynku, których substancją czynną jest karbamazepina są: Amizepin , Neurotop Retard, Tegretol, Timonil.

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2004 , 5

### **FDA żąda nowych zapisów w drukach informacyjnych w grupie atypowych leków antypsychotycznych**

Jak podało *Reactions* we wrześniu 2003 roku (nr 970) amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków - FDA wysłała do sześciu producentów atypowych leków antypsychotycznych list z żądaniem uaktualnienia druków informacyjnych tych produktów, poprzez umieszczenie dodatkowych informacji o hiperglikemii i cukrzycy. List został wysłany do producentów : olanzapiny (*Zyprexa, Eli Lilly*), klozapiny (*Clozaril, Novartis*), risperidonu (*Risperdal, Janssen*), kwetiapiny (*Seroquel, Astra Zeneca*), ziprasidonu (*Geodon, Pfizer*) i aripiprazolu (*Abilify, Bristol Myers Squibb*).

Proponowane zapisy w drukach informacyjnych miały stwierdzać, że pacjentów leczonych atypowymi lekami antypsychotycznymi należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów hiperglikemii i w przypadku gdy takie wystąpią, należy u tych chorych niezwłocznie wykonać badanie poziomu glukozy w surowicy krwi. Także chorzy z cukrzycą lub pacjenci z czynnikami ryzyka predysponującymi do jej wystąpienia, po rozpoczęciu leczenia powinni być monitorowani w kierunku pogarszającej się kontroli glikemii.

W swoim liście FDA stwierdziła, że „wzmoczona czujność w stosunku do wystąpienia objawów cukrzycy może prowadzić do jej wcześniejszego wykrycia i prawidłowego leczenia , a tym samym redukcji ryzyka ciężkich powikłań ”.

FDA przyznała, że związek pomiędzy stosowaniem atypowych leków antypsychotycznych i hiperglikemią nie jest całkowicie wyjaśniony, ale jednocześnie podkreśliła, że badania epidemiologiczne sugerują wzrost ryzyka wystąpienia takiego powikłania. Ocenę związku pomiędzy stosowaniem atypowych leków antypsychotycznych a zaburzeniami gospodarki węglowodanowej według FDA dodatkowo komplikuje możliwość ogólnego wzrostu występowania cukrzycy u pacjentów ze schizofrenią, a także wzrost częstości występowania cukrzycy w całej populacji.

Propozycje zapisów nie zostały przez wszystkich zaakceptowane. Firma Pfizer stwierdziła, że wzrost ryzyka występowania cukrzycy nie wiązał się ze stosowaniem ziprazidonu. Producent zamierza ściśle współpracować z agencją w celu przeanalizowania proponowanych zmian. Jednocześnie firma stoi na stanowisku, że dane z badań klinicznych zgodnie wykazały, że nie istnieje związek pomiędzy stosowaniem ziprazidonu a wzrostem masy ciała u chorych, a także, że stosowanie leku nie wpływa negatywnie na poziom insuliny, cholesterolu, trójglicerydów i glukozy w surowicy krwi.

*Preparatami dostępnymi na polskim rynku, których substancją czynną jest:*

- olanzapina są Zyprexa i Zolafren,
- kłozapina są Leponex i Klozapol,
  - risperidon są Rispolept i Risset
  - ziprazidon jest Zeldon.

*Zarejestrowanym w Polsce preparatem zawierającym jako substancję czynną kwetiapinę jest Seroquel.*

Na podstawie WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2004, 1.

### **Niesteroidowe leki przeciwzapalne w nowych wskazaniach?**

Niesteroidowe leki przeciwzapalne takie jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy być może znajdą szersze zastosowanie w lecznictwie.

W jednym z opublikowanych badań stwierdzono, że nlpz wiążą płytki i wykazują działanie przeciwapagregacyjne w mózgu pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimera.

Znane jest pozytywne działanie długotrwałego stosowania nlpz na zmniejszenie ryzyka choroby Alzheimera ale niewiele wiadomo o mechanizmach tego działania. Naukowcy z Medical Center University of California w Los Angeles na podstawie testów in vitro, autoradiografii, mikroskopi fluorescencyjnej przeprowadzonych na próbkach mózgu chorych na Alzheimera wykazali, że naproksen i ibuprofen selektywnie wiążą płytki i wydają się je rozpuszczać (Neuroscience 2003; 117: 723-30).

Badanie wpływu regularnego stosowania nlpz na ryzyko raka płuc przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych na 1038 pacjentach, z grupą kontrolną liczącą 1002 osób. U chorych zażywających nlpz trzy razy w tygodniu lub częściej, przez rok lub dłużej, stwierdzono

zmniejszone ryzyko rozwoju raka płuc ( iloraz szans 0.68). Wyniki były podobne dla wszystkich rodzajów raka a różniły się w zależności od statusu pacjenta. Wyraźne zmniejszenia ryzyka stwierdzono u palących mężczyzn (0.37) i u byłych palaczy (0.60) a nie zaobserwowano tego u osób, które nigdy nie paliły. Zmniejszone ryzyko odnotowano także u kobiet, które wcześniej paliły (0.58) a nie u kobiet palących ( iloraz szans 1.77; Cancer 2003; 97: 1732-37)

Jak działają niesteroidowe leki przeciwzapalne, że zmniejszają ryzyko raka płuc?

Wen-Chun Hung z Kaohsiung Medical University na Tajwanie uważa, że wiele nowotworów, w tym nowotwór płuc, charakteryzują się nadmierną ekspresją COX i prostaglandyn, na które działają NLPZ. NLPZ hamują in vitro proliferację komórek rakowych w płucach poprzez zwiększenie stężenie inhibitora cyklina / kinaza cyklinozależna (CDK), co jest częściowo zależne od COX. Hung dodaje, że w kilku niedawno przeprowadzonych badaniach zidentyfikowano szlak przemian ras/mek/erk jako jedno z ważnych miejsc działania nlpz.. Nlpz mogą hamować podział komórek zmienionych w wyniku mutacji K-ras, która jest wczesną i częstą genetyczną zmianą w przypadku raka płuc.

Raphael Nemenoff z Health Sciences Center University of Colorado w Denver dodaje, że miejscem działania nlpz są także PPAR ( peroxisome proliferator activated receptors).

Inhibitory COX hamują in vivo i in vitro wzrost małych komórek raka płuc, co częściowo dokonuje się poprzez aktywacje PPAR  $\gamma$ .

*W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające naproksen:*

*Aleve, tabletki powlekane, 220 mg; Anapram, tabletki powlekane, 220, 275 mg, 550 mg; Apo-Naproxen 125, 250, tabletki; Apranax, tabletki powlekane, 550 mg; Boloxen, tabletki powlekane, 220 mg; Emochol, żel, 100m/g; Nalgesin, tabletki powlekane, 275 mg; Nalgesin forte, tabletki powlekane, 550 mg; Naproxen, żel, 12 mg/g, 30mg/g, 100mg/g; Naprosyn, tabletki, 250 mg; Naproxen, żel, 100 mg/g, tabletki 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, zawiesina doustna, tabletki dojelitowe, 250 mg, 500 mg, czopki doodbytnicze, 125 mg, 250 mg, 500 mg; Naproxen EC 250, 500, tabletki powlekane dojelitowe; Sanaprox, tabletki, 250 mg, 500 mg; Tarproxen, granulaty do sporządzania zawiesiny, 125 mg, 250 mg, 500 mg; Vero, tabletki powlekane, 220 mg;.*

Na podstawie: Lancet Vol. 361 (1019) z 22 marca 2003

**Obniżenie poziomu homocysteiny nie zapobiega ponownemu udarowi**

We wcześniejszych badaniach wykazano związek pomiędzy podwyższonym poziomem homocysteiny a ryzykiem wystąpienia udaru czy chorób serca. Kwas foliowy, witamina B<sub>6</sub> i witamina B<sub>12</sub> obniżają poziomu homocysteiny w osoczu krwi, ale skuteczność terapii obniżających stężenie homocysteiny w zmniejszaniu ryzyka udaru nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych.

Od września 1996 do maja 2003 naukowcy z University School of Medicine, Winston-Salem w Północnej Karolinie w USA przeprowadzali randomizowane kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą dotyczące wpływu wysokości dawki kwasu foliowego, witaminy B<sub>6</sub> i witaminy B<sub>12</sub> na ryzyko wystąpienia ponownego udaru w okresie dłuższym niż 2 lata.

Uzyskane wyniki nie wskazują, że wysokość dawki kwasu foliowego, witaminy B<sub>6</sub> i witaminy B<sub>12</sub> ma wpływ na częstość wystąpienia udaru lub zgonu u pacjentów przyjmujących wyżej wymienione witaminy w czasie 3 lat (18% w grupie przyjmującej wysokie dawki i 18,6% w grupie osób zażywających niskie dawki).

*W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające kwas foliowy:*

*Acidum folicum, tabletki, 5 mg, 15 mg; Folacid 0,4 mg, tabletki, 400 mcg; Folacid, tabletki, 5 mg, 15 mg; Folifem, tabletki, 400mcg; Folifort 5,15, tabletki powlekane, 5 mg, 15 mg; Folik, tabletki, 400 mcg; Folimin 0,4, 4, 15, tabletki, 400 mcg, 4 mg, 15 mg; Folovit, tabletki, 0,4 mg; Kwas foliowy, tabletki, 400 mcg; Tifol, tabletki, 0,4 mg.*

Na podstawie: BMJ, Vol. 328 (307) z 7 lutego 2004

### **Odstawienie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zwiększa ryzyko zaburzeń kardiologicznych?**

Między wrześniem 1999 roku a kwietniem 2002 w University Hospital Pasteur w Nicei, we Francji poddano obserwacji 1236 chorych, hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego, np. niestabilnej dusznicy bolesnej, skrzepu w założonym stencie, ataku serca. Większość z nich niedawno zaprzestała zażywać kwas acetylosalicylowy. Pięćset osób stosowało ASA przez co najmniej 3 miesiące. Pięćdziesięciu jeden pacjentów, którzy wcześniej mieli albo atak serca (15) albo stabilną dusznicę bolesną (36) zaprzestało

przyjmować ASA na mniej niż tydzień przed wystąpieniem u nich epizodu wieńcowego. Dwadziestu uczyniło to bez konsultacji lekarskiej, pozostali za zgodą lekarza by uniknąć krwawień w czasie zabiegów chirurgicznych, fibroskopii czy leczenia stomatologicznego. Chociaż konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych by zweryfikować powyższą hipotezę, zaleca się konsultację kardiologiczną przed odstawieniem kwasu acetylosalicylowego w związku z planowanym zabiegiem chirurgicznym.

*W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające kwas acetylosalicylowy: Acard, tabletki powlekane, 75mg; Acesan, tabletki, 30mg, 50mg, 75 mg; Alka-Seltzer, tabletki musujące, 324 mg; Ampiryna, tabletki, 325 mg; Anopyrin 30, 100, tabletki, 30 mg, 100 mg; Asa, tabletki powlekane dojelitowe, 75 mg; Asasantin Retard, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu; Asopiryna, tabletki, 0,5 g; Asopiryna S, tabletki, 300 mg; Aspi, tabletki dojelitowe, 325 mg; Aspirin, tabletki, 500 mg, tabletki musujące, 500 mg; Aspirin 325, tabletki, 325 mg; Aspirin 40, tabletki, 40 mg; Aspirin Protect 100, 300 tabletki powlekane, 100 mg, 300 mg; Bestpirin, tabletki powlekane dojelitowe, 325 mg, 75 mg, 30 mg; Cardiopirin, tabletki, 100 mg; Encopirin, tabletki powlekane dojelitowe, 325 mg; Encopirin Cardio 81, tabletki powlekane dojelitowe, 81 mg; Entreik, tabletki powlekane, 325 mg, Entreik 81, tabletki powlekane dojelitowe, 81 mg, Galocard, tabletki, 100 mg, Koferina tabletki od bólu głowy, tabletki, 300 mg; Kopiryna, tabletki; Miraspryn, tabletki, 325 mg, Nipas, tabletki do zębodołów, 32 mg, Novasen, tabletki dojelitowe, 325 mg, 650 mg; Novaspryn, tabletki powlekane dojelitowe, 325 mg; Polopiryna, tabletki powlekane dojelitowe, 0,5 g; Polopiryna Cardio, tabletki powlekane dojelitowe, 75 mg, 150 mg; Polopiryna S, tabletki, 300 mg, Proficar, tabletki dojelitowe, 75 mg; Salpirin, tabletki dojelitowe, 500 mg; Thrombo ASS, tabletki powlekane dojelitowe, 50 mg, 100 mg; Togonal ASS 400, tabletki, 400 mg; Upsarin 325, 500, tabletki musujące, 325 mg, 500 mg.*

Na podstawie: Lancet Vol 362, 8.11.2003, 1558

### **Wpływ ibuprofenu na kardioprotekcyjne działanie kwasu acetylosalicylowego (ASA)**

Lekarze z jednego z uniwersytetów w Wielkiej Brytanii postanowili sprawdzić, czy ibuprofen stosowany przez chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych hamuje kardioprotekcyjne działanie ASA. Wyszuli oni hipotezę, że stosowanie ibuprofenu może zwiększać śmiertelność wśród pacjentów zażywających niskie

dawki kwasu acetylosalicylowego po rozpoznaniu u nich zawału, udaru, dusznicy bolesnej, TIA (przejściowych napadów niedokrwiennych) czy choroby naczyń obwodowych. Analizę przeprowadzono wykorzystując dane zgromadzone od stycznia 1989 r. do grudnia 1997 r. w Ośrodku Monitorowania Leków w Tayside. Badaniem objęto 7107 chorych, których wypisano ze szpitala ze zdiagnozowanymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi. Podzielono ich na 4 grupy ze względu na poszpitalne zalecenie stosowania określonych leków: ASA (6285), ASA i ibuprofenu (187), ASA i diklofenaku (206), ASA i innych NLPZ (429). Na podstawie analizy stwierdzono, że pacjenci, którzy przyjmowali kwas acetylosalicylowy i ibuprofen byli bardziej narażeni na ryzyko zgonu w ogóle oraz na zwiększone ryzyko zgonu z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych niż pacjenci, którzy zażywali tylko ASA. Otrzymane wyniki były statystycznie i klinicznie istotne. Mimo, że przeprowadzona analiza nie dostarczyła przekonujących dowodów potwierdzających antagonistyczny wpływ ibuprofenu na kardioprotekcyjne działanie kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce wtórnej zaburzeń sercowo-naczyniowych nie można takiego działania wykluczyć.

*W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające sól sodową diklofenaku: Apo-Diclo 25, 50, tabletki, 25 mg, 50 mg; Diclac, roztwór do wstrzykiwań i.m., 75 mg/3ml; Diclac 50, 100, czopki doodbytnicze, 50 mg, 100 mg; Diclac 150 Duo, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg; Diclac 25, 50, tabletki powlekane dojelitowe, 25 mg, 50 mg; Diclac 75 Duo, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg; Diloberl 50, czopki doodbytnicze, 50 mg; Dicloberl Retard, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; Diclobion, krople do oczu 1m/ml; DicloDuo, kapsułki zawierające peletki dojelitowe, 75 mg; Diclofenac 50, 100, czopki doodbytnicze, 50 mg, 100 mg; Diclofenac 100 Stada Retard, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg; Diclofenac 25, 50, tabletki powlekane dojelitowe, 25 mg, 50 mg; Diclofenac Sodium E/C, tabletki powlekane, 50 mg; Dicloratio 25, 50, 100, czopki doodbytnicze, 25 mg, 50 mg, 100 mg; Dicloratio 25, 50, tabletki powlekane dojelitowe, 25 mg, 50 mg; Dicloratio Retard 100, kapsułki przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; Dicloratio Uno, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg; Dicloreum, tabletki powlekane dojelitowe, 50 mg; roztwór do wstrzykiwań 75 mg/3ml; czopki doodbytnicze, 100 mg; Dicloreum Retard, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; Feloran, tabletki powlekane, 25 mg; czopki doodbytnicze, 25 mg, 50 mg; roztwór do wstrzykiwań; żel do użytku zewnętrznego; Majamil, tabletki powlekane, 25 mg, 50 mg; Majamil prolangatum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu; Naclof, krople do oczu; Naclofen, tabletki dojelitowe, 50 mg; Nacklofen, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; Naclofen, czopki doodbytnicze,*

50 mg, Naclofen, roztwór do wstrzykiwań, żel; Naklofen Duo, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg; Olfen żel, 10 mg/g; Olfen 100, kapsułki doodbytnicze, 100 mg; Olfen 100 SR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; Olfen 25, 50, tabletki powlekane, 25 mg, 50 mg; Olfen 75 SR, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg; Ratiogel, żel, 10 mg/g; Rewodina 25, tabletki powlekane, 25 mg; Rewodina 50, tabletki powlekane dojelitowe, 50 mg; Rewodina Retard, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; Veral, żel, 1%; Veral, tabletki powlekane dojelitowe, 25, 50 mg; Veral, czopki doodbytnicze, 100 mg; Venożel, żel 12 mg/g; Voltaren, tabletki dojelitowe, 25 mg; Voltaren, czopki doodbytnicze, 25 mg, 50 mg, 100 mg; Voltaren, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/3 ml; Voltaren Emulgel 1%, żel, 10 mg/g; Voltaren SR, 75, 100, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 100 mg; Voltenac, żel, 10 mg/g.

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające sól potasową diklofenaku: Cataflam 50, tabletki powlekane, 50 mg; Voltaren Acti, tabletki powlekane, 12,5 mg.

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty zawierające ibuprofen:

Advil, tabletki powlekane, 200 mg; Advil Ultra, kapsułki elastyczne, 200 mg; Aktren, granulat musujący, 200 mg, tabletki powlekane, 200 mg; Bolinet, tabletki powlekane, 200 mg, tabletki musujące, 200 mg; Diverin, żel 50 mg/g; Dolgit, krem, żel, 50 mg/g; Dolgit 200, 400 tabletki powlekane 200 mg, 400 mg; Ibufen, żel, 100 mg/g; Ibufen, zawiesina doustna 100 mg/ 5 ml; Ibu-Hepa, krem, 50 mg; Ibum, kapsułki elastyczne, 200 mg, zawiesina doustna, 100 mg/5 ml, Ibumetin retard, tabletki podzielne o powolnym uwalnianiu 600 mg; Ibupar, tabletki powlekane, 200 mg, Ibupar Forte, tabletki powlekane, 400 mg; Ibuprofen, tabletki drażowane, tabletki powlekane, 200 mg, 400 mg, żel 50 mg/g, Ibuprom, tabletki powlekane, 200 mg, Ibuprom Max, tabletki powlekane, tabletki drażowane 400 mg; Ibuprom Zatoki, 200 mg, Ibusan 200, 400, 600, tabletki powlekane, 200 mg, 400 mg, 600 mg, Nurofen, żel, 50 mg/g, granulat, tabletki powlekane, 200 mg, zawiesina dla dzieci, 100 mg/5 ml, Nurofen forte, tabletki powlekane, granulat musujący, 400 mg; Nurofen Gel-caps, kapsułki elastyczne, 200 mg, Nurofen Menstrual, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg; Nurofen Plus, tabletki powlekane, 200 mg; Nurofen Topss, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 100 mg, Solpaflex, tabletki powlekane, 200 mg, żel

Na podstawie Lancet Vol 361, 15.02.2003, 573

## **Działania niepożądane związane ze stosowaniem sibutraminy**

We wrześniowym wydaniu brytyjskiego biuletynu „Current Problems in Pharmacovigilance” przedstawiono najnowsze dane dotyczące działań niepożądanych występujących podczas stosowania sibutraminy. W Wielkiej Brytanii około 130 000 pacjentów było leczonych sibutraminą od momentu kiedy w maju 2001 roku producent leku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w krajach Unii Europejskiej. Wśród najczęściej zgłaszanych powikłań były: bóle głowy, nadciśnienie tętnicze krwi, tachykardia, uczucie kołatania serca, bóle w klatce piersiowej, zawroty głowy, bezsenność, depresja, lęk i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Redakcja biuletynu przypomniała, że lekarze powinni pamiętać o zalecanym monitorowaniu ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości pracy serca u pacjentów przyjmujących lek zgodnie z zalecanym protokołem. I tak w przypadku kiedy u pacjenta utrzymuje się wzrost częstości pracy serca w spoczynku o 10 lub więcej uderzeń na minutę lub gdy wzrasta ciśnienie tętnicze krwi o 10 lub więcej mmHg stosowanie leku powinno być zakończone.

*W Polsce dostępny jest preparat Meridia zawierający jako substancję czynną sibutraminę.*

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2004, 8.

## **Ostrzeżenie o możliwości wystąpienia kwasicy metabolicznej podczas stosowania topiramatu**

Firma Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc. z USA w liście skierowanym do pracowników służby zdrowia poinformowała, że podczas stosowania topiramatu może wystąpić hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową (obniżony poziom dwuwęglanów w surowicy krwi). Topiramat stosowany jest u dorosłych i dzieci po ukończeniu drugiego roku życia jako lek dodany w napadach padaczkowych częściowych z napadami lub bez napadów wtórnie uogólnionych, pierwotnie uogólnionych napadach toniczno-klonicznych oraz napadach związanych z zespołem Lennox-Gastauta. Firma w swoim liście poinformowała, że obniżenie poziomu dwuwęglanów w surowicy krwi może wystąpić zarówno wkrótce po rozpoczęciu podawania leku jak i w późniejszym okresie leczenia. Stany takie jak choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddechowe, stan padaczkowy, biegunka, zabiegi chirurgiczne lub leki predysponujące do wystąpienia kwasicy mogą addycyjnie wpływać na obniżenie poziomu dwuwęglanów w surowicy krwi spowodowane podawaniem

topiramatu. Przewlekła, nieleczona kwasica metaboliczna może powodować wzrost ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej, zwapnienia nerek, krzywicy u dzieci i osteoporozy zagrażającej złamaniami. Objawami ostrej lub przewlekłej kwasicy metabolicznej mogą być: hiperwentylacja, uczucie zmęczenia, brak apetytu a w poważniejszych przypadkach arytmie lub stupor. Podczas podawania topiramatu wskazane jest oznaczenie początkowego poziomu dwuwęglanów w surowicy krwi a następnie w trakcie terapii wykonywanie okresowych badań kontrolnych. W przypadku wystąpienia i utrzymywania się kwasicy należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku ( poprzez stopniową redukcję dawki). W przypadku kiedy u pacjenta niemożliwa jest zmiana leczenia , nawet przy najmniejszych zaburzeniach gospodarki kwasowo-zasadowej powinno być rozważone dodatkowe leczenie alkalizujące.

*Zarejestrowanym w Polsce preparatem zawierającym jako substancję czynną topiramat jest Topamax – kapsułki 15 i 25 mg oraz tabletki powlekane 25, 50, 100 i 200 mg*

Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2004, 8

## **Potwierdzona korzyść ze stosowania statyn w profilaktyce wtórnej?**

### **Jak dobrać odpowiednią dawkę leku?**

Korzyści ze stosowania statyn w profilaktyce wtórnej były przedmiotem wielu badań klinicznych takich jak 4S, CARE oraz LIPID. Badania te dotyczyły pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, dla których stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA jest wysoce wskazane i przedłuża życie.

W poniższym opracowaniu omówione zostaną 4 ostatnio zakończone badania kliniczne dotyczące zastosowania statyn w profilaktyce wtórnej, zaprezentowany zostanie także sposób doboru odpowiedniej dawki leku.

#### *Badanie LIPS (Lescol Intervention Prevention Study)*

Badanie to oceniało wpływ fluwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu do placebo u 1677 pacjentów (całkowity poziom cholesterolu 3,5-7,0 mM) z zamknięciem tętnic wieńcowych, którym przywrócono funkcję za pomocą przezskórnej angioplastyki wieńcowej.

Całkowita liczba zawałów (ryzyko względne 0,69 [0,47-1,01]), całkowita śmiertelność (ryzyko względne 0,73 [0,48-1,10]) nie były w sposób istotny statystycznie mniejsze w grupie

leczonej fluwastatyną w porównaniu do placebo. Dane dotyczące udaru i wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane nie były przedstawione.

#### *Badanie PROSPER*

Prawastatyna w dawce 40 mg, obniżyła częstość zawałów serca i udarów u 2565 starszych pacjentów (w wieku 70-82 lat), którym podawano lek w profilaktyce wtórnej (całkowity poziom cholesterolu 4,0-9,0 mM). Ryzyko względne wynosiło 0,80 [0,68-0,94], obniżenie ryzyka bezwzględnego 4,3 %, liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu (NNT- number needed to treat) wynosiła 23 przez 3,2 roku.

#### *Badanie GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation)*

Badanie to porównywało efekt leczenia za pomocą odpowiednio niskiej dawki atorwastatyny ze „zwykłym” postępowaniem u 1600 pacjentów (poziom cholesterolu we frakcji LDL >2,6 mM) z ostatnio przeżytym zawałem serca lub zamknięciem światła przynajmniej jednej tętnicy wieńcowej w ponad 70%. W grupie leczonej niskimi dawkami leku (10 mg/dobę) w przypadku konieczności zmniejszenia poziomu cholesterolu we frakcji LDL do wartości poniżej 2,6 mM dostosowywano dawkę atorwastatyny nawet do 80 mg. W grupie tej częstość zawałów serca lub udarów była znamienne obniżona, ryzyko względne 0,47 [0,34-0,65], redukcja ryzyka bezwzględnego o 7,0%, liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu wynosiła 14 przez 3 lata. Ogólna śmiertelność także była obniżona, RR 0,58 [0,35-0,95], redukcja ryzyka bezwzględnego o 2,1%, liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu wynosiła 48 przez 3 lata. Całkowita liczba ciężkich nie była przedstawiona.

#### *Badanie HPS (Heart Protection Study)*

Badanie HPS, największe badanie statynowe, porównywało simwastatynę w dawce 40 mg z podawaniem placebo u 20536 pacjentów (86% profilaktyka wtórna, poziom cholesterolu całkowitego >3,5 mM). Simwastatyna obniżała ogólną częstość zawałów lub udarów, RR 0,75 [0,70-0,80], redukcja ryzyka bezwzględnego o 4,4%, liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu wynosiła 23 przez 5 lat. Ogólna śmiertelność była także obniżona – RR 0,87 [0,81-0,94], obniżenie ryzyka bezwzględnego o 1,8%, liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu wynosiła 56 przez 5 lat. Nie podano liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych. Korzyści wynikające ze stosowania simwastatyny były niezależne od wyjściowego poziomu cholesterolu i od stopnia obniżenia cholesterolu we frakcji LDL. Pacjenci z wyjściowym poziomem cholesterolu LDL <2,6 mM odnosili podobną korzyść jak pacjenci z poziomem >2,6 mM.

Badanie to było jednak nietypowe z uwagi na fazę wstępną badania, podczas której w okresie 4-6 tygodni aż 32145 pacjentów włączono do badania i podawano simwastatynę w dawce 40 mg/dobę. Trzydzieści sześć procent osób (11609) zostało wyłączonych po tej wstępnej fazie z różnych przyczyn - niestosowania się do zaleceń lekarskich, rezygnacji pacjenta, działań niepożądanych itp. Z uwagi na fakt, że duża liczba pacjentów została wyłączona, wyniki badania HPS nie mogą być wykorzystane w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji simwastatyny stosowanej w populacji ogólnej.

Te 4 badania potwierdzają korzyści ze stosowania statyn u pacjentów z podwyższonym poziomem cholesterolu i z chorobą niedokrwienną serca, a nawet rozszerzają je na grupę pacjentów z klinicznie obecną zarostową chorobą naczyń wieńcowych, mózgowych lub obwodowych i poziomem cholesterolu całkowitego  $>3,5$  mM. Pomijając brak informacji o ciężkich zdarzeniach niepożądanych w omawianych badaniach klinicznych, wskaźnik ogólnego wpływu na zdrowie – ogólna śmiertelność – była obniżona, RR 0,84 [0,79-0,88], ARR – 2,1 %, NNT 48 przez 3 do 5 lat.

#### ***Jaka jest najlepsza metoda doboru właściwej dawki statyny?***

Nie przeprowadzono randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych porównujących sposób doboru dawki statyn i ich wpływ na chorobowość i śmiertelność. Wnioski dotyczące sposobu doboru dawki można pośrednio wysnuć z 11 opublikowanych badań klinicznych.

#### **Strategia ustalonej dawki (fixed dose strategy)**

W ośmiu z jedenastu wymienionych wyżej badań klinicznych stosowano 1 dawkę statyny. Strategia ustalonej dawki wynikająca z tych badań obejmowała podawanie: atorwastatyny w dawce 10 mg, fluwastatyny – 80 mg, prawastatyny – 40 mg lub simwastatyny w dawce 40 mg.

**Zalety:** metoda wynika konkretnych danych z badań klinicznych, pomiar stężenia cholesterolu całkowitego jest wymagana w bardzo małym zakresie lub wcale, dotyczy to wszystkich pacjentów

**Wady:** dawka może nie być wystarczająca u niektórych i zbyt duża u innych chorych.

#### **Strategia poziomu obniżenia cholesterolu we frakcji LDL („LDL target” strategy)**

W trzech badaniach klinicznych (4S, AFCAPS i GREACE) dobierano dawkę na podstawie wyników badań poziomu cholesterolu. W badaniu 4S celem były osiągnięcie poziomu cholesterolu całkowitego poniżej 5,2 mM (LDL  $< 3,8$  mM). W badaniu AFCAPS celem był poziom cholesterolu LDL poniżej 2,8 mM. W badaniu GREACE starano się osiągnąć poziom

cholesterolu LDL poniżej 2,6 mM. Taki sposób doboru dawki wymaga decyzji w zależności od poziomu cholesterolu LDL.

**Zalety:** zgodny z wytycznymi opublikowanymi w USA i Kanadzie (zalecane LDL < 2,6 mM) i w Europie (LDL < 3,0 mM), zapobiega nadmiernemu obniżeniu cholesterolu LDL, jeśli już niewielka dawka leku powoduje zamierzony skutek.

**Wady:** optymalny poziom cholesterolu jest nieznany, wymaga pomiarów poziomu cholesterolu LDL i wyższych zwykle dawek statyn, pacjenci z wyjściowym poziomem cholesterolu LDL poniżej 2,6 mM, dla których udowodniono w badaniu HPS korzyści lecznicze stosowania tej grupy leków, byliby wykluczeni.

#### Strategia obniżenia stężenia cholesterolu

Obniżenie stężenia cholesterolu od poziomu wyjściowego dla różnych statyn wahało się pomiędzy 18 a 25 %. Dane te pochodzą z 10 randomizowanych badań klinicznych. W jednym badaniu – GREACE – obniżenie stężenia cholesterolu wynosiło 36 %. Dawki dobowe statyn wymagane, aby uzyskać średnie obniżenie poziomu cholesterolu w tym zakresie – 22 % - wynoszą odpowiednio: dla fluwastatyny – 40 mg, prawastatyny – 20 mg, lowastatyny – 20 mg, simwastatyny – 10 mg, atorwastatyny – 5 mg i rosuwastatyny – 2,5 mg.

**Zalety:** zmniejszone dawki statyn, zmniejszone koszty, prawdopodobnie obniżone ryzyko działań niepożądanych zależnych od dawki, dotyczy wszystkich pacjentów leczonych statynami.

**Wady:** konieczność wykonania badań poziomu cholesterolu

Niezależnie od sposobu doboru dawki leku dla konkretnego pacjenta, w celu obniżenia kosztów leczenia można stosować przepisywanie większej „mocy” produktu leczniczego (niższa cena za mg), a następnie dzielenie tabletki.

Co należy jeszcze wykonać?

Konieczne jest przeprowadzenie dużych, randomizowanych badań klinicznych, które porównywałyby stosowanie różnych statyn w profilaktyce wtórnej. Badania te powinny dotyczyć następujących wskaźników: ogólnej śmiertelności, ciężkich zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych, innych ciężkich zdarzeń niepożądanych i ogólnych kosztów zdrowotnych.

WNIOSKI:

- pacjenci z klinicznie objawiającą się chorobą zarostową naczyń i poziomem cholesterolu > 3,5 mM odnoszą korzyść ze stosowania statyny, w aspekcie ogólnej śmiertelności i chorób sercowo-naczyniowych
- konieczne jest przeprowadzenie dużych, randomizowanych badań klinicznych, które oceniałyby różny sposób doboru dawki leku w profilaktyce pierwotnej, zanim opracowane zostaną jednoznaczne zalecenia.

Na podstawie: Therapeutics Letter No 49 ([www.ti.ubc.ca](http://www.ti.ubc.ca))

### **Rola statyn w profilaktyce pierwotnej**

Dwa podstawowe pytania dotyczące terapii statynami są następujące:

- czy jest wpływ na zdrowie, jeśli statyny są przepisywane w profilaktyce pierwotnej?
- Czy należy dostosować dawkę statyny, aby osiągnąć poziomy lipidów w surowicy?

Trzy randomizowane, kontrolowane badania kliniczne mogą pomóc odpowiedzieć na pierwsze pytanie.

Ocena wpływu statyn stosowanych w profilaktyce pierwotnej na zdrowie wymaga rozważenia możliwych korzyści i możliwych zagrożeń. Korzyść jest szacowana jako zapobieganie przez statyny dwóm znanym ciężkim zdarzeniom kardiologicznym, takim jak całkowitej liczbie zawałów serca (kończących się zgonem i nie będących śmiertelnymi) oraz całkowitej liczbie udarów. Dane te dotyczą profilaktyki wtórnej. Równowaga pomiędzy korzyściami a zagrożeniami (ogólny wpływ na zdrowie) jest oceniana przez ogólną umieralność a ogólną liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenie niepożądane jest tu zdefiniowane jako jakiegokolwiek zdarzenie natury medycznej, które powoduje zgon, zagrożenie życia, powoduje konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie lub powoduje trwałe lub znaczne inwalidztwo.

### **Badanie PROSPER**

Prospektywne badanie kliniczne nad prawastatyną u osób starszych z czynnikami ryzyka oceniało wpływ leku w porównaniu do placebo w 2 grupach pacjentów w starszym wieku: 56% zażywało lek w profilaktyce pierwotnej (żadnych objawów choroby układu krążenia obecnie lub w przeszłości) i 44% w profilaktyce wtórnej (obecna choroba układu krążenia lub w wywiadzie). Prawastatyna nie zmniejszała częstości występowania ogólnej liczby zawałów serca i udarów u chorych, którym podawano lek w profilaktyce pierwotnej (RR 0,94 – 0,78-1,14), ale w grupie chorych leczonych w ramach profilaktyki wtórnej tak. Ryzyko względne

wynosiło 0,8. Redukcja ryzyka bezwzględnego o 4,3%, liczba chorych, którą należy leczyć, aby zapobiec 1 incydentowi - wynosiła 23 przez 3,2 roku. Miernikami wpływu na zdrowie populacji mieszanej były ogólna umieralność i ogólna liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ich wartości nie ulegały zmianie przy zastosowaniu prawastatyny w porównaniu do osób przyjmujących placebo, RR 0,98 (0,84-1,14) i 1,01 (0,96-1,06).

#### Badanie ALLHAT-LLT

Badanie ALLHAT-LLT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) zostało zaprojektowane, aby ocenić czy prawastatyna w porównaniu do zwykłej opieki medycznej zmniejsza umieralność ogólną u pacjentów w starszym wieku, z umiarkowaną hipercholesterolemią i nadciśnieniem, u których występuje przynajmniej 1 dodatkowy czynnik ryzyka choroby wieńcowej.

#### Badanie ASCOT-LLA

Badanie ASCOT-LLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) zostało przeprowadzone w celu oceny korzyści z zastosowania atorwastatyny w porównaniu do placebo u chorych na nadciśnienie tętnicze z poziomem cholesterolu średnim lub poniżej średniej oraz przynajmniej 3 innymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia. Dane dotychczas opublikowane dotyczą populacji ogólnej, w 82% profilaktyki pierwotnej. Badanie było początkowo zaplanowane na 5 lat, ale przerwano je po 3,3 roku z powodu znacznego obniżenia ryzyka incydentów sercowych w grupie aktywnie leczonej. Atorwastatyna powodowała obniżenie częstości zawałów serca (ryzyko względne 0,82 – [0,70-0,96]), przy redukcji ryzyka bezwzględnego o 1,2%, liczba osób, które należy leczyć aby zapobiec jednemu zdarzeniu niepożądanemu wyniosła 83. Wskaźnik ogólnej śmiertelności nie był znacząco obniżony (ryzyko względne 0,87 – [0,71-1,05]). W raporcie końcowym z badania klinicznego zamieszczono stwierdzenie, że nie było różnic w ogólnej liczbie ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą leczoną atorwastatyną a grupą otrzymującą placebo. Nie podano jednak dokładnych danych liczbowych.

**Tabela 1 (skrócona): Charakterystyka 5 głównych badań klinicznych dotyczących statyn w profilaktyce pierwotnej**

Badanie kliniczne	Nazwa leku	Dawka mg/dobę	Ogólna liczba uczestników Badania	Średnia wieku (w latach)	% pacjentów, którzy stosowali lek

					w profilaktyce pierwotnej
<i>PROSPER</i>	Prawastatyna	40	5804	75	56
ALLHAT-LLT	Prawastatyna	40	10355	66	86
ASCOT-LLA	Atorwastatyna	10	10305	63	82
AFCAPS	Lowastatyna	20-40	6605	58	100
WOSCOP	Prawastatyna	40	6595	55	92

### Ogólny wpływ na zdrowie przy stosowaniu statyn w profilaktyce pierwotnej

Aby odpowiedzieć na to pytanie poddaliśmy łącznej analizie dane z 5 badań klinicznych, poświęconych głównie profilaktyce pierwotnej (z 3 opisanych powyżej i 2 opublikowanych wcześniej – tabele 1 i 2). Te obliczenia wskazują, że 84% badanych otrzymywało statynę w profilaktyce pierwotnej, a 16% w profilaktyce wtórnej. Dane zbiorcze wskazują, że statyny obniżają wskaźniki chorób sercowo-naczyniowych – ogólną liczbę zawałów i udarów o 1,4 % w porównaniu do grupy kontrolnej. Taka wartość oznacza, że należałoby leczyć 71 pacjentów przez 3 do 5 lat, aby zapobiec 1 takiemu zdarzeniu. Te wyniki mogą być porównane ze zbiorczymi danymi z 4 badań z zastosowaniem statyn w profilaktyce wtórnej – redukcja ryzyka bezwzględnego o 4,8%, liczba osób, które należy leczyć aby zapobiec jednemu zdarzeniu wyniosła 21 przez 5 lat.

W dwóch badaniach klinicznych, w których raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane, obniżenie bezwzględnej liczby zawałów serca i udarów o 1,8% powinno oznaczać podobne obniżenie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (zawał serca i udar są z definicji ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi). Jednakże takich obserwacji nie poczyniono – ciężkie zdarzenia niepożądane występują z podobną częstością w obu grupach – 44,2% w grupie leczonej statyną i 43,9% w grupie placebo (tabela 2). Możliwe jest, że niezidentyfikowane ciężkie zdarzenia niepożądane obserwuje się częściej w grupie leczonej statyną a stopień zwiększonej częstości zdarzeń niepożądanych jest zbliżony do stopnia obniżenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w tych populacjach. Ta hipoteza wymaga potwierdzenia poprzez analizę ogólnej liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych już zakończonych, jak i tych planowanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane są dostępne dla autorów badań, sponsorów i organów kontroli leków. Inny wskaźnik wpływu na zdrowie – ogólna śmiertelność została zaprezentowana w każdym z omawianych 5 badań i nie ulega obniżeniu pod wpływem leczenia statyną.

<b>Tabela 2: Meta-analiza głównych wskaźników z 5 badań klinicznych ze statynami w profilaktyce pierwotnej</b>										
<b>Miernik</b>	<b>Grupa ze statyną</b>		<b>Grupa kontrolna</b>		<b>RR [95% CI]</b>		<b>ARR</b>		<b>NNT (3-5 lat)</b>	
	5 badań	2 badania *	5 badań	2 badania *	5 badań	2 badania *	5 badań	2 badania *	5 badań	2 badania *
Ogólna śmiertelność	6,6	6,1	6,9	6,2	0,95 [0,88-1,02]	0,99 [0,87-1,14]	1,4	1,8	71	56
Zawały serca i udary	7,3	8,0	8,7	9,8	0,84 [0,78-0,90]	0,82 [0,78-0,90]				
Ciężkie zdarzenia niepożądane		44,2		43,9		1,01 [0,97-1,05]				
* AFCAPS i PROSPER; RR – ryzyko względne, CI – przedział ufności, ARR, redukcja ryzyka bezwzględnego, NNT – liczba chorych, którą należy leczyć, aby zapobiec 1 zdarzeniu										

## **WNIOSKI**

- Jeżeli brać pod uwagę jedynie ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, należałoby podawać statynę 71 pacjentów w profilaktyce pierwotnej przez 3 do 5 lat aby zapobiec 1 zawałowi serca lub udarowi
- „Korzyść sercowo-naczyniowa” nie znajduje odzwierciedlenia we wskaźnikach ogólnego wpływu na zdrowie – ogólnej śmiertelności i ogólnej częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dlatego też nie wykazano, że stosowanie statyn w profilaktyce pierwotnej ma korzystny wpływ na zdrowie w badaniach klinicznych poświęconych takiemu zastosowaniu.

Opracowano na podstawie: WHO Drug Information, 2003, Vol. 17, No 3  
(z danych opublikowanych w Therapeutics Letter, No 48, <http://www.ti.ubc.ca>)

Komentarz MANAGERMENTS of NONCOMMUNICABLE DISEASES (NMC), WHO  
(*WHO Drug Information, 2003, Vol. 17, No 3*)

Badanie ASCOT-LLA było zakończone po tym jak analiza pośrednia wykazała, że stosowanie statyny korzystnie wpływa stan pacjentów. Jednakże, dodatkowe korzyści poza obniżeniem ciśnienia tętniczego ze stosowania statyny nie są imponujące w wartościach bezwzględnych. Populacja badana składała się z mężczyzn, rasy białej, średnia wieku wynosiła 63 lata, czynniki ryzyka były ocenione średnio na 3,7 poza nadciśnieniem. Innymi słowy, byli to pacjenci obciążeni większym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Dalsze leczenie statyną obniżyło poziom cholesterolu o 1,3 mmol a ciśnienie krwi było dobrze kontrolowane. Obydwa czynniki miały wpływ na wynik terapii.

Z drugiej strony, pacjenci biorący udział w badaniu ALLHAT LLT również mieli nadciśnienie i przynajmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Różnica całkowitego stężenia cholesterolu pomiędzy grupami w badaniu wynosiła jedynie 0,5 mmol/L i w badaniu nie wykazano jakichkolwiek korzyści biorąc pod uwagę ogólną śmiertelność (miernik pierwszorzędowy) lub zawał serca nie kończący się zgonem lub chorobą wieńcową (miernik drugorzędowy).

Powyższe dane, jak również wyniki z poprzednich badań potwierdzają to co już wielokrotnie wykazano:

1. Bezpieczeństwo stosowania statyn stwierdzono u osób z niskim ryzykiem choroby wieńcowej. Jednakże konieczne jest wykazanie bezpieczeństwa tej grupy leków w odniesieniu do ogólnej śmiertelności u osób leczonych.
2. Sposób postępowania w profilaktyce pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych powinien zależeć od pełnej oceny ryzyka tych chorób, a nie jedynie od wartości liczbowych poszczególnych czynników ryzyka.

*W Polsce zarejestrowane są następujące statyny:*

- *atorwastatyna – preparaty Sortis, tabl. powł. 10, 20 i 40 mg oraz Atoris, tabl. 10 i 20 mg*
- *fluwastatyna - preparat Lescol, kapsułki 20 i 40 mg; Lescol XL, tabl. o przedłużonym uwalnianiu 80 mg*
- *lowastatyna - preparaty Mevacor, tabl. 20 mg; Anlostin, tabl. 20 mg; Liprox, tabl. 20 mg, Lovastatinum, tabl. 20 mg; Lovasterol, tabl. 10, 20 i 40 mg; Lovastin, tabl. 20 mg oraz Lowastatyna, tabl. 10 i 20 mg.*
- *prawastatyna – preparaty Lipostat, tabl. 10, 20 i 40 mg oraz Pravachol, tabl. 20 mg*
- *simwastatyna – Zocor, tabl. powł. 10, 20, 40 i 80 mg; Cardin, tabl. powł. 5, 10, 20 i 40 mg, Lipart, tabl. powł. 5, 10, 20 i 40 mg; Simgal, tabl. powł. 10, 20 i 40 mg, Simredin, tabl. powł. 10, 20 i 40 mg, Simvacard, tabl. powł. 10, 20 i 40 mg; Simvachol, tabl. powł. 10, 20 i 40 mg; Simvasterol, tabl. powł. 5, 10, 20 i 40 mg; Simvor, tabl. powł. 10, 20 i 40 mg, Vasilip, tabl. powł. 10, 20 i 40 mg oraz Simvacor tabl. powł. 10 i 20 mg.*

### **Jak w znaczący sposób obniżyć częstość chorób sercowo-naczyniowych ?**

Zawały serca, udary i inne choroby, którym można zapobiegać, pochłaniają życie lub zdrowie wielu osób. W dostatnich krajach zachodnich styl życia i dieta zwiększa ryzyko tych chorób i w skojarzeniu powoduje, że choroby sercowo-naczyniowe są bardzo powszechne. Można tych schorzeń uniknąć lub je chociażby opóźnić, ale konieczne zmiany nawyków żywieniowych i stylu życia nie mogą być przeprowadzone w krótkim czasie. Randomizowane badania kliniczne wykazały, że leki, które obniżają poziom 3 „czynników ryzyka” – podwyższonego poziomu cholesterolu we frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL), podwyższonego ciśnienia tętniczego i nieprawidłowej funkcji płytek krwi (za pomocą aspiryny) – obniżają częstość choroby niedokrwiennej serca i udarów. Dowody na to, że obniżenie poziomu homocysteiny w osoczu krwi (za pomocą kwasu foliowego) również zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych pochodzą z obserwacji, ale są nieodparte.

Mając to na uwadze, przeprowadzono ostatnio w Wielkiej Brytanii meta-analizy, aby określić, czy uzasadnione jest łączne podawanie leków i witamin w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym przy jednoczesnym niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Ta strategia miałaby równocześnie obniżać 4 „czynniki ryzyka” – cholesterol

we frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL), ciśnienie tętnicze, stężenie homocysteiny w osoczu i funkcję płytek krwi. Zaproponowano następujące połączenia:

- jedną ze statyn, np. atorwastatynę lub simwastatynę
- trzy leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi – np. diuretyk tiazydowy, beta adrenolityk i inhibitor konwertazy angiotensyny
- kwas foliowy
- kwas acetylosalicylowy.

Szacuje się, że taka wieloskładnikowa pigułka obniżałaby ryzyko choroby niedokrwiennej serca o około 88%, a udarów o 80%. Jedna trzecia osób zażywających taki lek w wieku powyżej 55 lat odniosłaby korzyść – zyskując 11 lat życia bez incydentów choroby niedokrwiennej serca lub udaru. Sumując działania niepożądane poszczególnych składników, jakie obserwowano w randomizowanych badaniach klinicznych, skojarzona pigułka mogłaby powodować objawy niepożądane u około 8-15% leczonych, w zależności od składu. Autorzy stwierdzają, że taki sposób postępowania w dużym stopniu zapobiegałby atakom serca i udarom jeśli stosowałyby ją osoby w wieku powyżej 55 lat lub osoby z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ryzyko stosowania takiego skojarzonego leku byłoby do zaakceptowania, a szerokie stosowanie w świecie zachodnim miałoby większy wpływ na zapobieganie tym chorobom niż jakiegokolwiek inne podejście „pojedyncze”.

Duży efekt zapobiegawczy wymagałby podawania leku każdemu pacjentowi ze zwiększonym ryzykiem choroby, niezależnie od stopnia zwiększonego ryzyka; lub też obniżenie kilku odwracalnych czynników łącznie; albo obniżenie tych czynników ryzyka tak dużo jak to możliwe.

Tabletka będąca mieszaniną kilku substancji czynnych mogłaby zawierać substancje odtwórcze, które nie są objęte ochroną patentową i w związku z tym nie kosztowałyby wiele. Leki złożone charakteryzują się wyższym odsetkiem możliwych działań niepożądanych, ale nawet jeśli ponad 10% populacji źle tolerowałoby lek, nadal korzyść z punktu widzenia zdrowia populacji byłaby większa. Tym pacjentom, którzy doświadczyliby działań niepożądanych powinno się przepisać inny lek, aby uniknąć powikłań leczenia. Konieczne są kontrolowane badania kliniczne z użyciem różnych połączeń w celu wyboru najlepszej opcji, która byłaby do zaakceptowania.

Sposób postępowania opisany powyżej jest bardzo radykalny. Autorzy argumentują, że lek, który zapobiegałby wszystkim nowotworom i byłby bezpieczny z pewnością byłby szeroko

stosowany. Lek, który mógłby zapobiegać w około 80% chorobom sercowo-naczyniowym jest jeszcze ważniejszy, ponieważ zgony z powody tych chorób są częstsze niż z powodu nowotworów. Podkreślają także, że wśród społeczeństwa zachodniego czynników ryzyka jest wiele i dotyczą prawie każdego. Choroby, które powodują są powszechne i często kończą się zgonem a jest dużo więcej do zyskania i jednocześnie mało do stracenia przy szerokim stosowaniu takiego leku złożonego. Żadna inna metoda zapobiegawcza nie miałaby takiego wpływu na zdrowie społeczeństwa w zachodnim świecie.

Opracowano na podstawie – WHO Drug Information, No. 17, No 3, 2003

Powyższe opracowanie wraz z innymi artykułami na temat monitorowania niepożądanych działań produktów leczniczych zostanie zamieszczone w najnowszym numerze czasopisma „Terapia i Leki”