

DOROTA KSIĄDZYNA, ANNA MERWID-LĄD, AGNIESZKA MATUSZEWSKA, BARTOSZ GROTHUS, ADAM SZELĄG

Objawy odstawienia wybranych leków. Część I

Withdrawal symptoms of selected drugs. Part I

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

KEYWORDS

competitive antagonist, withdrawal syndrome, rebound effect

SUMMARY

Chronic diseases often require long-lasting pharmacotherapy. Administration of some medicines on a daily routine may cause troublesome adverse effects thus discouraging the patient from further treatment. An abrupt withdrawal of formerly continuous pharmacotherapy not preceded by the professional medical consultation may endanger the patient either due to the relapse of the disease or the onset of withdrawal symptoms that, despite some opinions, are not limited only to potentially addictive medications. These symptoms may be mistaken for a clinical manifestation of a yet another medical condition of the ill leading to a vicious cycle of repeated diagnostics – additional pharmacotherapy – discontinuation of treatment due to drug intolerance – novel symptoms – repeated diagnostics etc., especially in the elderly. Unfortunately, even some medical doctors tend to forget that administration of specific drugs should not be stopped suddenly because certain withdrawal symptoms are more harmful than mild drug-induced adverse reactions. On the other hand, this is the clinician's individual decision whether to stop or to continue the treatment in the presence of drug intolerance reported by the patient as many "practical" guidelines either do not give any recommendations or the statements are too general to be helpful in every-day practice. Therefore, the authors review the data on the causative factors and clinical implications of a sudden drug withdrawal, including mainly *stricte* non-addictive medicines in use for diseases of high incidence in general population.

WSTĘP

Medycyna końca XX i początku XXI wieku zajmuje się coraz częściej leczeniem chorób przewlekłych. Wiąże się to z lepszym poznaniem patomechanizmów wielu schorzeń i ogromnym postępem w farmakoterapii. Niektóre choroby, dawniej śmiertelne, stają się dzisiaj przewlekłymi, poddającymi się farmakoterapii. Wraz z wydłużeniem leczenia zwiększa się ryzyko ujawniania działań niepożądanych leków, co może skłaniać pacjentów do samodzielnego ich odstawienia. Działania niepożądane występują częściej u osób starszych, co jest związane z dużą liczbą przyjmowanych preparatów oraz ryzykiem istotnych interakcji związanych ze zmianami właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków (1).

Pacjenci, ale także niektórzy lekarze, czasami nie zdają sobie sprawy, że nie wszystkie leki mogą być odstawione nagle i że takie działanie może prowadzić do szeregu groźnych powikłań, na ogół nierozpoznawanych jako skutek takiego postępowania.

Przyczyną nagłego odstawienia leku mogą być: objawy niepożądane, subiektywny brak poprawy, czyli efektu terapeutycznego, przekonanie o braku celowości dalszego leczenia z powodu normalizacji parametrów laboratoryjnych i/lub poprawy klinicznej. Zarówno lekarz, jak i farmaceuta powinni rzetelnie poinformować pacjenta o możliwych działaniach niepożądanych, aby chory mógł odpowiednio wcześniej zwrócić uwagę na występujące objawy, szczególnie te, które są najgroźniejsze dla zdrowia lub życia. Niekiedy powikłania związane z nagłym odstawieniem leku mogą być bardziej niebezpieczne dla pacjenta niż niektóre działania niepożądane obserwowane w trakcie leczenia. O ile rozpoczęcie kuracji coraz częściej opiera się na oficjalnych wytycznych towarzystw naukowych i jest w dużej mierze poparte wynikami randomizowanych badań klinicznych, o tyle decyzja lekarza o zaprzestaniu leczenia farmakologicznego wynika z jego doświadczenia i oceny stanu klinicznego pacjenta, a takie informacje są rzadziej ujęte w wytycznych (2).

Możliwość wystąpienia zespołów odstawiennych nie ogranicza się jedynie do leków o udowodnionym działaniu uzależniającym (3).

Rozważając mechanizmy, które doprowadzają do powikłań związanych z odstawieniem leków, można podzielić je na dwie podstawowe grupy:

- nagłe przerwanie leczenia doprowadza do nawrotu choroby podstawowej – szczególną formą takiego mechanizmu jest tzw. efekt z odbicia (ang. *rebound effect*) (2),
- nagłe odstawienie leku prowadzi do wystąpienia objawów zespołu abstynencyjnego.

Niektórzy pojęcie „efekt z odbicia” utożsamiają z nawrotem objawów chorobowych po zaprzestaniu podawania leku. Trzeba jednak pamiętać, że w wielu przypadkach nawrót objawów to wynik zaprzestania terapii, jeśli była ona objawowa. Chodzi po prostu o to, że jeżeli na przykład zwalczamy ból, a nie jego przyczynę, to zawsze ból powróci po zaprzestaniu podawania leków przeciwbólowych. Inni uważają, że „efekt z odbicia” oznacza większe nasilenie objawów choroby po odstawieniu leku w porównaniu do ich nasilenia przed włączeniem leku (4, 5).

Jedną z hipotez objawów odstawiennych jest występowanie adaptacji biologicznej, która pojawia się w trakcie terapii i utrzymuje się znacznie dłużej niż terapeutyczne stężenie leku w organizmie. Teoretycznie na podstawie wielkości okresu półtrwania można przewidzieć moment wystąpienia objawów odstawiennych (3).

Bardzo wiele leków działa poprzez interakcje z receptorami, w szczególności receptorami błonowymi. Niektóre stany chorobowe mogą zmieniać zarówno ilość, jak i działanie receptorów błonowych, doprowadzając do zmian w funkcjonowaniu komórek i narządów oraz ich odmiennej od zakładanej reakcji na podawane leki.

Klasycznym przykładem stanów chorobowych prowadzących do zmiany ilości i wrażliwości receptorów są uszkodzenia nerwów. Zmniejszenie ilości neuroprzekaźnika powoduje nadwrażliwość tkanki efektorowej na dany przekaźnik (nadwrażliwość odnerwienna). Zmiany gęstości/wrażliwości/liczby receptorów obserwuje się po podaniu leków działających agonistycznie lub antagonistycznie względem danego receptora. Długotrwałe podawanie agonisty (substancji łączącej się i pobudzającej dany receptor) powoduje zmniejszenie ilości i/lub wrażliwości receptorów, niekiedy może doprowadzić do powstania tzw. receptorów ślepych, czyli niezwiązanych z systemem wtórnych przekaźników. Są to mechanizmy obronne chroniące komórki przed nadmierną stymulacją przez agonistę. Przykładem może być zmniejszenie liczby receptorów beta w tkance mięśnia sercowego w niewydolności serca, w której dochodzi do nadmiernego wydzielania amin katecholowych, których działanie powinno zwiększyć kurczliwość uszkodzonego mięśnia sercowego. Jest to tzw. regulacja w dół (ang. *receptor down-regulation*).

Przewlekłe podawanie antagonisty receptora (substancji wiążącej się z receptorem, ale nie pobudzającej go) może powodować tzw. regulację w górę (ang. *receptor up-regulation*),

w której występuje zwiększenie liczby i/lub wrażliwości receptorów. W praktyce klinicznej to zjawisko jest ważniejsze i groźniejsze, gdyż w przypadku nagłego zaprzestania leczenia antagonistą receptorów można doprowadzić do ciężkich powikłań w postaci „efektu z odbicia”. W tym przypadku większa liczba receptorów zareaguje silniej na agonistę.

Podczas nagłego odstawienia leków, oprócz zmian receptorowych mogą wystąpić zmiany aktywności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm leków. Endogenne i egzogenne hormony, poprzez zmianę stanu hormonalnego organizmu, mogą mieć również wpływ na liczbę/ekspresję receptorów. Podawanie estrogenów powoduje np. zwiększenie ekspresji receptorów dla oksytocyny czy progesteronu, ale zmniejsza ekspresję receptorów estrogenowych. Podobny wpływ na liczbę receptorów estrogenowych ma podawanie progesteronu. Innym przykładem jest zwiększenie liczby receptorów beta-adrenergicznych w mięśniu sercowym przez hormony tarczycy (6).

LEKI BETA-ADRENOLITYCZNE

Leki beta-adrenolityczne są stosowane w wielu chorobach kardiologicznych i niekardiologicznych. Wykorzystywane są m.in. w chorobie niedokrwiennej serca, niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym, migotaniu przedsionków, pomocniczo w nadczynności tarczycy, jaskrze, migrenie, drżeniu mięśniowym, a nawet w nadciśnieniu wrotnym.

Dość dobrze poznany jest wpływ niektórych beta-adrenolityków w niewydolności mięśnia sercowego. Uszkodzenie mięśnia sercowego zmniejsza jego kurczliwość i powoduje jego niewydolność. Konsekwencją tego są zmniejszenie przepływu w tkankach obwodowych i kompensacyjna aktywacja układu współczulnego. Krótkoterminowe przyspieszenie akcji serca i zwiększenie objętości wyrzutowej może łagodzić objawy, ale doprowadza również do desensytyzacji receptorów beta-adrenergicznych, co zwrótnie może upośledzać kurczliwość mięśnia sercowego. Kompensacyjna aktywacja układu współczulnego doprowadza do uszkodzenia kardiomiocytów, ich apoptozy i włóknienia śródmiąższowego. Jest to przyczyną patologicznej przebudowy mięśnia serca, czyli tzw. remodelingu. Przebudowa mięśnia sercowego zwiększa wprawdzie krótkoterminowo objętość wyrzutową serca, jednak w dłuższej perspektywie przyczynia się do zwiększonego uszkodzenia i nasilenia niewydolności mięśnia sercowego, niepełnosprawności i zwiększonej śmiertelności. Aktywacja układu współczulnego i przebudowa mięśnia sercowego zwiększają ryzyko powstawania zaburzeń rytmu serca, które mogą być przyczyną nagłej śmierci (7). Zastosowanie beta-adrenolityków u pacjentów z niewydolnością serca przerywa te niekorzystne mechanizmy kompensacyjne, zmniejszając desensytyzację receptorów beta-adrenergicznych i zwiększając ich liczbę, zmniejszając uszkodzenie kardiomiocytów i włóknienie mięśnia serca oraz ryzyko powstawania zaburzeń rytmu poprzez działanie antyarytmiczne (8).

Biorąc pod uwagę opisane wcześniej zmiany receptorowe indukowane przewlekłym leczeniem antagonistami receptorów beta-adrenergicznych, należy zwrócić uwagę,

że leki te nie powinny być, poza szczególnymi sytuacjami, odstawiane nagle. Konsultacja ze specjalistą jest wskazana przed zakończeniem leczenia beta-adrenolitykami (8, 9). Istnieje ryzyko „efektu z odbicia”, co w przypadku leczenia beta-adrenolitykami może doprowadzić do pojawienia się lub nasilenia zaburzeń rytmu serca, zwiększenia obszarów niedokrwienia mięśnia sercowego, a nawet zawału mięśnia sercowego (2, 8, 9). Analiza pięciu badań obserwacyjnych i jednego randomizowanego badania klinicznego wykazała w dwóch badaniach, że odstawienie beta-adrenolityków u pacjentów z ostrą zdekompensowaną niewydolnością serca znacząco zwiększało ryzyko śmiertelności wewnątrzszpitalnej (7).

Wytyczne dotyczące stosowania beta-adrenolityków w ostrej dekomensacji niewydolności serca różnią się w zależności od towarzystwa naukowego. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association sugerują rozważenie czasowego przerwania leczenia beta-adrenolitykami w ostrej niewydolności serca jedynie u pacjentów hospitalizowanych, po niedawnym wprowadzeniu lub zwiększeniu dawki beta-adrenolityków lub ze znaczącymi objawami przeciążenia objętościowego lub małym rzutem serca (8). Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego nawet w przypadku zaostrzenia niewydolności serca sugerują modyfikację dawki diuretyków, leków rozszerzających naczynia krwionośne i ewentualnie najpierw zmniejszenie dawki beta-adrenolityku o połowę, a dopiero w przypadku braku poprawy ich odstawienie, najlepiej po konsultacji ze specjalistą (9).

KLONIDYNA

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku klonidyna jest wymieniana wśród innych leków pomocnych w terapii nadciśnienia tętniczego. Można rozważyć jej podawanie jako leku działającego ośrodkowo w dalszych etapach leczenia opornego nadciśnienia tętniczego. Może być podawana doraźnie doustnie w tzw. stanach pilnych (znacznie podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi bez stanu zagrożenia życia, niewymagające w większości przypadków hospitalizacji) oraz bywa stosowana w terapii nadciśnienia tętniczego u dzieci. Niekiedy wykorzystywana jest do testu hamowania wydzielania noradrenaliny w diagnostyce guzów wydzielających katecholaminy (10).

Klonidyna pobudza presynaptyczne receptory alfa-2-adrenergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym w jądrze pasma samotnego, zmniejszając wydzielanie noradrenaliny i tym samym aktywność układu współczulnego. Dodatkowo poprzez działanie agonistyczne na presynaptyczne receptory alfa-2-adrenergiczne znajdujące się na zakończeniach nerwów noradrenergicznych zmniejsza wydzielanie noradrenaliny (11). W efekcie może prowadzić do zwiększenia liczby receptorów adrenergicznych w narządach efektorowych, np. w sercu i naczyniach krwionośnych. Po nagłym zaprzestaniu jej stosowania obserwuje się podobny „efekt z odbicia” jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych, z objawami wzrostu ciśnienia tętniczego, szczególnie u pacjentów otrzymujących uprzednio

duże dawki (10). Nagłemu odstawieniu klonidyny mogą towarzyszyć objawy zespołu odstawienia w postaci: nerwowości, niepokoju, bólu głowy, drzeń mięśniowych, uczucia kołatania serca, jak również różne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Klonidyna powinna być odstawiana stopniowo, w porozumieniu z lekarzem, a w przypadku nasilonych objawów odstawiennych wskazane jest rozważenie ponownego leczenia klonidyną lub zablokowania układu współczulnego przez podanie zarówno antagonisty receptorów alfa-, jak i beta-adrenergicznych (10, 11).

STATYNY

Pierwsze sygnały, że odstawienie statyn może wpływać na częstość incydentów naczyniowych, pochodzą z końca lat 90. ubiegłego wieku. Pacjenci po zmianie leczenia z simwastatyny na fluwastatynę, o mniejszej sile działania, trzykrotnie częściej doświadczali incydentów zakrzepowych (12). Z badań eksperymentalnych wynika, że zaprzestanie leczenia statynami prowadzi m.in. do zmniejszenia ilości tlenu azotu spowodowanego zahamowaniem aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS). Istotnymi elementami mogą być również: generowanie wolnych rodników, uwolnienie białka chemotaktycznego oraz angiotensyny II. Angiotensyna II poprzez stymulację receptora typu I (AT1) uczestniczy bezpośrednio i pośrednio (poprzez uwalnianie noradrenaliny z zakończeń współczulnych) w skurczu naczyń krwionośnych, regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej oraz wzroście, różnicowaniu i apoptozie komórek (13, 14). Podawanie statyn prowadzi do zmniejszenia ekspresji receptorów AT1 niezależnej od obniżenia stężenia cholesterolu. Po nagłym zaprzestaniu leczenia statynami dochodzi do zjawiska *up-regulation* receptorów AT1, najprawdopodobniej związanego ze zwiększonym stężeniem nieprenylowanego RhoA (13).

Istnieją pewne przesłanki z badań doświadczalnych sugerujące, że nagłe odstawienie przewlekle stosowanych statyn może prowadzić zarówno do zwiększenia stężenia cholesterolu i markerów jego biosyntezy (15), jak i nasilenia zapalenia (2, 16). Zaobserwowano m.in. zwiększenie aktywności płytek oraz zmniejszenie stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) (17).

Hamowanie przez statyny syntezy pirofosforanu farnesyli oraz pirofosforanu geranylo-geranyli prowadzi do wyciszenia wewnątrzkomórkowego szlaku cząsteczek sygnalizacyjnych Ras, Rho i Rac (15, 16). Są one związane z przekazywaniem sygnału w procesach zapalnych i krzepnięcia. Zaobserwowano, że nagłe odstawienie statyn uaktywnia kinazę Rho/Rac, co działa prozapalnie, upośledza funkcję śródbłonka oraz nadmiernie aktywuje płytki, do czego przyczynia się także zwiększona ekspresja płytkowej P-selektyny (15). Dodatkowo zwiększa się stężenie prozapalnej interleukiny 6 i białka C-reaktywnego (CRP) (13, 16). Dysfunkcja śródbłonka jest również potwierdzona badaniami rozszerzalności tętnicy ramiennej (ang. *flow-mediated dilation* – FMD). Podawanie statyny zwiększa FMD, a po zaprzestaniu jej przyjmowania wskaźnik rozszerzalności tętnicy ramiennej ulega obniżeniu nawet do wartości obserwowanych przed leczeniem, co było

szczególnie widoczne u pacjentów z niskimi wyjściowymi wartościami FMD (13, 18). Wykazano również po odstawieniu statyn zwiększenie ekspresji VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule 1*) odpowiedzialnej za migrację leukocytów przez śródbłonek. Podawanie niektórych statyn, m.in. atorwastatyny i prawastatyny, pobudza receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów typu gamma (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor – PPAR*) (13).

W chwili obecnej nie można jednoznacznie wykluczyć zwiększonego ryzyka powtórnych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów wysokiego ryzyka kardiologicznego (17). Działanie to widoczne jest już podczas pierwszego tygodnia po odstawieniu statyn i nie zależy od stężenia cholesterolu (17). Na konsekwencje nagłego odstawienia statyn szczególnie narażone są osoby z ostrymi zespołami wieńcowymi, udarem niedokrwiennym mózgu i przygotowywane do zabiegów chirurgicznych (16). Na podstawie dostępnych analiz badań klinicznych wydaje się, że u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową krótkoterminowe (do 6 tygodni) odstawienie statyn nie zwiększa ryzyka ostrych zespołów wieńcowych, jednakże analizy te w większości wykluczały pacjentów z istotnymi schorzeniami współistniejącymi (14). Bazując na przesłankach teoretycznych dotyczących zmian wynikających z badań eksperymentalnych, nie jest etyczne przeprowadzanie prospektywnych badań klinicznych dotyczących odstawienia statyn, w związku z tym większość dostępnych wniosków wyciąganych jest na podstawie badań retrospektywnych (14).

LEKI PRZECIWPŁYTKOWE I PRZECIWKRZEPLIWE

Kwas acetylosalicylowy (ang. *acetylsalicylic acid – ASA*) wiąże się w sposób nieodwracalny z cyklooksygenazą 1 (COX-1) w płytkach krwi, które, nie mając jądra, nie mogą syntetyzować nowego enzymu już do końca swego życia. Tylko nowa płytka wyprodukowana przez szpik jest w stanie syntetyzować enzym, który pełni tę funkcję do czasu zadziałania ASA. Po podaniu ASA w jednorazowej dawce (75-300 mg) powrót pełnej aktywności COX-1 we wszystkich płytkach trwa około 10 dni, jednak w praktyce na ogół obserwuje się znacznie szybszą normalizację funkcji płytek mierzoną aktywnością COX-1 po zaprzestaniu podawania ASA. Oznacza to, że po 100% zahamowaniu aktywności aktywności COX-1 zwiększa się codziennie o 10%, a po 2 dniach ma aktywność wynoszącą ok. 20%. Jeżeli aktywność COX-1 jest większa niż 20%, płytki odzyskują sprawność do agregacji, czyli nie mamy działania przeciwpłytkowego. Podawanie leku jest nieskuteczne. Poza znaną rolę płytek w procesie krzepnięcia warto zwrócić uwagę, że płytki mogą zapoczątkowywać powstawanie blaszek miażdżycowo-zakrzepowych. Rola płytek w powstawaniu miażdżycy jest stosunkowo dobrze udokumentowana i związana z aktywacją leukocytów (19). W związku z tym są one bardzo ważne zarówno dla hemostazy, jak i zapalenia. Opisuje się już nawet „efekt z odbicia” (ang. *platelet rebound phenomenon*), który związany jest z nadprodukcją tromboksanu i upośledzeniem fibrylizacji. Warto przypomnieć, że korzystne przeciwpłytkowe

działanie ASA występuje w podanych dawkach, bo wówczas hamowana jest synteza tromboksanu A₂. Podanie ASA w większych dawkach hamuje powstawanie prostacykliny działającej rozszerzająco na naczynia.

„Efekt z odbicia” jest bardziej nasilony w przypadku stosowania małych dawek ASA, bo zwiększa się produkcja tromboksanu i zmniejsza prostacykliny. Odstawienie ASA może w wielu przypadkach zwiększyć ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu ze stosunkowo niskim ryzykiem krwawienia w przypadku kontynuacji leczenia ASA (19).

Wielu pacjentów po przebytych ostrych incydentach wieńcowych otrzymuje podwójną terapię przeciwpłytkową (ASA i inhibitor P2Y₁₂), co zmniejsza ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, szczególnie w okresie okołoperacyjnym oraz w przypadku przedłużania terapii podwójnej poza rekomendowany wytycznymi okres leczenia (4, 20). Inhibitory receptora P2Y₁₂ hamują aktywację płytek zależną od ADP, ale pojawiają się również badania sugerujące, że klopidogrel może zaburzać aktywację płytek związaną ze szlakiem kwasu arachidonowego, wykazując działanie synergistyczne z ASA. ADP poprzez wpływ na fosforylację białek prowadzi do zwiększenia stężenia wapnia w cytozolu, hamuje powstawanie cAMP i zwiększa stężenie tromboksanu A₂ w płytkach krwi (21). Wykazano działanie przeciwważalne klopidogrelu wyrażające się zmniejszeniem ekspresji ligandu CD40 i P-selektyny CD62, które są obecne na błonach komórkowych aktywowanych płytek (5). Po zaprzestaniu leczenia klopidogrelem obserwujemy nadmierną aktywację płytek (zależną od aktywności COX i czynnika von Willebranda) oraz wzrost markerów zapalenia, a także u wielu pacjentów zmniejszoną odpowiedź na ASA (5). Niektórzy autorzy wykazali, że w przypadku zaprzestania leczenia klopidogrelem „efekt z odbicia” jest szczególnie widoczny w ciągu pierwszych 90 dni i wiąże się ze zwiększeniem aktywności prozapalnej, prozakrzepowej i utratą działania synergistycznego z ASA (5, 21). Jednakże analiza nowszych badań sugeruje, że u pacjentów stabilnych nie wykazano ryzyka nadreaktywności płytek po zaprzestaniu leczenia klopidogrelem. W praktyce klinicznej dostępne są nowsze, silniej działające inhibitory receptora P2Y₁₂: tikagrelor (odwracalny) i prasugrel (nieodwracalny), które są preferowane w stosunku do klopidogrelu, również ze względu na szybszy początek działania (4, 22). Ze względu na nieodwracalne działanie prasugrelu powrót aktywności płytek po jego odstawieniu następuje później niż po odstawieniu tikagreloru. Zastosowanie inhibitorów odwracalnych wiąże się z szybszym powrotem hemostazy, co jest istotne w przypadku np. pilnych zabiegów operacyjnych lub wystąpienia nagłego krwawienia. Jak do tej pory nie ma jednoznacznych dowodów, że zaprzestanie terapii tikagrelor lub prasugrelem zgodnie z wytycznymi powoduje „efekt z odbicia” (4, 23). Natomiast problem zwiększonego ryzyka incydentów naczyniowo-wieńcowych dotyczy przede wszystkim pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli terapię inhibitorami receptora P2Y₁₂ (4).

Wytyczne sugerują odstawienie klopidogrelu lub tikagreloru 5 dni przed planowanym zabiegiem (22, 24), chociaż

oba leki różnią się między sobą farmakokinetyką i farmakodynamiką. Badanie Hanssona sugeruje, że tikagrelor mógłby być odstawiany na 72 godziny przed planowanym zabiegiem operacyjnym (20).

Badania eksperymentalne i kliniczne wskazują również, że po zaprzestaniu leczenia heparyną dochodzi do zaostrzenia choroby podstawowej i do większej aktywacji układu krzepnięcia niż przed wprowadzeniem leczenia heparyną (3).

GLIKOKORTYKOSTEROIDY

Glikokortykosteroidy (GKS) mają ogromne znaczenie w farmakoterapii wielu chorób, szczególnie o podłożu zapalnym, alergicznym i immunologicznym, jednakże ich stosowanie, szczególnie przewlekłe, obarczone jest ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Podawanie niesubstytucyjne glikokortykosteroidów związane jest z zahamowaniem osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal* – HPA). Egzogenne GKS hamują, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, wydzielanie kortykoliberyny (ang. *corticotropin-releasing hormone* – CRH) i kortykotropiny (ang. *adrenocorticotrophic hormone* – ACTH). ACTH jest hormonem nie tylko odpowiadającym za wydzielanie kortyzolu, ale także działa troficznie na nadnercza. Zahamowanie wydzielania ACTH prowadzi do hipoplazji lub nawet zaniku kory nadnerczy, co w przypadku nagłego odstawienia GKS może wywołać ostrą niewydolność kory nadnerczy (25). Nagłe odstawienie GKS może spowodować również wystąpienie: zaostrzenia objawów choroby podstawowej i/lub tzw. niespecyficzne objawy odstawienne, np.: anoreksję, utratę masy ciała, osłabienie, nudności, wymioty, bóle brzucha, bóle mięśniowo-stawowe, gorączkę, obniżenie ciśnienia tętniczego (26). W mechanizmie powstawania tych objawów postuluje się zmniejszenie ośrodkowego przekazywania noradrenergicznego i dopaminergicznego, zwiększenie stężenia cytokin i prostaglandyn, zwiększenie stężenia wazopresyny (26). Zespół odstawienny, który może się rozwinąć w przypadku skutecznego leczenia endogennego nadmiaru glikokortykosteroidów, jest niedocenianym problemem w praktyce klinicznej.

Podawanie ogólnoustrojowe GKS w pojedynczej dawce porannej lub niekiedy co drugi dzień może zmniejszyć ryzyko zaniku kory nadnerczy, jednak nie eliminuje go całkowicie. Warto zwrócić uwagę, że takie działanie niepożądane może wystąpić przy podawaniu niektórych GKS wzięwnie lub

doodbytniczo (szczególnie prednizolonu, betametazonu czy hydrokortyzonu), dlatego w schorzeniach gastroenterologicznych w określonych wskazaniach preferowany jest budezonid.

Uważa się, że długoterminowe stosowanie GKS w dużych dawkach jest związane z większym ryzykiem zahamowania osi HPA, ale powrót jej funkcji wykazuje duże różnice międzyosobnicze. Zmiany reaktywności osi HPA u poszczególnych pacjentów mogą być związane z polimorfizmem pojedynczych nukleotydów (ang. *single nucleotide polymorphisms* – SNPs) występującym m.in. w receptorach dla mineralo- czy glukokortykosteroidów (25). U większości pacjentów po odstawieniu przewlekłe stosowanych egzogennych GKS następuje normalizacja funkcji osi HPA w ciągu kilku tygodni. Jednakże u niektórych osób zwiększenie stężenia ACTH obserwuje się później (w ciągu 2-5 miesięcy), a pełna normalizacja stężenia kortyzolu następuje nawet po 6-24 miesiącach, co jest związane z wolniejszym odbudowywaniem się tkanki kory nadnerczy (25, 27, 28). Uważa się, że krótkoterminowe leczenie GKS nie powoduje z reguły supresji osi HPA i stopniowe zmniejszanie dawki GKS nie jest w tym przypadku konieczne, o ile nie powoduje ono nagłego zaostrzenia objawów chorobowych (27, 28). Jednakże wyniki niektórych badań wskazują, że u niektórych osób nawet kilkudniowe leczenie GKS prowadzi do zmian histologicznych kory nadnerczy (zmniejszona masa i upośledzenie ich funkcji) i może prowadzić do indukowanego GKS nadnerczowego zespołu odstawienno (25, 29).

W celu zmniejszenia ryzyka ostrej niewydolności kory nadnerczy (która jest stanem zagrożenia życia) związanej z nagłym odstawieniem GKS, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek tych leków. Istnieje wiele proponowanych schematów odstawiania GKS zależnych od właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, m.in. rodzaju, dawki, siły, czasu działania, stopnia wiązania z białkami czy metabolizmu GKS (25). Pacjentom leczonym lekiem długo działającym w pierwszym etapie można zamienić preparat na taki, który ma krótszy czas działania, a następnie zmniejszać stopniowo dawkę. W przypadkach wątpliwych wskazane jest wykonanie testu stymulacji kortyzolu syntetyczną kortykotropiną lub testu pobudzenia wydzielania ACTH i kortyzolu za pomocą kortykoliberyny. Brak lub niewielki wzrost stężenia kortyzolu świadczy o niedostatecznej funkcji kory nadnerczy. Jak do tej pory nie ma testu, który pozwoliłby w 100% przewidzieć ryzyko niewydolności kory nadnerczy u pacjentów leczonych GKS (25, 30).

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

PIŚMIENNICTWO

1. Wiela-Hojeńska A, Łapiński Ł: Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne. *Farm Pol* 2010; 66: 275-288.
2. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG: Long-term use of cardiovascular drugs challenges for research and for patient care. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1273-1285.
3. Reidenberg MM: Drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339: 324-328.
4. Ford I: Coming safely to a stop: A review of platelet activity after cessation of anti-platelet drugs. *Ther Adv Drug Saf* 2015; 6: 141-150.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Dorota Książczyńska
Katedra i Zakład Farmakologii
Uniwersytet Medyczny
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 2,
50-345 Wrocław
tel.: +48 (71) 784-14-38,
faks: +48 (71) 784-00-94
dorota.ksiazczynska@umed.wroc.pl

5. Sambu N, Warner T, Curzen N: Clopidogrel withdrawal: Is there a "rebound" phenomenon? *Thromb Haemost* 2011; 105: 211-220.
6. Klein I, Danzi S: Thyroid Disease and the Heart. *Curr Probl Cardiol* 2016; 41: 65-92.
7. Prins KW, Neill JM, Tyler JO et al.: Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 647-653.
8. Lee HY, Baek SH: Optimal use of beta-blockers for congestive heart failure. *Circ J* 2016; 80: 565-571.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – Web Addenda. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200.
10. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z et al.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015; 1: 1-70.
11. Iporel, 75 mcg tabletki klonidyna – Charakterystyka produktu leczniczego, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Iporel_tabl.pdf 06.04.2018.
12. Thomas M, Mann J: Increased thrombotic vascular events after change of statin letter. *Lancet* 1998; 352: 1830-1831.
13. Jasińska-Stroschein M, Owczarek J, Wejman I, Orszulak-Michalak D: Novel mechanistic and clinical implications concerning the safety of statin discontinuation. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 867-879.
14. Pineda A, Cubeddu LX: Statin rebound or withdrawal syndrome: does it exist? *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13: 23-30.
15. Teixeira MZ: Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. *Homeopathy* 2010; 99: 255-262.
16. Fallouh N, Chopra V: Statin withdrawal after major noncardiac surgery: Risks, consequences, and preventative strategies. *J Hosp Med* 2012; 7: 573-579.
17. Crawford P, Hitchcock K, Lo V: Does stopping a statin increase the short-term risk of a cardiovascular event? *J Fam Pract* 2006; 55: 533-534.
18. Taneva E, Borucki K, Wiens L et al.: Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1002-1006.
19. Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH et al.: Should more patients continue aspirin therapy perioperatively? Clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. *Ann Surg* 2012; 255: 811-819.
20. Hansson EC, Malm CJ, Hesse C et al.: Platelet function recovery after ticagrelor withdrawal in patients awaiting urgent coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51: 633-637.
21. Djukanovic N, Todorovic Z, Obradovic S et al.: Clopidogrel cessation triggers aspirin rebound in patients with coronary stent. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 69-72.
22. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al.: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology ESC and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery EACTS Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions EAPCI. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-2619.
23. Jakubowski JA, Li YG, Payne CD et al.: Absence of "rebound" platelet hyperreactivity following cessation of prasugrel. *Thromb Haemost* 2011; 106: 174-176.
24. Kolh P, Windecker S, Alfonso F et al.: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology ESC and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: 517-592.
25. Dinsen S, Baslund B, Klose M et al.: Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 714-720.
26. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP: Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev* 2003; 24: 523-538.
27. Merwid-Ląd A, Trocha M, Bednarek-Tupikowska G: Leczenie glukokortykosteroidami. [W:] Milewicz A (red.): *Endokrynologia kliniczna. Tom II. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne*, Wrocław 2012: 409-421.
28. Walsh JP, Dayan CM: Role of biochemical assessment in management of corticosteroid withdrawal. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 279-288.
29. Trence DL: Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care* 2003; 30: 593-605.
30. Alves C, Robazzi TC, Mendonça M: Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr Rio J* 2008; 84: 192-202.

nadesłano: 11.01.2019

zaakceptowano do druku: 1.02.2019