

Rozyglitazon – pod ostrzałem

Rosiglitazone – under fire

Józef Drzewoski¹, Władysław Grzeszczak^{2*}

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

* prof. Władysław Grzeszczak jest prezesem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Kardiologia Pol 2007; 65: 831-835

W dniu 21 maja 2007 r. na łamach *New England Journal of Medicine* ukazała się publikacja Stevena Nissena i Kathy Wolski analizująca bezpieczeństwo stosowania rozyglitazonu – doustnego leku hipoglikemizującego z grupy agonistów receptora gamma aktywowanego proliferatorem peroksysomu (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR γ) [1]. Wzbudziła ona natychmiast ogromne zainteresowanie i ożywioną dyskusję, szczególnie w środowisku diabetologicznym i kardiologicznym [2, 3]. Stanowisko w sprawie opublikowanych wyników zajęły dwie potężne organizacje zajmujące się rejestracją leków: Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) i Europejska Agencja ds. Produktów Lekowych (ang. *European Medicines Agency*, EMA) [4]. Żywa, wzbudzająca kontrowersje dyskusja toczy się również pomiędzy redakcjami dwóch wiodących pism medycznych: *New England Journal of Medicine* i *Lancet* [2, 5]. Jedna grupa komentatorów przychyliła się do wniosków wypływających z metaanalizy Nissena i Wolski i ostrzega przed groźnymi powikłaniami kardiologicznymi związanymi ze stosowaniem rozyglitazonu. Druga grupa wskazuje na unikatowe, korzystne działanie leku i nawołuje do uspokojenia sytuacji. Podkreśla ponadto, że w niedługim czasie dostępne będą rezultaty toczących się dużych badań klinicznych, których zasadniczym celem jest obiektywne rozstrzygnięcie kwestii bezpieczeństwa stosowania rozyglitazonu.

Publikacja Nissena i Wolski przedstawia metaanalizę wyników badań klinicznych dotyczących skutków działania rozyglitazonu w zakresie układu krążenia

– zawału serca (MI), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – u chorych na cukrzycę typu 2. Autorzy przejrzyli wszystkie doniesienia związane z tym zagadnieniem dostępne w piśmiennictwie naukowym, na stronie internetowej FDA oraz dostarczone przez producenta rozyglitazonu do FDA w procesie rejestracji (firma GlaxoSmithKline). Kryteriami włączenia przeprowadzonych badań klinicznych do metaanalizy były:

- badania kliniczne 2., 3. i 4. fazy z rozyglitazonem trwające dłużej niż 24 tygodnie,
- obecność w badaniu randomizowanej grupy kontrolnej, którą stanowiły osoby leczone innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub placebo, oraz
- dostępność danych końcowych dotyczących wystąpienia MI lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Spośród 116 badań klinicznych z rozyglitazonem jedynie 42 spełniło ustalone kryteria. Podzielono je na trzy kategorie:

- 5 badań dostarczonych przez producenta do FDA – stanowiły one podstawę do rejestracji leku w Stanach Zjednoczonych w dniu 22 marca 1999 r. Obejmowały 1967 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych rozyglitazonem i 793 chorych otrzymujących inne leki hipoglikemizujące;
- 35 badań umieszczonych na liście badań klinicznych producenta – spośród nich 9 było opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych, pozostałych 26 nie zostało opublikowanych. Łączna liczba chorych na cukrzycę typu 2 leczonych rozyglitazonem wynosiła 9502. Inne leki hipoglikemizujące otrzymywało 5961 osób;

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski, Klinika Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Parzęczewska 35, 95-100 Zgierz, tel.: +48 42 655 65 54, e-mail: jdrzew@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 15.06.2007. Zaakceptowana do druku: 20.06.2007.

- 2 duże, niedawno opublikowane badania kliniczne: DREAM (*the Diabetes Reduction Assessment with Ramipiril and Rosiglitazone Medication*) oraz ADOPT (*the A Diabetes Outcome Prevention Trial*) [6, 7].

W badaniu DREAM 2635 osób ze stanem przedcukrzycowym (nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy lub obie nieprawidłowości razem) zostało w sposób randomizowany zakwalifikowanych do leczenia rozyglitazonem, 2634 otrzymywały placebo. Celem badania było określenie, czy rozyglitazon może zapobiegać rozwojowi cukrzycy typu 2 u osób ze stanem przedcukrzycowym [6].

W badaniu ADOPT udział wzięło 1456 chorych leczonych rozyglitazonem oraz 2895 chorych leczonych metforminą lub glibenklamidem. Zasadniczym celem pracy była próba oceny czasu trwania skutecznej kontroli glikemii w zależności od stosowanego leku hipoglikemizującego [7].

Łączna liczba chorych zakwalifikowanych do leczenia rozyglitazonem we wszystkich badaniach poddanych metaanalizie wynosiła 15 560. Grupę odniesienia stanowiły 12 283 osoby leczone schematami terapeutycznymi niezawierającymi rozyglitazonu. Średnia wieku osób biorących udział w badaniach wynosiła ok. 56 lat. Średni poziom hemoglobiny glikowanej obliczony dla wszystkich chorych wynosił 8,2%, co wskazuje na słabą kontrolę glikemii.

W 38 próbach klinicznych zanotowano co najmniej jeden MI, a w 22 zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nissen i Wolski zwracają uwagę, że w poszczególnych badaniach odnotowywano zazwyczaj tylko jedno z tych wydarzeń. Uniemożliwiło to określenie łącznego punktu końcowego obejmującego zarówno MI, jak i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Autorzy metaanalizy nie uzyskali ponadto danych dotyczących czasu do wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. Przyczyną był brak dokładnych informacji na ten temat w opisach poszczególnych prób klinicznych. Z tego powodu nie mogli między innymi określić, jakie było ryzyko względne (ang. *hazard ratio*, HR) zajścia tych zdarzeń.

Wśród osób leczonych rozyglitazonem odnotowano 86 MI i 39 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. W grupie porównawczej zanotowano 72 MI oraz 22 zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych. Analiza statystyczna wykazała, że rozyglitazon zwiększał istotnie (o 43%) ryzyko MI w porównaniu z grupą kontrolną – iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) dla wystąpienia MI wynosił 1,43 (95% CI 1,03–1,98; $p=0,03$). Lek zwiększał również ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR 1,64; 95% CI 0,98–2,74), a różnica statystyczna pomiędzy porównywanymi grupami była na granicy istotności ($p=0,06$). Należy zaznaczyć, że zwiększone ryzyko MI i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych

w grupie leczonej rozyglitazonem stwierdzono przy porównaniu zarówno z grupą osób otrzymujących placebo, jak i z grupą otrzymujących inne leki hipoglikemizujące. Wyniki metaanalizy stanowiły podstawę do sformułowania wniosku, że lekarze rozważający rozpoczęcie leczenia cukrzycy typu 2 rozyglitazonem powinni uwzględnić ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Wykazanie przez Nissena i Wolski kardiotoksycznego działania stosunkowo nowego doustnego leku hipoglikemizującego, z którym diabetolodzy i pacjenci wiązali duże nadzieje, zmusza do szczególnie wnikliwej analizy omawianej publikacji. Niewątpliwym jej atutem jest to, że podkreśla znaczenie dokładnej obserwacji skutków działania leków, zwłaszcza niedawno dopuszczonych do leczenia. Doświadczenie uczy, że niekiedy dopiero po dłuższym czasie stosowania i przez znacznie większą liczbę pacjentów niż obserwowanych w 2. i 3. fazie badań klinicznych, mogą się ujawnić zaskakujące działania niepożądane. Informacje dostarczone przez Nissena i Wolski, pochodzące zarówno ze źródeł opublikowanych, jak i niepublikowanych, są ważnym sygnałem dla lekarzy przepisujących rozyglitazon, aby jeszcze dokładniej rozważali wskazania i przeciwwskazania do jego stosowania. W ten sposób można zminimalizować ryzyko wystąpienia poważnych powikłań, zagrażających niekiedy życiu pacjenta.

Już od chwili dopuszczenia rozyglitazonu do farmakoterapii cukrzycy typu 2 wiadomo, że w wyniku jego działań niepożądanych może się ujawnić lub nasilić niewydolność krążenia. Prawdopodobną przyczyną tego niepożądanego działania jest zatrzymywanie wody w organizmie, powodowane hamowaniem resorpcji zwrotnej sodu w kanalikach nerkowych. Zgodnie z zaleceniami FDA, niewydolność krążenia III i IV klasy wg NYHA jest w Stanach Zjednoczonych przeciwwskazaniem do stosowania rozyglitazonu. W Europie i w Polsce, zgodnie z decyzją rejestracyjną EMEA, przeciwwskazania są jeszcze bardziej zaostrzone, ponieważ leku nie wolno stosować u chorych z niewydolnością serca już I stopnia lub z niewydolnością krążenia w wywiadzie. Nie wolno go również stosować w skojarzeniu z insuliną, ponieważ hormon ten powoduje, podobnie jak rozyglitazon, retencję wody. Łączne podawanie rozyglitazonu z insuliną jest natomiast dopuszczalne w Stanach Zjednoczonych.

Z naciskiem należy podkreślić, że możliwy niepożądany wpływ rozyglitazonu na układ krążenia, ale również na morfologię krwi, masę ciała i profil lipidowy jest zaznaczony przez producenta w obowiązującej w Europie charakterystyce leku. Znajdują się tam również informacje o możliwym zwiększeniu ryzyka wystąpienia niewydolności serca, zwłaszcza u pacjentów leczonych

rozyglitazonem w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika i/lub metforminą. Zwraca się ponadto uwagę, że całkowita częstość występowania zdarzeń typowych dla niedokrwienia serca była większa u pacjentów otrzymujących rozyglitazon (1,99%) niż w grupach kontrolnych (1,51%) (HR 1,31; 95% CI 1,01–1,70). Szczegółowa charakterystyka rozyglitazonu jest dostępna na stronie internetowej EMA <http://www.emea.europa.eu>.

Badania eksperymentalne i kliniczne wskazują, że oprócz efektu hipoglikemizującego, rozyglitazon wywiera pożądaną wpływ na poziom adiponektyny, ekspresję niektórych cytokin prozapalnych, proliferację komórek śródbłonna i angiogenezę. Sugeruje się, że skutkiem tego pleiotropowego działania może być hamowanie procesu miażdżycowego nierozdzielnie towarzyszącego cukrzycy. Założenie to wspierają między innymi wyniki badań echokardiograficznych tętnic szyjnych u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych rozyglitazonem lub metforminą. Po 24 tygodniach terapii pogrubienie *intima-media* tętnicy szyjnej wspólnej zmniejszyło się wyraźnie w grupie leczonej rozyglitazonem [8]. Na możliwość przeciwmiażdżycowego działania leku wskazuje również obserwacja, że ryzyko restenozy po wstawieniu stentu do tętnicy wieńcowej było mniejsze u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych rozyglitazonem niż otrzymujących placebo [9].

Analiza wyników przedstawionych przez Nissena i Wolski nasuwa wiele pytań i wątpliwości. Zastanawia, dlaczego z pierwotnie wyselekcjonowanych 48 badań klinicznych, 6 zostało następnie odrzuconych. Według autorów uczyniono tak, ponieważ w badaniach tych nie zanotowano żadnego incydentu sercowo-naczyniowego. Czy tak przeprowadzony dobór badań nie mógł decydować o wyniku analizy statystycznej?

Nie można również wykluczyć, że duży wpływ na rezultaty pracy Nissena i Wolski miał zróżnicowany czas trwania ocenianych prób klinicznych. W zdecydowanej większości był on krótki, kilkudziesięciodniowy. Jedynie badania DREAM i ADOPT były próbami klinicznymi trwającymi kilka lat. Wydaje się, że łączna analiza wyników badań z niewielką liczbą pacjentów, krótkotrwałych i nakierowanych głównie na ocenę wpływu rozyglitazonu na glikemię, nie zaś na działania niepożądane w obrębie układu krążenia, oraz wyników badań o bardzo dużej liczbie pacjentów (DREAM, ADOPT) może być powodem nieprawidłowej interpretacji. Według danych przedstawionych przez Nissena i Wolski, ogólna liczba incydentów sercowo-naczyniowych w ponad 15-tysięcznej grupie chorych leczonych rozyglitazonem była stosunkowo niewielka, a bezwzględny odsetek wystąpienia punktu końcowego w obu porównywanych grupach różnił się minimalnie. Był nawet nieco niższy w grupie leczonej rozyglitazonem. Czy zatem zanoto-

wane różnice nie były przypadkowe? Rozumowanie takie wydaje się uzasadnione, jeżeli uwzględni się to, że cukrzyca jest równoważnikiem choroby niedokrwiennej serca, a ryzyko MI jest kilkakrotnie wyższe u chorych na cukrzycę niż w populacji ogólnej. Wyniki metaanalizy nie odpowiadają również na pytanie, czy ryzyko wystąpienia punktu końcowego było zależne od zastosowanej dawki leku i czasu trwania choroby.

W badaniu DREAM wśród osób ze stanem przedcukrzycowym zanotowano istotnie statystycznie większą częstość niewydolności serca w grupie leczonej rozyglitazonem w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Należy podkreślić jednak, że niewydolność serca wystąpiła tylko u 14 na 2635 osób (0,5%) leczonych rozyglitazonem i u 2 na 2634 osoby (0,01%) otrzymujące placebo. Wskaźnik ryzyka wynosił 1,37 (95% CI 0,97–1,94). Zanotowano ponadto niewielki, statystycznie nieistotny wzrost liczby MI u leczonych rozyglitazonem. Nie stwierdzono natomiast większej częstości dusznicy bolesnej, rewerskularyzacji, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udarów mózgu [9].

Celem badania ADOPT, podobnie jak i DREAM, nie była analiza wpływu rozyglitazonu na częstość występowania incydentów sercowych. Chorzy zakwalifikowani do tego badania nie wykazywali cech niewydolności serca. Analiza wyników wykazała większą częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych, w tym niewydolności serca, w grupie leczonej rozyglitazonem niż glibenklamidem. Nie zanotowano natomiast różnic pomiędzy grupą leczoną rozyglitazonem a metforminą. Warto podkreślić jednak, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych nie różniła się od częstości obserwowanej w populacji bez uprzednio stwierdzanych chorób układu sercowo-naczyniowego [9]. Ważnym wynikiem badania ADOPT było wykazanie, że odsetek chorych, u których w ciągu 5 lat obserwacji zanotowano nieskuteczność działania rozyglitazonu, był znacznie niższy niż w grupie leczonej glibenklamidem lub metforminą. Istnieje powszechne przekonanie, że w ocenie przydatności jakiegokolwiek leku w terapii chorób przewlekłych należy koniecznie uwzględnić aspekt długotrwałości skutecznego działania. Nie ulega wątpliwości, że dobra, wieloletnia kontrola glikemii zmniejsza ryzyko przewlekłych powikłań cukrzycy. Na podstawie wyników badania ADOPT wydaje się, że można tego oczekiwać u chorych leczonych rozyglitazonem.

Kolejnym elementem, który mógł mieć wpływ na uzyskane wyniki, jest to, że incydenty sercowo-naczyniowe w poszczególnych badaniach były przedstawiane sumarycznie, nie odnosiły się do określonych chorych, u których mogły przecież występować inne czynniki ryzyka MI lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Czy zatem rozyglitazon zmniejsza ryzyko rozwoju miażdżycy i jej konsekwencji, czy raczej je zwiększa? Próba odpowiedzi na to pytanie jest prowadzone obecnie badanie kliniczne RECORD (*the Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*) [10], porównujące wpływ leczenia rozyglitazonem (w dawce do 8 mg) z leczeniem skojarzonym metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W badaniu bierze udział ok. 4450 chorych na cukrzycę typu 2, niezadowolająco kontrolowaną monoterapią metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Zgodnie z zasadami randomizacji otrzymują oni dodatkowo rozyglitazon lub przechodzą na leczenie skojarzone pochodną sulfonilomocznika z metforminą. Za punkty końcowe przyjęto: czas do hospitalizacji z powodu incydentu sercowo-naczyniowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz wpływ na glikemię. W związku z sytuacją, która zaistniała po opublikowaniu metaanalizy Nissena i Wolski, zdecydowano się odkryć niektóre dane uzyskane w trakcie trwania tej próby klinicznej. Badanie zaplanowano na średnio 6 lat, a ujawnione wyniki dotyczą okresu średnio 3,75 lat. O decyzji komitetu bezpieczeństwa dotyczącej ujawnienia danych poinformował Ronald Krall – dyrektor ds. medycznych producenta leku [11]. Tymczasowa analiza danych wskazuje na statystycznie istotny wzrost niewydolności krążenia w grupie leczonej rozyglitazonem (HR=2,24). Wskazuje równocześnie, że nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących hospitalizacji lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wskaźnik ryzyka (HR) wystąpienia pierwotnego punktu końcowego związany ze stosowaniem rozyglitazonu vs inne schematy leczenia wynosił 1,11 (95% CI 0,93–1,32). Ocena statystyczna uzyskanych danych wskazuje, że u osób leczonych rozyglitazonem można się spodziewać (przy przedziale ufności 95%) albo 7% zmniejszenia, albo 32% zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Autorzy tymczasowej analizy wyników badania RECORD nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w częstości występowania MI, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z jakiegokolwiek innej przyczyny. Tak więc postawienie jednoznacznego wniosku o wpływie rozyglitazonu na ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu sercowo-naczyniowego nie jest obecnie możliwe [12, 13]. Być może stanie się to dopiero po zakończeniu badania RECORD.

Publikacja Nissena i Wolski oraz ogólnościowa reakcja na wyniki metaanalizy skłoniła Komisję Kongresu Stanów Zjednoczonych do przeprowadzenia przesłuchań w sprawie roli FDA w ocenie bezpieczeństwa rozyglitazonu. Niezwykle burzliwe spotkanie, w którym wzięło udział grono zaproszonych ekspertów, z autorem metaanalizy włącznie, przedstawiciele FDA i politycy,

odbyło się 7 czerwca 2007 r. Eksperci z FDA ujawnili, że zwrócili się do producenta rozyglitazonu (GlaxoSmith-Kline) i pioglitazonu (Takeda Pharmaceuticals) z prośbą o wyraźniejsze podkreślenie w informacji o leku zwiększonego ryzyka zastoinowej niewydolności serca u osób leczonych tiazolidynedionami. Stwierdzili również, że prowadzą własną analizę kardiologicznych skutków działania rozyglitazonu ze szczególnym zwróceniem uwagi na ryzyko wystąpienia MI. Wykorzystują w tym celu nie tylko sumaryczne dane z badań klinicznych, ale również odnoszące się do poszczególnych pacjentów biorących w nich udział. Krytycy FDA domagali się wyjaśnienia, dlaczego organizacja ta nie udostępniła w odpowiednim czasie informacji o możliwym związku MI ze stosowaniem rozyglitazonu [14]. Fakt ten budzi zdziwienie, ponieważ FDA dysponowała danymi na ten temat dostarczonymi przez producenta. Podkreślano równocześnie, że EMA dokonała zmian w charakterystyce leku już w październiku 2006 r.

Co więc mają czynić lekarze zajmujący się leczeniem chorych na cukrzycę i czy chorzy leczeni rozyglitazonem powinni z niego zrezygnować?

Uważamy, że nie można popadać w panikę i zrezygnować z prowadzenia terapii tym wartościowym lekiem. Wierzymy, że w najbliższej przyszłości zostaną przedstawione pełne wyniki toczących się badań klinicznych – RECORD, BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Type 2 Diabetes*) oraz ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), które dostarczą dalszych wiadomości o sercowo-naczyniowym profilu bezpieczeństwa rozyglitazonu. Mamy nadzieję, że przywrócą one solidną pozycję rozyglitazonu we współczesnej farmakoterapii cukrzycy typu 2. Będziemy rozczarowani, jeżeli wyniki metaanalizy Nissena i Wolski zostaną potwierdzone (co do statystycznej „siły” uzyskanych wyników sami autorzy mają zresztą pewne zastrzeżenia).

Rozyglitazon, jak każdy lek, ma wiele zalet, ale niestety również i wad. Do podstawowych zalet należy istotne zmniejszenie insulinooporności wątroby, mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej oraz modulacyjny wpływ na poziom adipokin przeciw- i promiażdżycowych oraz białka C-reaktywnego. Wadami są, oprócz retencji wody, przyrost masy ciała, podwyższone ryzyko złamań kości u kobiet, zwyrodnienie plamki żółtej oraz zwiększenie stężenia LDL-cholesterolu. Zwiększenie stężenia LDL-cholesterolu jest wskazywane przez niektórych jako główna przyczyna podwyższonego ryzyka choroby niedokrwiennej serca u pacjentów leczonych rozyglitazonem. Należy podkreślić jednak, że wzrost ten nie dotyczy małych, gęstych cząsteczek cholesterolu LDL o szczególnie wysokim potencjale aterogennym. Wzrasta przede wszystkim stężenie cząsteczek dużych,

znacznie mniej groźnych. Wykazano ponadto, że rozyglitazon poprawia metabolizm lipoprotein o dużej zawartości trójglicerydów oraz zmniejsza poposiłkowe stężenie wolnych kwasów tłuszczowych u chorych na cukrzycę typu 2 [15]. Zadaniem lekarza jest maksymalne wykorzystanie pozytywnych cech rozyglitazonu przy równoczesnym zminimalizowaniu ryzyka działań niepożądanych. Wydaje się, że jest to możliwe przy bardzo starannej selekcji chorych i dokładnej ocenie wskazań i przeciwwskazań. Decyzja o włączeniu lub odstawieniu rozyglitazonu powinna być poprzedzona szczegółową dyskusją z pacjentem o spodziewanych korzyściach i ewentualnym ryzyku. Pacjent nie powinien samodzielnie podejmować decyzji o odstawieniu tego leku. Na zakończenie pragniemy zaznaczyć, że przed kilkoma dniami ukazała się publikacja McAfee i wsp., którzy na podstawie oceny epidemiologicznej stwierdzają, że ryzyko kardiotoksycznego działania rozyglitazonu jest mniejsze niż pochodnych sulfonilomocznika i nieco większe niż metforminy [16]. Jest to zatem kolejny dowód, że wpływ leków hipoglikemizujących na układ sercowo-naczyniowy jest zagadnieniem otwartym, wymagającym dalszych, wnikliwych badań. Niepotrzebny jest zatem „ostrzał” rozyglitazonu, trzeba cierpliwie poczekać na ostateczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania w terapii cukrzycy typu 2.

Postscriptum

Podczas odbywającej się w dniach 22–26 czerwca 2007 r. 67. Sesji Naukowej Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego zwołano nadzwyczajną konferencję poświęconą kontrowersjom dotyczącym bezpieczeństwa kardiologicznego rozyglitazonu. Do udziału zaproszono kilku wybitnych diabetologów o renomie światowej. Zaproszenie przyjęli jednak tylko dr Nissen – współautor metaanalizy dotyczącej bezpieczeństwa stosowania rozyglitazonu, dr Home – koordynator badania RECORD, dr Goldstein, Nathan i Buse. Zażarta, pełna emocji dyskusja pomiędzy uczestnikami panelu i zebranymi w liczbie kilku tysięcy słuchaczami nie przyniosła ostatecznego rozwiązania. Wydaje się zatem, że na obiektywną ocenę bezpieczeństwa kardiologicznego rozyglitazonu należy jednak poczekać. Konieczne są dalsze perspektywne badania kliniczne skoncentrowane na tym problemie. W obecnej sytuacji decyzję co do jego stosowania należy starannie rozważyć w aspekcie korzyści klinicznych i ryzyka. Uczestnicy panelu sugerowali, aby nie rozpoczynać leczenia cukrzycy typu 2 od podawania rozyglitazonu. Stosowanie leku można natomiast kontynuować u osób z dobrze wyrównaną glikemią.

Stanowisko FDA w omawianej sprawie spodziewane jest w połowie lipca.

Piśmiennictwo

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
2. Psaty BM, Furburg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; 356: 2522-4.
3. Nathan DM. Rosiglitazone and Cardiotoxicity – Weighing the Evidence. *N Engl J Med* 2007; 357 [Epub ahead of print at www.nejm.org on June 5, 2007]. Published Online June 5, 2007 (DOI: 10.1056/NEJMe078117), in Print July 5, 2007, dostępne na www.nejm.org
4. EMEA statement on recent publication on cardiac safety of rosiglitazone. (Avandia, Avandamet, Avaglim). Doc Ref EMEA/230057/2007, London 23 May 2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/23005707en.pdf>.
5. Rosiglitazone: seeking a balanced perspective. *Lancet* 2007; 369: 1834.
6. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105.
7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *New Engl J Med* 2006; 355: 2427-33.
8. Stocker DJ, Taylor AJ, Langley RW, et al. A randomized trial of the effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Am Hart J* 2007; 153: 453.e1-6.
9. Choi D, Kim SK, Choi SH, et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2654-60.
10. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD) Study: interim findings on cardiovascular hospitalizations and deaths. *N Engl J Med* 2007; 357. Published online June 5, 2007 (DOI: 10.1056/NEJMoa073394), in print July 5, 2007, dostępne na www.nejm.org
11. Krall RL. Cardiovascular safety of rosiglitazone. *Lancet* 2007; 369: 1995-6.
12. Psaty BM, Furburg CD. The Record on Rosiglitazone and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2007; 357. Published online June 5, 2007 (DOI: 10.1056/NEJMe078116), in print July 5, 2007, dostępne na www.nejm.org
13. Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD. Rosiglitazone – Continued Uncertainty about Safety. *N Engl J Med* 2007; 357. Published online June 5, 2007 (DOI: 10.1056/NEJMe078118), in print July 5, 2007, dostępne na www.nejm.org
14. RECORD Interim Analysis of Rosiglitazone Safety: No clear-cut answers. Medscape. www.medscape.com/viewarticle/557814
15. van Wijk JP, de Koning EJ, Castro Cabezas M, et al. Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 844-9.
16. McAfee AT, Koro C, Landon J, et al. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Published online Jun 6, 2007 (DOI:10.1002/pds.1443), dostępne na www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/5669