

Warszawa, 31.10.2018

**KOMUNIKAT SKIEROWANY DO POLSKICH LEKARZY STOSUJĄCYCH
HYDROCHLOROTIAZYD w MONOTERAPII LUB PREPARATACH ZŁOŻONYCH**

W związku z pismem Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przy Europejskiej Agencji Leków przekazanym dalej przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w dniu 17.10.2018, (pismo Wiceprezesa Urzędu – mgr. Marcina Kołakowskiego) dotyczącym przewlekłego stosowania hydrochlorotiazydu (HCTZ), jak i wątpliwościami lekarzy praktyków w Polsce, co do postępowania w tej kwestii, niżej podpisani – hipertensjolog, internista, kardiolog, dermatolog i farmakolog kliniczny pozwalają sobie przypomnieć, że:

1. Diuretyki tiazydowe wprowadzone zostały do praktyki klinicznej w 1958 roku, stąd też doświadczenia kliniczne z tymi lekami sięgają 60 lat. To dobrze przebadane leki, od wielu lat, jak i teraz, stanowiące jedne z podstawowych substancji stosowanych w nadciśnieniu tętniczym. Preparaty HCTZ, przede wszystkim w preparatach złożonych, są podstawą leczenia wielu chorych w Polsce, a najnowsze zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC) wymieniają połączenia diuretyków z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub sartanami (w Polsce – według struktury przepisywania recept, głównie połączenia z HCTZ) jako podstawowe leki, od których rozpoczynamy terapię nadciśnienia tętniczego.
2. Podstawą wyboru leków hipotensyjnych są aktualnie wspomniane wytyczne ESH/ESC dotyczące nadciśnienia tętniczego (ogłoszone w pełnej wersji w sierpniu 2018 roku), dodatkowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) planowane są na maj 2019 roku i z

pewnością odniosą się również do tej kwestii. W poprzedniej wersji wytycznych PTNT 2015 roku sugerowano wyższość diuretyków tiazydopodobnych (chlortalidon, indapamid) nad tiazydowymi (hydrochlorotiazyd), ale rozważenia te wynikały z profilu farmakologicznego, jak i dostępnych badań typu evidence-based medicine (EBM), a nie z profilu bezpieczeństwa tych substancji.

3. Nowe duńskie badania farmakoepidemiologiczne wykazały zwiększone ryzyko rozwoju nieczerniakowych nowotworów skóry (non-melanoma skin cancer, NMSC) - raka podstawnokomórkowego i raka kolczystokomórkowego - u osób stosujących zwiększone skumulowane dawki HCTZ. Zwiększone, skumulowane dawki to, według cytowanych prac, np. dawki 50 000 mg HCTZ, co odpowiada 11-letniemu przyjmowaniu 12,5 mg HCTZ dziennie lub 22-letniemu przyjmowaniu 6,25 mg HCTZ dziennie. Dane dotyczące potencjalnego związku leków uwrażliwiających na promieniowanie ultrafioletowe (UV) z ryzykiem nowotworów skóry znane były od wielu lat i dotyczą wielu leków, w tym również innych diuretyków.
4. Nie podjęto na świecie żadnych działań zmierzających do wycofania HCTZ z rynku farmaceutycznego, a wskazane działania dotyczą jedynie: poinformowania pacjentów o takim ryzyku, a także szczegółowe zalecenia dermatologiczne. Zalecenia te są szczególnie istotne, bowiem HCTZ nie ma bezpośredniego potencjału rakotwórczego. Proces transformacji nowotworowej jest złożony i wieloetapowy. Potencjalne większe ryzyko rozwoju nowotworów skóry pod wpływem HCTZ nie wynika z bezpośredniego kancerogennego działania leku, ale z uwrażliwienia skóry na działanie UV. Ekspozycja na promieniowanie UV stanowi główny zewnętrzny czynnik rozwoju nowotworów skóry.
5. Zgodnie z ogólnymi rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, zalecenia szczegółowe obejmować powinny:
 - a. Ochronę przeciwsłoneczną opartą na stosowaniu i prawidłowej aplikacji preparatów ochronnych zawierających filtry UVA/UVB z czynnikiem fotoprotekcji (SPF) wynoszącym co najmniej 30, odpowiedniej odzieży łącznie z nakryciem głowy i okularami

przeciwsłonecznymi oraz unikaniu nadmiernej ekspozycji słonecznej (szczególnie w godzinach 10.00-16.00).

- b. Samokontrolę skóry przez pacjenta raz w miesiącu.
 - c. Zwrócenie uwagi przez lekarzy na zmiany skórne podczas przeprowadzania badania przedmiotowego.
 - d. Okresowe, coroczne, badanie dermatologiczne, które obejmuje całą powierzchnię skóry, ze zwróceniem uwagi na okolice odsłonięte, w tym w szczególności skórę głowy i szyi oraz kończyn górnych. Zalecanym badaniem diagnostycznym jest dermoskopia lub wideodermoskopia, a w uzasadnionych przypadkach, w dalszych etapach ocena histopatologiczna.
6. W związku z powyższym eksperci nie zalecają aktualnie żadnej zmiany leczenia lub ograniczenia stosowania HCTZ, ewentualnie za wyjątkiem małej liczebnie podgrupy pacjentów, u których należy przeanalizować zasadność stosowania HCTZ – są to wyłącznie, według komunikatu europejskiego, pacjenci z rakiem skóry w wywiadzie.
7. Publikowane doniesienia farmakoepidemiologiczne dotyczą nieczerniakowych nowotworów skóry, raka podstawnokomórkowego (BCC, *basal cell carcinoma*) oraz raka kolczystokomórkowego (SCC, *squamous cell carcinoma*). Nowotwory te wykazują w zdecydowanej większości przypadków wyłącznie miejscową złośliwość, związaną z naciekaniem otaczających tkanek. Rzadko tworzą przerzuty odległe: BCC w mniej niż 0,005% przypadków, SCC w 1-17% przypadków (w zależności od stopnia zaawansowania miejscowego). BCC i SCC charakteryzują się dobrym rokowaniem i wysoką wartością współczynnika 5-letnich przeżyć. Eksperci podkreślają, że kierowanie pacjentów w związku z leczeniem HCTZ do dodatkowych konsultacji dermatologicznych może paradoksalnie przyczynić się do wcześniejszego wykrywania stanów przednowotworowych, raków i czerniaka. Tym samym, może uratować to wielu chorych.
8. Dwie prace duńskie, które stały się podstawą listu i dyskusji nad bezpieczeństwem HCTZ opierały się na rejestrach odpowiednio ponad 63 tys. i 80 tys. osób. Wskazują one na możliwość zwiększenia ryzyka raków skóry – nie czerniaka, przy przewlekłym, wieloletnim stosowaniu HCTZ.

Opublikowana na łamach BMJ 24.10.2018 analiza oparta na kohorcie blisko miliona chorych wskazuje na kilkunastoprocentowe zwiększenie ryzyka raka płuc po 5-letnim stosowaniu inhibitorów ACE w stosunku do sartanów. Nikt nie sugeruje jednak i nie powinien wycofania HCTZ czy inhibitorów ACE z leczenia, a głosy decydentów w rodzaju „*nie wykluczamy wycofania z obrotu leków, które zawierają HCTZ*” można uznać za nieporozumienie.

9. Wypowiadanie się w tej kwestii na podstawie pojedynczych badań farmakoepidemiologicznych jest szczególnie szkodliwe, może implikować przerywanie terapii hipotensyjnej i zagrażać życiu pacjentów, niezależnie czy dotyczy to leków z HCTZ czy inhibitorów ACE. Nie można pozbawiać nagle milionów chorych skutecznego leczenia hipotensyjnego na podstawie jednej czy kilku prac obserwacyjnych.
10. Z uwagi na kompleksowość zagadnień, niżej podpisani będą starali się opracować szersze stanowisko w tej sprawie, ze wsparciem Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Prof. dr hab. med. Lidia Rudnicka
Prezes Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Prof. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
Prezes Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Dr n. med. Marcin Barylski
Prezes Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego