

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Alepton przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Zawał mięśnia sercowego oraz ponowny zawał mięśnia sercowego

Atak serca (zawał mięśnia sercowego) jest zazwyczaj spowodowany przez zakrzep krwi, który blokuje przepływ krwi do części mięśnia sercowego.

Co dzieje się z sercem podczas zawału?

Podczas zawału mięśnia sercowego (ataku serca), tętnica wieńcowa lub jedno z mniejszych jej odgałęzień zostaje nagle zablokowana. Część mięśnia sercowego zaopatrywana przez tę tętnicę traci zasilanie w krew (i tlen), jeśli naczynie jest zatkane. Istnieje ryzyko obumarcia tej części mięśnia sercowego, jeśli naczynie nie zostanie szybko odetkane. Gdy część mięśnia sercowego jest uszkodzona mówimy, że doszło do zawału serca. Zablokowanie głównej tętnicy wieńcowej ma wpływ na dużą część mięśnia sercowego. Po zawałe mięśnia sercowego, obumarła część mięśnia sercowego zastępowana jest przez tkankę bliznowatą w ciągu najbliższych kilku tygodni.

Co jest przyczyną zawału mięśnia sercowego?

Najczęstszą przyczyną zawału mięśnia sercowego są zakrzepy krwi, które tworzą się w tętnicy wieńcowej lub jednego z jej odgałęzień. Blokują one przepływ krwi do części serca. W zdrowej tętnicy zazwyczaj nie tworzą się zakrzepy krwi. Jednakże mogą się one wytworzyć, jeśli wewnątrz tętnicy występują blaszki miażdżycowe. Blaszkami miażdżycowymi to cząstki tłuszczu, które osadzają się w obrębie wewnętrznej wyściółki naczyń krwionośnych. (Jest to proces podobny do zarastania rur wodociągowych). Gdy w zewnętrznej warstwie blaszek miażdżycowych wytwarza się pęknięcie, może to spowodować zadziałanie mechanizmu krzepnięcia krwi, w celu wytworzenia skrzepu krwi.

U kogo występuje ryzyko zawału mięśnia sercowego/ataku serca?

Występowanie zawału mięśnia sercowego jest powszechne. Najczęściej występuje u osób powyżej 50 lat i wzrasta wraz z wiekiem. Niekiedy dotyczy to osób młodszych.

Zawał mięśnia sercowego występuje trzy razy częściej u młodych mężczyzn niż u młodych kobiet. Jednak po okresie menopauzy hormony żeńskie nie chronią już serca, a więc ryzyko wystąpienia zawału serca jest takie samo u mężczyzn jak i u kobiet.

Zawał mięśnia sercowego może występować u osób z chorobą serca jak np. dławica.

Czynniki ryzyka, których można unikać w celu zapobiegania zawału mięśnia sercowego:

- Palenie tytoniu.
- Wysokie ciśnienie krwi.
- W przypadku nadwagi zaleca się dietę odchudzającą. Utrata wagi spowoduje, że zmniejszy się nasilenie pracy serca oraz spadnie ciśnienie krwi.
- Wysokie stężenie cholesterolu.
- Brak aktywności fizycznej. Przez większość dni w tygodniu należy podejmować umiarkowaną aktywność fizyczną przez co najmniej 30 minut.
- Dieta. Należy zdrowo się odżywiać.
- Cukrzyca. U osób z cukrzycą istnieje większe ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego.
- Wywiad rodzinny.

Jakie są objawy zawału mięśnia sercowego?

Najczęstszym objawem jest silny ból w klatce piersiowej, który często odczuwany jest jako silny nacisk na klatkę piersiową. Ból może promieniować do szczęki lub do lewego ramienia albo obu ramion. Możliwe jest również pocenie się, mdłości i omdlenia. Może występować również spłycenie

oddechu. Rodzaj bólu może być podobny do bólu występującego w dławicy, ale zazwyczaj jest ostrzejszy i trwa dłużej. (Ból w dławicy zazwyczaj ustępuje po kilku minutach. Ból w zawale mięśnia sercowego trwa zazwyczaj dłużej niż 15 minut – czasami kilka godzin).

Jednakże niektóre osoby odczuwają jedynie łagodny dyskomfort w klatce piersiowej. Ból może być niekiedy odczuwany jako niestrawność lub zgaga.

W przypadku dużego uszkodzenia mięśnia sercowego może wystąpić nagłe omdlenie i śmierć. Jednak nie jest to bardzo częste [43].

Epidemiologia

- Co roku choroby sercowo-naczyniowe w całej Europie powodują ponad 4 miliony zgonów i 1,9 miliona zgonów w Unii Europejskiej.
- Zgony spowodowane chorobą sercowo-naczyniową stanowią 47% wszystkich zgonów w całej Europie i 40% w Unii Europejskiej.
- Umieralność spowodowana chorobą wieńcową jest wyższa w Europie Środkowej i Wschodniej niż w Europie Północnej, Południowej i Zachodniej.
- Aktualnie umieralność spowodowana chorobami sercowo-naczyniowymi spada w większości krajów europejskich, w tym w krajach Europy Środkowej i Wschodniej, w których do początku XXI wieku obserwowano wzrost umieralności spowodowanej tymi chorobami.
- Palenie tytoniu pozostaje poważnym problemem zdrowia publicznego w Europie. Chociaż palenie tytoniu w wielu krajach europejskich zmniejsza się, to tempo spadku jest teraz powolne, a współczynnik spadku jest na stałym poziomie lub wzrasta w niektórych krajach, szczególnie wśród kobiet.
- Spożycie owoców i warzyw wzrosło w całej Europie w ostatnich dekadach, podczas gdy spożycie tłuszczu pozostaje na takim samym poziomie.
- Pewna liczba dorosłych w krajach europejskich utrzymuje odpowiedni poziom aktywności fizycznej, gdzie brak aktywności dotyczy bardziej kobiet niż mężczyzn.
- Poziom otyłości jest wysoki w całej Europie zarówno wśród dorosłych jak i dzieci, chociaż współczynnik otyłości znacząco różni się między poszczególnymi państwami.
- Zapadalność na cukrzycę w Europie jest wysoka i szybko wzrosła w ciągu ostatnich dziesięciu lat – w wielu państwach nastąpił wzrost o 50% [44].

Dławica piersiowa

Najczęstszym objawem choroby niedokrwiennej serca jest dławica lub „dławica piersiowa” (dusznicza bolesna), nazywana również bólem w klatce piersiowej. Dławica może być opisana jako uczucie dyskomfortu, ciężaru, nacisku, bólu, pieczenia lub bolesności spowodowane chorobą niedokrwinną serca. Często błędnie może być uważana za niestrawność.

Ból spowodowany dławicą zazwyczaj odczuwany jest w klatce piersiowej, ale może również promieniować do karku, ramion, gardła, żuchwy lub pleców.

Należy zwrócić uwagę na występowanie powyższych objawów. Jeśli pacjent nigdy nie miał zdiagnozowanej choroby serca, należy natychmiast poszukać pomocy lekarskiej. Jeśli dławica została zdiagnozowana, należy zastosować przepisane leki, zgodnie z zaleceniami lekarza i zwrócić uwagę, czy objawy są takie jak zwykle, czy pogarszają się.

Co powoduje dławicę?

Występowanie dławicy spowodowane jest zmniejszeniem dopływu krwi do serca, co upośledza zaopatrzenie mięśnia sercowego w tlen i składniki odżywcze. W takim przypadku serce musi użyć alternatywnych, mniej wydajnych sposobów odżywiania, aby móc spełniać swoją rolę pompowania krwi w organizmie. Produktem ubocznym stosowania tego mniej wydajnego środka odżywczego jest

związek zwany kwasem mlekowym, który odkłada się w mięśniach powodując ból. Niektóre leki stosowane w leczeniu dławicy powodują zahamowanie wykorzystywania tego źródła odżywiania.

Jakie są rodzaje dławicy?

- Stabilna dławica piersiowa. Ból jest przewidywalny, pojawia się wyłącznie podczas aktywności fizycznej lub stresu i znika po odpoczynku.
- Niestabilna dławica piersiowa. Może być sygnałem zbliżającego się ataku serca. Niestabilna dławica objawia się bólem dławicowym charakteryzującym się tym, że występuje podczas spoczynku. Zazwyczaj wymagane są intensywniejsze procedury i leczenie.
- Dławica Prinzmetal'a. Dotyczy to objawów występujących podczas spoczynku, snu lub gdy pacjent wystawiony jest na działanie niskich temperatur. W takich przypadkach, objawy spowodowane są zmniejszeniem napływu krwi do mięśnia sercowego w następstwie skurczu tętnicy wieńcowej. U większości pacjentów z tym rodzajem dławicy występuje również choroba wieńcowa.

Czy dławica piersiowa może występować bez jednoczesnej choroby wieńcowej?

Dławica może występować bez współistniejącej choroby wieńcowej. U ponad 30% osób z dławicą występują zaburzenia zastawki zwane zwężeniem aorty, co może powodować zmniejszenie przepływu krwi z serca do tętnic wieńcowych. U pacjentów z ciężką anemią dławica może być spowodowana niedoborem tlenu we krwi. U osób z kardiomiopatią (zaburzenia budowy mięśnia serca) występuje zwiększone zapotrzebowanie na tlen, a jego niedostatek powoduje ból [45].

Epidemiologia

U obu płci zachorowalność na dławicę piersiową wzrasta poważnie razem z wiekiem: u mężczyzn z 2-5% w grupie wiekowej 45-54 lata do 11-20% w grupie wiekowej 65-74 lata; u kobiet odpowiednio z 0,5-1% do 10-14%. Po 75 roku życia zapadalność jest podobna u kobiet i u mężczyzn. Na podstawie tych badań można oszacować, że w krajach o wysokim lub stosunkowo wysokim współczynniku chorób sercowo-naczyniowych, całkowita liczba osób z dławicą może wynosić 30 000 – 40 000 na milion ogólnej populacji [5].

Zakrzepica po zabiegu chirurgii naczyniowej

Definicja

Chirurgia naczyniowa jest zabiegiem chirurgicznym przeprowadzonym u pacjentów z zdiagnozowanymi chorobami tętnic, żył i układu limfatycznego.

Przykład: pomostowanie aortalno-wieńcowe (ze względu na wzmiankę w punkcie 4.1 ChPL)

Zabieg pomostowania naczyń wieńcowych jest to procedura, która przywraca przepływ krwi do mięśnia sercowego pacjenta poprzez skierowanie przepływu krwi wokół odcinka zablokowanej tętnicy. Podczas pomostowania wieńcowego wykorzystuje się zdrowe naczynia krwionośne pobrane z nogi, ramienia, klatki piersiowej lub brzucha i podłącza się je do naczyń w sercu w taki sposób, że krew omija chory lub zablokowany fragment. Po zabiegu pomostowania przywrócony jest normalny przepływ krwi. U wielu pacjentów po zabiegu pomostowania zmniejszają się takie objawy jak ból w klatce piersiowej i spłycenie oddechu.

Ryzyko związane z chirurgią naczyniową

Uszkodzenie naczyń lub zabieg operacyjny może spowolnić przepływ krwi zwiększając ryzyko zakrzepów. Środki znieczulające stosowane podczas zabiegów chirurgicznych mogą poszerzać naczynia krwionośne, co może zwiększać ryzyko gromadzenia się krwi i powstawania zakrzepów [46].

Niestety brak jest statystyk dotyczących występowania zakrzepicy po zabiegach chirurgii naczyniowej.

Przemijający napad niedokrwienny i udar mózgu

Przemijający napad niedokrwienny (ang. TIA-transient ischaemic attack)

O przemijającym napadzie niedokrwiennym mówimy wtedy, gdy dopływ krwi do części mózgu zatrzymuje się na krótki okres czasu. Pacjent będzie odczuwał objawy podobne do udaru do 24 godzin, ale najczęściej przez 1-2 godziny.

TIA powinno być odebrane jako sygnał ostrzegawczy, że prawdziwy udar może wystąpić w przyszłości, jeśli nie podejmie się kroków przeciwdziałających mu.

Przyczyny

TIA różni się od udaru. Po TIA, zakrzepy rozpadają się szybko i ulegają rozpuszczeniu. W odróżnieniu od udaru, TIA nie powoduje śmierci tkanki mózgowej.

Zatrzymanie dopływu krwi do części mózgu może być spowodowane:

- Zakrzepem krwi umiejscowionym w tętnicy mózgowej
- Zakrzepem krwi przemieszczającym się do mózgu z organizmu (np. z serca)
- Uszkodzeniem naczyń krwionośnych
- Zwężeniem naczynia krwionośnego w mózgu lub w naczyniu prowadzącym do mózgu

Wysokie ciśnienie krwi jest numerem jeden wśród zagrożeń TIA i udaru. Inne czynniki ryzyka to:

- Migotanie przedsionków
- Cukrzyca
- Udar w wywiadzie rodzinnym
- Wysokie stężenie cholesterolu
- Ryzyko wzrasta wraz z wiekiem, szczególnie po 55 roku życia
- Rasa (Afroamerykanie są bardziej narażeni na śmierć z powodu udaru).

U osób z chorobami serca lub słabym przepływem krwi w nogach spowodowanym zwężeniem naczyń również występuje zwiększone ryzyko TIA lub udaru.

Objawy pojawiają się nagle i trwają krótko (od kilku minut do 1-2 godzin) i znikają całkowicie. Mogą powtarzać się po jakimś czasie.

Objawy TIA są takie same jak objawy udaru i obejmują nagłe:

- Zawroty głowy
- Zmiany czujności (senność, brak kontaktu, utrata przytomności lub śpiączka)
- Zmiany odczuwania, w tym dotyku, bólu, temperatury, ciśnienia, słuchu i smaku
- Stan splątania lub utrata pamięci
- Trudności w połykaniu
- Trudności w pisaniu lub czytaniu
- Niedowład twarzy
- Niemożność w rozpoznawaniu przedmiotów lub osób
- Nietrzymanie moczu lub kału
- Utrata koordynacji i zmysłu równowagi, niezdarność lub problemy z chodzeniem
- Utrata wzroku w jednym lub obu oczach
- Drętwienie i mrowienie jednej lub obu stron ciała
- Zmiany osobowości, nastroju lub zmiany emocjonalne
- Zaburzenia mowy lub rozumienia słów
- Osłabienie jednej strony ciała

[47]

Epidemiologia

Surowa roczna zapadalność na TIA w populacji Europy wynosi między 21 a 42 na 100 000 mieszkańców. U pacjentów, u których wystąpił TIA ryzyko udaru jest większe [9].

Udar

Mózg reguluje wszystkie procesy organizmu – oddychanie, poruszanie się, pocenie się, sen, budzenie się, odczuwanie, nastrój, myśli i mowę. Aby wypełniać wszystkie te funkcje musi być nieustannie zaopatrywany w krew dostarczającą tlen oraz substancje odżywcze do komórek mózgu.

Istnieją dwa typy udaru. Udar niedokrwienny występuje najczęściej i stanowi 80% przypadków. Tętnica jest zablokowana przez zakrzep, co przerywa dostarczanie krwi do mózgu.

Udar niedokrwienny

Może być spowodowany zakrzepicą naczyń zaopatrujących mózg (zwany czasem udarem z zakrzepem), kiedy zakrzep krwi formuje się w jednej z głównych tętnic prowadzących do mózgu lub zatorem mózgowym (zwany czasem udarem zatorowym). O udarze zatorowym mówimy wtedy, gdy zakrzep krwi tworzy się w jakimkolwiek naczyniu w organizmie i przenoszony jest do tętnic zaopatrujących mózg na tyle małych, aby je zatkać. Zakrzep zatykając tętnicę powoduje udar.

Podczas migotania przedsionków, kiedy dwie górne komory serca – przedsionki – pracują nieregularnie zamiast normalnego rytmu, krew jest nieprawidłowo wypompowywana z serca. W rezultacie może wytworzyć się zakrzep i, jeśli umiejscowi się w tętnicy mózgowej, może spowodować udar.

Udary zakrzepowe mogą być spowodowane chorobą naczyń krwionośnych z odkładaniem się osadów tłuszczowych i cholesterolu. Proces ten nazywany jest miażdżycą. (Organizm uznaje te złogi na ścianach naczyń krwionośnych za uszkodzenia i reaguje na nie wytwarzaniem zakrzepów). Takie zwężenie naczyń krwionośnych pogarsza jeszcze arterioskleroza, czyli stwardnienie tętnic. Tkanka tłuszczowa lub pęcherzyki powietrza mogą również spowodować zator, a co za tym idzie udar, szczególnie na skutek poważnych urazów.

Udar krwotoczny

W pozostałych 20% przypadków udary spowodowane są uszkodzeniem naczyń krwionośnych w mózgu lub wokół mózgu, które powodują krwawienie lub krwotok.

Udary spowodowane uszkodzeniem naczynia lub wypływem krwi do mózgu mogą być wynikiem wielu uwarunkowań:

- Nieleczony tętniak mózgowy (wybrzuszenie naczynia krwionośnego w mózgu)
- Wysokie ciśnienie krwi
- Zespół nieprawidłowo zbudowanych naczyń krwionośnych, gdzie niektóre z nich są rozszerzone lub mają cieńsze niż normalnie ściany (malformacja tętniczo-żylna) co oznacza, że są bardziej podatne na pęknięcie.

Tętniaki rozwijają się przez wiele lat i zazwyczaj nie powodują widocznych zmian, aż do momentu pęknięcia.

Powody udaru

Każdy typ udaru spowodowany jest innymi przyczynami:

- Choroby tętnic
- Tętniaki – osłabione miejsce na ścianie tętnicy, które powoduje jej rozciągnięcie. Ściana naczynia może stać się tak cienka, że pęka powodując krwawienie do mózgu (udar krwotoczny)
- Migotanie przedsionków – ten rodzaj nieregularnej pracy serca (arytmia) może spowodować powstanie skrzepu krwi w sercu, który przemieszcza się następnie do mózgu [48].

Epidemiologia

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), co roku blisko 15 milionów ludzi choruje na udar, z czego 5 milionów umiera, a kolejne 5 milionów ulega trwałemu inwalidztwu, co sprawia, że udar jest drugą najczęstszą przyczyną śmierci i główną przyczyną niepełnosprawności.

Możliwość wystąpienia udaru dotyczy ludzi w każdym wieku obu płci. Jednak na całym świecie większość przypadków udaru występuje u osób po 65 roku życia; w każdej dekadzie po 55 roku życia współczynnik występowania udaru podwaja się zarówno u kobiet jak i u mężczyzn.

W oparciu o dane z siedmiu krajów (USA, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania i Japonia) udar występuje średnio u 214 osób na 100 000 na rok, z tendencją rosnącą o 1,9% z uwagi na starzenie się populacji [10, 11, 12, 13].

Cukrzyca

Cukrzyca jest zespołem powiązanych chorób, na skutek których organizm nie reguluje poziomu cukru (szczególnie glukozy) we krwi.

Krew dostarcza glukozę w celu zaopatrzenia organizmu w energię potrzebną do wykonywania codziennych czynności.

- Wątroba zamienia spożywane pokarmy w glukozę. Następnie glukoza wydzielana jest do krwioobiegu.
- U zdrowych osób poziom glukozy regulowany jest przez kilka hormonów, szczególnie przez insulinę. Insulina wytwarzana jest przez trzustkę, niewielki organ mieszczący się pomiędzy żołądkiem i wątrobą. Trzustka wytwarza również inne ważne enzymy wydzielane bezpośrednio do przewodu pokarmowego, które wspomagają trawienie pokarmów.
- Insulina pozwala na przenikanie glukozy z krwi do komórek organizmu, dla których jest ona źródłem energii.
- U osób z cukrzycą, albo nie wytwarzana jest wystarczająca ilość insuliny (cukrzyca typu I), albo nie jest ona prawidłowo wykorzystywana (cukrzyca typu II), albo dochodzi do obu tych przypadków naraz (co ma miejsce w kilku odmianach cukrzycy).
- U osób z cukrzycą, glukoza z krwi nie przenika skutecznie do komórek organizmu, dlatego stężenie glukozy pozostaje wysokie. Powoduje to niedobór glukozy w komórkach, ale również uszkodzenia niektórych organów i tkanek narażonych na działanie wysokiego stężenia glukozy.

Cukrzyca typu I

Organizm przestaje wytwarzać insulinę lub wytwarza zbyt mało insuliny potrzebnej do regulowania stężenia glukozy.

- Cukrzyca typu I jest najczęściej diagnozowana w okresie dziecięcym lub młodzieńczym.
- Cukrzyca typu I może występować u osób starszych na skutek uszkodzenia trzustki przez alkohol, chorobę lub chirurgiczne jej usunięcie. Powodem może również być postępująca niewydolność komórek beta trzustki, które jako jedyne są odpowiedzialne za wytwarzanie znaczącej ilości insuliny.
- Osoby z cukrzycą typu I wymagają codziennego podawania insuliny, aby podtrzymać życie.

Cukrzyca typu II

U osób z cukrzycą typu II, trzustka wydziela insulinę, jednak organizm jest częściowo lub zupełnie niezdolny do wykorzystania jej. Jest to czasami określane jako oporność na insulinę. Trzustka wydzielając coraz więcej insuliny usiłuje przezwyciężyć ten opór. U osób z insulinopornością rozwija się cukrzyca typu II, kiedy organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny, aby zaspokoić większe zapotrzebowanie.

- U co najmniej 90% dorosłych z cukrzycą występuje cukrzyca typu II.
- Cukrzyca typu II jest zazwyczaj diagnozowana u dorosłych, najczęściej po 45 roku życia.
- Cukrzycę typu II można zazwyczaj kontrolować dietą, zmniejszeniem masy ciała, wysiłkiem fizycznym i lekami doustnymi. Jednak więcej niż połowa pacjentów z cukrzycą typu II wymaga podawania insuliny w celu kontrolowania poziomu cukru we krwi w pewnym momencie choroby.

Powikłania cukrzycy

Oba rodzaje cukrzycy (typ I i typ II) ostatecznie prowadzą do wysokiego stężenia cukru we krwi zwanego hiperglikemią. Niekontrolowana przez dłuższy czas hiperglikemia prowadzi do uszkodzenia siatkówki oka, naczyń krwionośnych w nerkach, nerwów i innych naczyń krwionośnych.

- Uszkodzenie nerwów spowodowane cukrzycą (neuropatia cukrzycowa) jest główną przyczyną ran i owrzodzenia stóp.
- Uszkodzenie nerwów autonomicznego układu nerwowego może prowadzić do paraliżu żołądka (gastropareza), przewlekłej biegunki i niezdolności do kontrolowania rytmu serca i ciśnienia krwi podczas zmiany pozycji.
- Cukrzyca przyspiesza zmiany miażdżycowe (odkładania się płytek tłuszczu w tętnicach), co może prowadzić do ich zablokowania lub powstawania zakrzepów. Takie zmiany mogą powodować atak serca, udar i zmniejszenie ciśnienia krwi w kończynach (choroba naczyń obwodowych).
- Cukrzyca predysponuje również do podwyższonego ciśnienia krwi oraz wysokiego stężenia cholesterolu i trójglicerydów, które jeśli występują niezależnie lub razem z hiperglikemią zwiększają ryzyko chorób serca, nerek i innych powikłań ze strony układu krwionośnego [49].

Spodziewana liczba dorosłych z cukrzycą w 2010 roku to 55,2 mln, co stanowi 8,5% dorosłej populacji w Europie. Istnieje duże zróżnicowanie w zależności od kraju od 2,1% w Islandii, do 12% w Niemczech.

Kraje o największej liczbie zachorowań na cukrzycę typu I wśród młodych ludzi to Wielka Brytania, Rosja i Niemcy.

Wysoki współczynnik występowania zaburzeń tolerancji glukozy wśród dorosłej populacji jest konsekwencją starzenia się społeczeństw i tak w 2010 roku jedna trzecia populacji miała powyżej 50 lat, a w 2030 roku przewiduje się jej wzrost o 40% [15].

Migrena

Migrenowy ból głowy jest formą bólu głowy o pochodzeniu naczyniowym. Migrena spowodowana jest rozszerzeniem naczyń krwionośnych, które powoduje uwalnianie substancji chemicznych z włókien nerwowych, oplatających duże tętnice mózgowe. Rozszerzenie naczyń krwionośnych powoduje rozciągnięcie nerwów oplatających je oraz wydzielanie przez nerwy substancji chemicznych. Substancje te powodują stany zapalne, ból i następnie rozszerzenie tętnic.

Ataki migreny zazwyczaj aktywizują układ współczulny w organizmie. Współczulny układ nerwowy jest często traktowany jako część układu nerwowego, który kontroluje pierwotną odpowiedź na stres i ból, tzw. odpowiedź „walki lub ucieczki”, co powoduje wiele z objawów związanych z atakiem migreny; na przykład zwiększenie aktywności układu współczulnego w jelitach powoduje nudności, wymioty i biegunkę.

- Współczulny układ nerwowy opóźnia również opróżnianie żołądka do jelita cienkiego i w ten sposób zapobiega przedostaniu się leku doustnego do jelit i jego wchłonięciu.
- Zaburzone wchłanianie leków doustnych jest częstą przyczyną nieskuteczności leków przeciwmigrenowych.
- Zwiększona aktywność układu współczulnego zmniejsza przepływ krwi, a to prowadzi do błądności skóry oraz uczucia zimna w dłoniach i stopach.

- Zwiększona aktywność układu współczulnego przyczynia się również do większej wrażliwości na światło i dźwięk oraz do zaburzeń widzenia.

Migrena dotyczy 28 milionów Amerykanów, przy czym u kobiet występuje częściej (17%) niż u mężczyzn (6%). Migrena pozostaje cały czas w dużym stopniu niezdiagnozowana i nieleczona. Mniej niż połowa osób z migreną jest zdiagnozowana przez lekarza.

Objawy

Migrena jest chorobą przewlekłą z nawracającymi atakami. Większość (ale nie wszystkie) ataki migreny związane są z bólem głowy.

- Migrenowy ból głowy zazwyczaj opisywany jest jako intensywny, pulsujący lub tętniący umiejscowiony w jednej skroni.
- Ból zazwyczaj obejmuje jedną stronę głowy.
- Ból głowy zazwyczaj zmienia umiejscowienie z jednej strony głowy na drugą w kolejnych napadach.
- Migrenowy ból głowy pogarsza się podczas codziennych zajęć np. podczas wchodzenia po schodach.
- Nudności, wymioty, biegunka, bladość twarzy, zimne ręce i stopy oraz nadwrażliwość na światło i dźwięk zazwyczaj towarzyszą napadowi migreny. Typowy atak migreny trwa między 4 a 72 godziny.

Szacuje się, że około 40%-60% napadów migreny poprzedzonych jest objawami ostrzegawczymi, które mogą trwać godzinę lub dobę. Objawy te mogą obejmować:

- Senność,
- Rozdrażnienie,
- Uczucie zmęczenia,
- Depresja lub euforia,
- Ziewanie,
- Zwiększony apetyt na słodkie lub słone pokarmy.

Aura migrenowa

Szacuje się, że 20% migrenowych bólów głowy związanych jest z występowaniem aury migrenowej. Zazwyczaj aura poprzedza ból głowy, chociaż sporadycznie może występować jednocześnie z bólem głowy. Najczęściej występujące rodzaje aury migrenowej to:

1. Miganie, jaskrawe kolorowe światła o zygzakowatym kształcie (iluzje fortyfikacyjne), zazwyczaj pojawiają się w środku pola widzenia, stopniowo obejmując coraz większą jego część;
2. Plamy (mroczki) w polu widzenia, zwane również martwym polem.

Inne rodzaje aury migrenowej obejmują omamy słuchowe, zaburzenia smaku i węchu.

Przez około 24 godziny po napadzie migreny, pacjent może czuć się pozbawiony energii oraz odczuwać niewielki ból głowy wraz z wrażliwością na światło i dźwięk [50].

Epidemiologia

Migrena jest najczęstszą przyczyną nawracających umiarkowanych do ciężkich bólów głowy; w USA roczna częstość występowania wynosi 18% u kobiet i 6% u mężczyzn. Migrena najczęściej zaczyna występować w okresie pokwitania lub wczesnym okresie dorosłości, zmieniając się pod względem częstości i nasilenia w ciągu kolejnych lat; słabnie często po 50 roku życia. Badania wykazują, że występowanie migreny może być rodzinne.

Rak jelita grubego

Okrężnica i odbytnica są częścią układu pokarmowego. Razem tworzą długi umięśniony przewód zwany jelitem grubym. Okrężnica ma długość od 1,2 m do 1,5 m, a odbytnica to około 11 cm. Częściowo strawiony pokarm wchodzi do okrężnicy z jelita cienkiego. W okrężnicy dochodzi do wchłonięcia wody i składników odżywczych z pożywienia oraz do przetworzenia pozostałości w kał. Kał przechodzi przez okrężnicę do odbytnicy i wydalany jest z organizmu przez odbyt.

Normalnie, komórki w organizmie rosną i dzielą się na nowe komórki jakich potrzebuje organizm. Kiedy komórki starzeją się i obumierają, ich miejsce zajmują nowe komórki. Niekiedy, ten proces starzenia się przebiega nieprawidłowo. Nowe komórki namnażają się, gdy organizm ich nie potrzebuje, a stare komórki nie obumierają. Te dodatkowe komórki tworzą zespół tkanek zwanych naroślą lub guzem (nowotworem).

Nowotwór może być łagodny lub złośliwy:

- Łagodny nowotwór nie jest rakiem:
 - Guz łagodny rzadko zagraża życiu.
 - Większość guzów łagodnych można usunąć operacyjnie. Najczęściej nie odrastają.
 - Łagodne guzy nie zajmują tkanek wokół nich.
 - Komórki guzów łagodnych nie dają przerzutów do innych organów organizmu.
- Nowotwór złośliwy jest rakiem:
 - Nowotwory złośliwe zazwyczaj mają przebieg poważniejszy od guzów łagodnych. Mogą zagrażać życiu.
 - Nowotwory złośliwe często mogą być usunięte operacyjnie. Jednak czasami odrastają.
 - Nowotwory złośliwe mogą atakować i uszkodzić tkanki i organy wokół nich.
 - Komórki rakowe mogą wydostać się z nowotworu złośliwego i rozsiać się do innych organów. Komórki rakowe tworzą nowe nowotwory, które uszkadzają inne organy. Rozsianie się raka nazywamy przerzutami.

Rak jelita grubego często rozsiewa się do pobliskich węzłów chłonnych. Rak jelita grubego najczęściej daje przerzuty do wątroby. Lekarze nazywają to przerzutem nowotworowym lub metastazą.

Nie znane są dokładne przyczyny raka jelita grubego. Lekarze często nie są w stanie wyjaśnić dlaczego u jednej osoby rozwija się dana choroba, a u innej nie. Jednak jest jasne, że rak jelita grubego nie jest chorobą zakaźną. Nikt nie może zarazić się tą chorobą od innej osoby.

Badania wykazały, że u osób z pewnymi czynnikami ryzyka częściej niż u innych może dojść do rozwoju raka jelita grubego. W badaniach wykryto następujące czynniki ryzyka predysponujące do raka jelita grubego:

- *Wiek powyżej 50 lat:* Rak jelita grubego częściej występuje u osób starszych. Średnia wieku podczas diagnozy wynosi 72 lata.
- *Występowanie polipów jelita grubego:* Polipy rozrastają się w wewnętrznej ścianie okrężnicy lub odbytnicy. Większość polipów ma charakter łagodny, jednak niektóre polipy (gruczolaki) mogą stać się złośliwe.
- *Wywiad rodzinny:* Bliscy krewni (rodzice, rodzeństwo lub dzieci) osób z rakiem jelita grubego są podatniejsi na rozwój tej choroby, szczególnie jeśli nowotwór wystąpił w młodym wieku ich krewnego.
- *Zmiany genetyczne:* Zmiany w pewnych genach zwiększają ryzyko zachorowania na raka jelita grubego.
- *Rak w wywiadzie chorego:* Osoby, u których występował rak jelita grubego mogą po raz drugi zachorować.

- *Wrzodziejące zapalenie jelit lub choroba Crohna:* U osób, u których przez wiele lat występowały stany powodujące zapalenie jelita grubego (jak wrzodziejące zapalenie jelit lub choroba *Crohna*) występuje zwiększone ryzyko zachorowania na raka jelita grubego.
- *Dieta:* Badania sugerują, że dieta bogata w tłuszcze (szczególnie tłuszcze zwierzęce) i uboga w wapń, kwas foliowy i błonnik może zwiększać ryzyko raka jelita grubego. Również inne badania sugerują, że u osób, które spożywają mało owoców i warzyw ryzyko raka jelita grubego jest większe. Jednak wyniki badań nie zawsze są zgodne i potrzebne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć w jaki sposób dieta wpływa na ryzyko zachorowania na raka jelita grubego.
- *Palenie tytoniu:* U osób palących, ryzyko rozwoju polipów i raka jelita grubego jest zwiększone.

Objawy

Częstym objawem raka jelita grubego są zmiany w pracy jelit. Objawy obejmują:

- Biegunka lub zaparcia
- Uczucie, że jelita nie opróżniły się całkowicie
- Krew w stolcu (albo bardzo jasna, albo bardzo ciemna)
- Zmiana kształtu stolca
- Gazy, skurcze, uczucie pełności lub wzdęcia
- Utrata wagi bez wyraźnej przyczyny
- Uczucie zmęczenia przez cały czas
- Nudności lub wymioty

Najczęściej objawy te nie są spowodowane nowotworem. Inne przyczyny mogą powodować te same objawy. Jednak każdy, u którego występują takie objawy powinien zgłosić się do lekarza w celu prawidłowego zdiagnozowania i wdrożenia odpowiedniego leczenia tak szybko jak to możliwe [50].

Epidemiologia

Rak jelita grubego jest drugim nowotworem złośliwym najczęściej występującym w krajach rozwiniętych. Zapadalność na raka jelita grubego jest zazwyczaj większa u mężczyzn, a ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem, jako, że większość przypadków zdiagnozowano u pacjentów powyżej 50 lat. W latach 1998-2002, zapadalność na raka jelita grubego w Europie dla mężczyzn i kobiet wynosiła odpowiednio 38,5 i 24,6 [światowy współczynnik standaryzowany ASR-W] w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców [18].

Zespół Lyncha

Zespół Lyncha, czyli dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością jest typem dziedzicznego raka układu pokarmowego. U osób z zespołem Lyncha znacząco wzrasta ryzyko raka jelita grubego oraz innych nowotworów.

Bardziej prawdopodobne jest zdiagnozowanie raka w młodym wieku. Średnia wieku dla zdiagnozowanego raka jelita grubego u osób z zespołem Lyncha wynosi 45 lat w porównaniu z wiekiem 72 lata dla pozostałej populacji.

Klasyczne kryteria diagnostyczne dla zespołu Lyncha zwane są Kryteriami Amsterdamskimi:

- Trzech lub więcej krewnych z nowotworem powiązany z zespołem Lyncha*, w tym jeden krewny pierwszego stopnia w stosunku do pozostałych (rodzic, brat siostra lub dziecko).
- Rak jelita grubego występujący co najmniej w dwóch pokoleniach (rodzic i dziecko).
- Jeden lub więcej przypadków raka w rodzinie, rozpoznanych przed 50. rokiem życia.

Należy wykluczyć wcześniej zespół polipowatości rodzinnej.

*(rak jelita grubego, rak macicy, rak jelita cienkiego, moczowodu lub miedniczki nerkowej; niektórzy również włączają raka jajnika).

Definicja zespołu Lyncha wciąż się zmienia.

Istnieją dwie różne formy zespołu Lyncha: zespół Muir-Torre oraz zespół Turcota.

Jakie są przyczyny zespołu Lyncha?

Zespół Lyncha uwarunkowany jest genetycznie. Oznacza to, że ryzyko raka może być przekazywane z pokolenia na pokolenie w rodzinie. Zidentyfikowano kilka genów powiązanych z zespołem Lyncha. Są to MLH1, MSH2, MSH6 oraz PMS2. Mutacje jednego spośród tych genów powodują zwiększone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego i innych powiązanych nowotworów.

Większość mutacji, które powodują zespół Lyncha tworzy się w genach MLH1 lub MSH2. Jeśli w tkance guza stwierdzi się zmiany tych genów, krew pacjenta zostanie przebadana pod kątem zmian genetycznych.

Jak dziedziczony jest zespół Lyncha?

Zazwyczaj każda komórka posiada dwie kopie każdego genu: jedną odziedziczoną po matce, a drugą po ojcu. Zespół Lyncha wynika z wzoru dziedziczenia autosomalnego dominującego, w którym mutacja występuje tylko w jednej kopii genu u osoby z zwiększonym ryzykiem zachorowania na tę chorobę. Oznacza to, że rodzic z mutacją genu może przekazać kopię normalnego genu lub kopię z mutacją. Dlatego dziecko rodzica z mutacją genu ma 50% szansy na odziedziczenie tej mutacji. Rodzeństwo lub rodzic osoby z mutacją genu również mają 50% szansy na posiadanie tej samej mutacji.

Jak częsty jest zespół Lyncha?

Okolo 3-5% wszystkich przypadków raka jelita grubego uważane są za wynik zespołu Lyncha.

Jak diagnozowany jest zespół Lyncha?

Zespół Lyncha może być potwierdzony w badaniu krwi. U pacjentów, u których wywiad rodzinny sugeruje istnienie zespołu Lyncha, można przeprowadzić badania przesiewowe na tkance nowotworowej w celu określenia prawdopodobieństwa występowania zespołu Lyncha. Ponieważ rak jelita grubego występuje sporadycznie, testy genetyczne zalecane są u osób, u których wywiad rodzinny sugeruje występowanie zespołu Lyncha. Badania mutacji genów w zespole Lyncha mogą nie wypadać korzystnie dla przeciętnego człowieka.

Jakie jest szacowane ryzyko wystąpienia raka związanego z zespołem Lyncha?

Ogólne zagrożenie wystąpieniem raka dla osób z zespołem Lyncha

- | | |
|---|------------|
| • Rak jelita grubego | 80% |
| • Rak żołądka | 11% do 19% |
| • Rak wątroby i dróg żółciowych | 2% do 7% |
| • Rak układu moczowego | 4% do 5% |
| • Rak jelita cienkiego | 1% do 4% |
| • Nowotwór mózgu lub ośrodkowego układu nerwowego | 1% do 3% |

Zagrożenie wystąpieniem raka u kobiet z zespołem Lyncha

- | | |
|---------------|-----------|
| • Rak macicy | 0% do 60% |
| • Rak jajnika | 9% do 12% |

Jak wspomniano powyżej, zespół Lyncha związany jest z dużym ryzykiem wystąpienia innych nowotworów w tym raka trzustki i raka piersi [51].

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego opisywane jest w fachowej literaturze jako skuteczna terapia w następujących przypadkach:

- Zmniejszająca ryzyko zawału serca u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (np. z dusznicą bolesną).
- Zapobieganie nawrotom zawału serca.
- Zapobieganie tworzenia się zakrzepów krwi po zabiegach chirurgicznych przeprowadzanych na naczyniach krwionośnych (np. pomostowanie aortalno-wieńcowe).
- Profilaktyka wtórna udaru mózgu.
- Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą oraz wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.
- Zapobieganie rakowi jelita grubego u pacjentów z grupy ryzyka oprócz badań przesiewowych.

Dodatkowo dla mocy 100 mg, 160 mg, 300 mg:

- W leczeniu ostrego zawału serca.
- Leczenie migreny.

Dodatkowo dla mocy 300 mg:

W zapobieganiu raka jelita grubego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z zespołem Lyncha (rzadkie zaburzenia genetyczne).

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie dotyczy.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania/Leczenie
Przedłużające się krwawienie, trombocytopenia, zewnętrzne i wewnętrzne krwawienie, w tym krwawienia z układu żołądkowo-jelitowego	Trombocytopenia jest terminem medycznym określającym małą liczbę płytek krwi. Płytki krwi (trombocyty) to bezbarwne komórki krwi, które odgrywają ważną rolę w krzepnięciu krwi. Płytki krwi zapobiegają upływowi krwi poprzez zatykanie i tworzenie zakrzepów w miejscu uszkodzenia naczynia. Ryzyko krwawienia jest większe u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwwzakrzepowe. Krwawienie i przedłużające się krwawienie znane są jako potencjalne ciężkie działania niepożądane występujące podczas leczenia z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego (ASA)	Podczas leczenia należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on zwiększać ryzyko krwawienia z układu pokarmowego. Należy dokładnie obserwować wszystkie objawy wskazujące na krwawienie zewnętrzne jak i wewnętrzne (np. siniaki). Jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek objawy ze strony układu pokarmowego (np. nieżyt żołądka) lub jeśli u pacjenta występował wrzód żołądka lub krwawienie z układu pokarmowego należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu kwasu acetylosalicylowego (ASA).
Ostra niewydolność nerek	Ostra niewydolność nerek to nagła utrata czynności nerek. Jeśli pacjent przyjmuje duże dawki kwasu acetylosalicylowego przez wiele lat, może wystąpić niewydolność nerek. Należy zachować szczególną ostrożność jeśli czynność nerek jest już zaburzona.	Lekarz zaleci zbadanie czynności nerek jeśli pacjent przyjmuje duże dawki kwasu acetylosalicylowego przez wiele lat. Należy ocenić stan pacjentów z oznakami lub objawami niewydolności nerek oraz wdrożyć odpowiednie leczenie.
Zmniejszone wydzielanie kwasu moczowego – dna moczanowa	Podawany w małych dawkach, kwas acetylosalicylowy może zmniejszać wydzielanie kwasu moczowego, co może	Lekarz powinien wdrożyć odpowiednie postępowanie.

	powodować napady dny moczanowej u pacjentów z grupy ryzyka.	
Wywoływanie napadów astmy	Napady astmy są rzadkim działaniem niepożądanych podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym.	Nie należy przyjmować kwasu acetylosalicylowego jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość (alergia, astma) na inne salicylany lub podobne substancje. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku astmy.
Zespół Reye'a	Zespół Reye'a jest zagrażającym życiu powikłaniem charakteryzującym się przewlekłymi wymiotami, odwodnieniem, zaburzeniem świadomości i drgawkami.	Nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego u dzieci. Jeśli po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego dziecko wymiotuje, jest odwodnione, ma zaburzenia świadomości i występują u niego drgawki, wymagane jest natychmiastowe leczenie w oddziale intensywnej opieki medycznej.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Wnioskodawca nie przewiduje żadnych badań po wprowadzeniu do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Obawy związane z bezpieczeństwem	Komentarz
01.01.	10.03.2016	Aktualizacja ze względu na zmiany w przepisach dotyczących rejestracji (włączenie dodatkowego produktu dotyczącego procedury narodowej w Szwecji; dodanie aktualnej informacji dotyczącej produktu w Aneksie 2; uaktualnienie Aneksu 3)	