

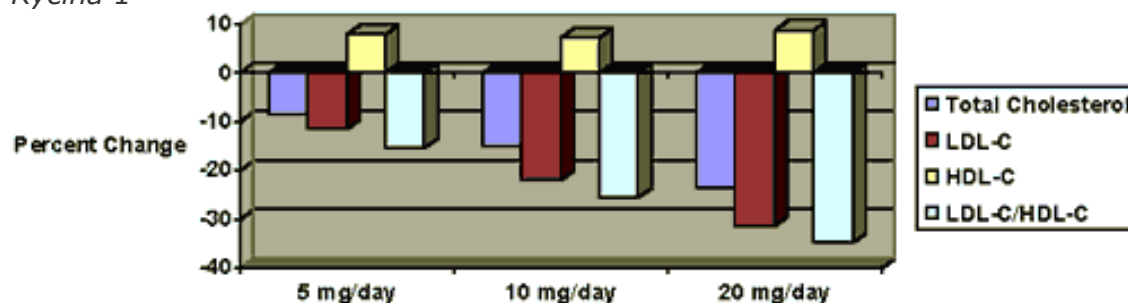
POLICOSANOL

- I. Skuteczność kliniczna
- II. Badania porównawcze względem leków zmniejszających stężenia cholesterolu, z podwójnie ślełą próbą
- III. Badania z podwójnie ślełą próbą na szczególnych populacjach pacjentów
- IV. Działanie przeciwpłytkowe
- V. Działanie w postaci poprawy dławicy piersiowej
- VI. Działania niepożądane, bezpieczeństwo stosowania i właściwości toksykologiczne
- VII. Przeciwwskazania
- VIII. Interakcje z innymi lekami
- IX. Podsumowanie
- X. Piśmiennictwo

I. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Polikozanol jest nowym środkiem zmniejszającym stężenia cholesterolu. Istnieje wyjątkowa dokumentacja kliniczna, potwierdzająca jego skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i dobrą tolerancję u pacjentów z hipercholesterolemią typu II oraz u pacjentów z wtórną hipercholesterolemią związaną z cukrzycą lub zespołem nerczycowym. Przeprowadzono badania kliniczne o krótkim lub długim okresie obserwacji, z randomizacją, z grupą kontrolną placebo albo porównawcze względem statyn (lowastatyna, prawastatyna, simwastatyna), fibratów (bezafibrat i gemfibrozyl), acipimoksu i probukolu, z udziałem prawie 3000 uczestników. W tych badaniach stwierdzono, że polikozanol w dawkach od 5 do 20 mg na dobę powoduje znamienne poprawę stężeń cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL oraz wskaźników cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL oraz cholesterolu LDL do cholesterolu HDL. Polikozanol powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu w okresie pierwszych 6 – 8 tygodni stosowania. Przy stosowaniu w dawce dobowej 10 mg polikozanolu na noc, stężenia cholesterolu LDL zmniejszały się zwykle 20% do 25%, w ciągu sześciu miesięcy leczenia. Przy przyjmowaniu w dawce 20 mg, stężenia cholesterolu LDL zmniejszały się zwykle o 25% – 30%. Stężenia cholesterolu HDL zwykle zwiększały się o 15% do 25%, po dwóch miesiącach leczenia. Połączenie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL oraz zwiększenia stężenia cholesterolu HDL powoduje znaczną poprawę wskaźnika LDL do HDL.

Rycina 1



Rycina 1. Działanie polikozanolu w postaci zmniejszenia stężenia lipidów zależy od dawki. (Na rycinie przedstawiono zmiany odsetkowe w porównaniu do placebo, po ośmiu tygodniach leczenia.)²²

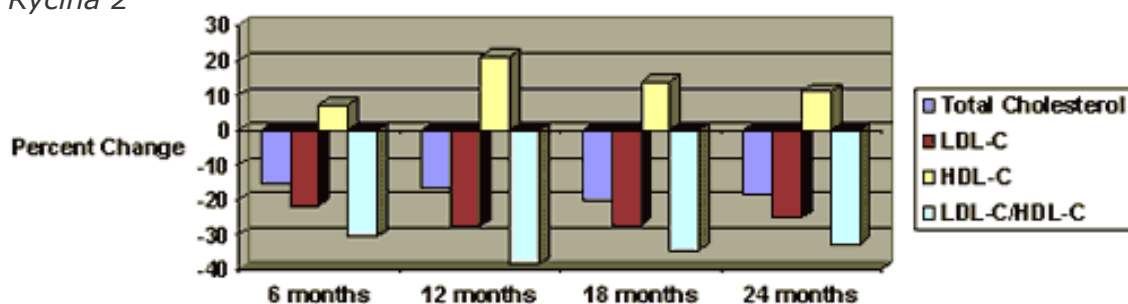
[Percent Change =] Zmiana odsetkowa

[Total Cholesterol =] Stężenie całkowite cholesterolu

[mg/day =] mg na dobę

Uzyskiwana poprawa stężeń lipidów jest korzystniejsza od obserwowanej przy stosowaniu statyn. Badania porównawcze wykazały, że 10 mg polikozanolu ma równą skuteczność, jak 20 mg lowastatyny, 10 mg prawastatyny lub 10 mg simwastatyny. Statyny mają dobrze znane działania niepożądane, natomiast polikozanol jest zupełnie bezpieczny w stosowaniu. Ponadto, nie wykazano żadnych niekorzystnych interakcji polikozanolu z innymi lekami. Można go bezpiecznie stosować u pacjentów z cukrzycą, osób w wieku podeszłym oraz pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby albo ciężkim uszkodzeniem wątroby, bez obawy o działania niepożądane. Oprócz wpływu na stężenia cholesterolu, polikozanol ma dodatkowe korzystne działanie przeciw miażdżycy. Zapobiega on nadmiernej agregacji płytek, nie wpływając na krzepnięcie. Polikozanol zapobiega proliferacji komórek mięśni gładkich do błony wewnętrznej tętnicy. Ma dobre działanie jako antyoksydant w zapobieganiu oksydacji LDL. Zaleca się przyjmowanie polikozanolu w dawce 10 mg, w połączeniu z posiłkiem wieczornym. Preparat stosuje się wieczorem, ponieważ cholesterol jest wytwarzany w nocy. Podobnie jak w przypadku innych środków zmniejszających stężenie cholesterolu, dawkowanie można skorygować według stężenia cholesterolu we krwi co około 8 tygodni terapii.

Rycina 2



Rycina 2. Działanie polikozanolu w dawce 10 mg na dobę utrzymuje się przy jego długotrwałym stosowaniu (porównanie względem placebo).²⁹

[Percent Change =] Zmiana odsetkowa

[Total Cholesterol =] Stężenie całkowite cholesterolu

[months =] miesięcy

II. BADANIA PORÓWNAWCZE WZGLĘDEM LEKÓW ZMNIEJSZAJĄCYCH STĘŻENIA CHOLESTEROLU, Z PODWÓJNIE ŚLĘPĄ PRÓBĄ

Przeprowadzono randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą, z krótkimi okresami obserwacji, z udziałem pacjentów z hipercholesterolemią typu II, w których porównano działanie polikozanolu z działaniem statyn (lowastatyna, simwastatyna, prawastatyna), fibratów (gemfibrozyl), acipimoksu i probukolu.

Porównanie z lowastatyną

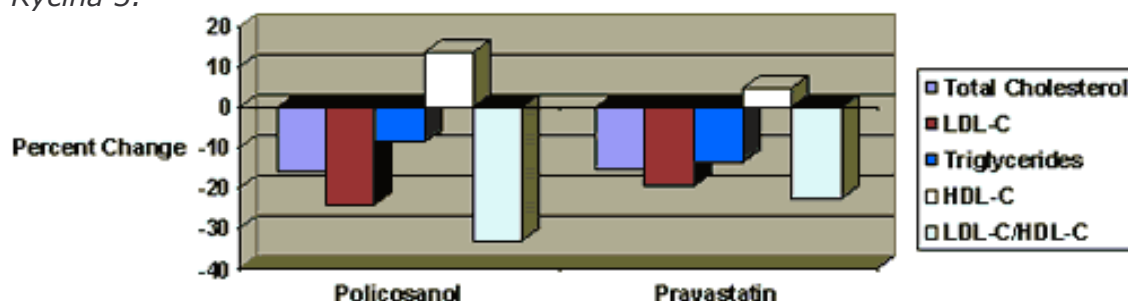
Polikozanol podawany przez osiem tygodni w dawce 10 mg na dobę miał podobną skuteczność, jak lowastatyna w dawce 20 mg na dobę.^{31,32} Oba środki powodowały podobne zmniejszenie stężeń cholesterolu lipoprotein o małej gęstości, natomiast lowastatyna była nieco bardziej skuteczna niż polikozanol pod względem zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego. Niemniej jednak, tylko polikozanol powodował znamienne zwiększenie stężenia cholesterolu HDL w tych badaniach. Polikozanol zwiększał stężenia HDL o ponad 17% w porównaniu z wartościami początkowymi, natomiast lowastatyna powodowała nieznaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL. Inną zaletą polikozanolu polega na tym, że nie ma on działania

toksycznego na wątrobę. Lowastatyna zwiększa aktywność aminotransferaz oraz fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi znamienne, ale w umiarkowanym stopniu. Polikozanol nie ma takiego działania. Również inne rodzaje działań niepożądanych występują częściej u pacjentek leczonych lowastatyną.

Porównanie z prawastatyną

Porównano działanie polikozanolu podawanego w dawce 10 mg na dobę i prawastatyny w takiej samej dawce. Okres obserwacji wynosił 8 tygodni.³³ W grupie pacjentów przyjmujących polikozanol stwierdzono większe zmiany odsetkowe stężeń cholesterolu LDL i cholesterolu HDL, w porównaniu do grupy osób przyjmujących prawastatynę. Działania niepożądane występowały częściej w grupie przyjmującej prawastatynę, w porównaniu do grupy polikozanolu. Prawastatyna powodowała znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej, natomiast polikozanol nie wykazywał działania toksycznego na wątrobę.

Rycina 3.



Rycina 3. Skuteczność polikozanolu w porównaniu do prawastatyny w leczeniu hipercholesterolemii typu II.³³

[Percent Change =] Zmiana odsetkowa

[Total Cholesterol =] Stężenie całkowite cholesterolu

[Triglycerides =] Trójglicerydy

[Policosanol =] Polikozanol

[Pravastatin =] Prawastatyna

Porównanie z simwastatyną

Stwierdzono, że polikozanol i simwastatyna są równie skuteczne w przy stosowaniu w dawkach po 10 mg na dobę, przez 8 tygodni, w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią typu II.^{34,35} U pacjentów z hipercholesterolemią typu II i współistniejącą cukrzycą insulinoniezależną polikozanol znamienne zwiększał stężenie cholesterolu LDL, natomiast simwastatyna stężenia tego nie zwiększała.³⁵ Również w tym badaniu stwierdzono większą częstość występowania działań niepożądanych w grupie przyjmujących simwastatynę, niż w grupie polikozanolu.

Porównanie z fibratami

Przeprowadzono różne badania, w których porównano działanie polikozanolu i fibratów, takich jak gemfibrozyl i bezafibrat.^{36–38} Wyniki badań wykazały, że polikozanol powoduje nieco większe obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu w surowicy krwi, cholesterolu LDL, ApoB oraz wskaźników aterogennych: cholesterol całkowity/cholesterol HDL oraz cholesterol LDL/cholesterol HDL. Fibraty natomiast zmniejszały bardziej skutecznie stężenia trójglicerydów. Podobne wyniki uzyskano pod względem zwiększania stężenia cholesterolu HDL. Podobnie jak statyny, fibraty zwiększały aktywności aminotransferaz, natomiast polikozanol ich nie zwiększał.

Wśród pacjentów przyjmujących fibraty częściej występowały działania niepożądane w porównaniu do pacjentów leczonych polikozanolem.

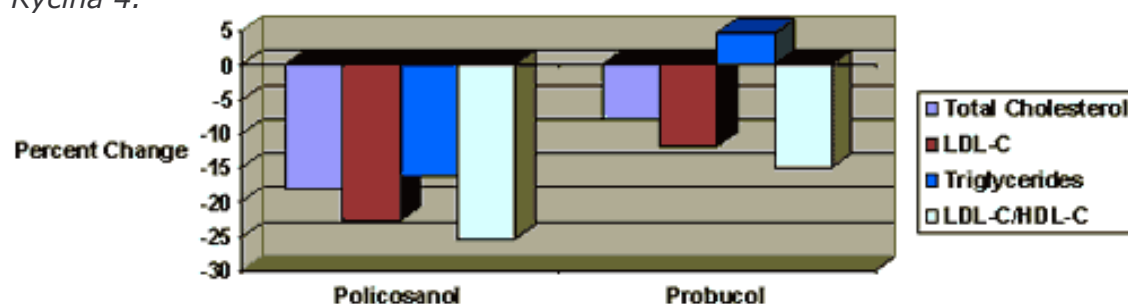
W porównaniu do acipimoksu

Przeprowadzono badanie porównawcze z podwójnie ślepą próbą, z okresem obserwacji wynoszącym osiem tygodni, z udziałem pacjentów z hipercholesterolemią typu II, względem acipimoksu. Stwierdzono, że polikozanol jest bardziej skuteczny od acipimoksu w zmniejszaniu stężenia cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego.³⁹ Ponadto, w grupie leczonej polikozanolem stężenia Lp(a) w surowicy krwi były znacząco zmniejszone, zarówno w całej populacji badanej (zmniejszenie o 32,6%), jak i w warstwie z dużymi początkowymi stężeniami Lp(a) (>30 mg/dl) (zmniejszenie o 57,4%). Lipoproteina a (Lp[a]) jest to lipoproteina osocza krwi, której struktura i skład są bardzo podobne do LDL, ale zawiera ona jedną dodatkową cząsteczkę białka adhezyjnego o nazwie apolipoproteina (a). Zwiększone stężenia Lp(a) w osoczu krwi są niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, szczególnie u pacjentów ze zwiększonymi stężeniami cholesterolu LDL. W istocie, jak wykazano, duże stężenie Lp(a) jest związane z dziesięciokrotnie większym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej, w porównaniu do zwiększonego stężenia cholesterolu LDL. Wynika to stąd, że LDL jako takie nie posiadają adhezyjnej apolipoproteiny (a). W następstwie tego LDL nie przylegają łatwo do ściany tętnicy. Stężenia Lp(a) poniżej 20 mg/dl są związane z małym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej, stężenia w zakresie od 20 do 40 mg/dl – z ryzykiem umiarkowanym a stężenia powyżej 40 mg/dl z bardzo dużym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej.

W porównaniu z probukolem

Przeprowadzono badanie porównawcze działania polikozanolu (10 mg na dobę) i probukolu (1000 mg na dobę) u pacjentów z hipercholesterolemią typu II, z okresem obserwacji, wynoszącym 8 tygodni. Badanie wykazało, że polikozanol był bardziej skuteczny pod względem zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL i stężenia cholesterolu całkowitego, niż probukol.⁴⁰ Oba leki były bezpieczne w stosowaniu i dobrze tolerowane.

Rycina 4.



Rycina 4. Skuteczność polikozanolu w porównaniu do probukolu w leczeniu hipercholesterolemii typu II.⁴⁰

[Percent Change =] Zmiana odsetkowa

[Total Cholesterol =] Stężenie całkowite cholesterolu

[Triglycerides =] Trójglicerydy

[Policosanol =] Polikozanol

[Probucol =] Probukol

III. BADANIA Z PODWÓJNIE ŚLEPĄ PRÓBĄ NA SZCZEGÓLNYCH POPULACJACH PACJENTÓW

Stosowanie polikozanolu u pacjentów z cukrzycą

Polikozanol podawany pacjentom z cukrzycą insulinoniezależną i hipercholesterolemią typu II powodował znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, stężenia całkowitego cholesterolu w surowicy krwi oraz wskaźników aterogennych, przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia cholesterolu HDL. Ponadto, polikozanol nie miał niekorzystnego wpływu na wyrównanie glikemii u pacjentów z cukrzycą, co stwierdzono poprzez analizę jego wpływu na stężenia glukozy we krwi oraz wskaźniki hemoglobiny glikowanej (HbA1c).^{41,42}

Tabela 1. Wpływ polikozanolu na stężenia lipidów w surowicy krwi u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.⁴¹

<i>Leczenie</i>	<i>Parametr wyjściowy</i>	<i>Parametr po 12 tygodniach</i>	<i>Zmiana w procentach</i>
Stężenie całkowite cholesterolu (mmol/l)			
Polikozanol	7,51	5,35	-28,9
Placebo	7,94	8,01	+0,4
Cholesterol LDL (mmol/l)			
Polikozanol	5,27	3,05	-44,4
Placebo	5,32	5,56	+3,4
Cholesterol HDL (mmol/l)			
Polikozanol	1,47	1,58	+23,5
Placebo	1,51	1,52	+0,7
Trójglicerydy (mmol/l)			
Polikozanol	2,06	1,96	-2,4
Placebo	2,45	2,11	+6,5
Wskaźnik cholesterol całkowity/cholesterol HDL			
Polikozanol	5,88	3,52	-38,3
Placebo	5,72	6,03	+3,8
Wskaźnik cholesterol LDL/cholesterol HDL			
Polikozanol	4,25	2,01	-51,6
Placebo	3,99	4,16	+2,9

Stosowanie polikozanolu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Polikozanol znacząco zmniejszał stężenie cholesterolu LDL (-19,1%), stężenie całkowitego cholesterolu (-13%) oraz wskaźniki: cholesterol całkowity/cholesterol HDL (-20%) i cholesterol LDL/cholesterol HDL (-24,2%) u pacjentów z hipercholesterolemią, przy znaczącym zwiększeniu stężeń cholesterolu HDL (+17,1%).⁴³ Po 12 miesiącach terapii polikozanol znacząco zmniejszał skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (-10 mm Hg). Tymczasem w grupie placebo ciśnienie tętnicze krwi pozostało niezmienione. Wielu pacjentów przyjmowało beta-adrenolityki i leki moczopędne, czyli leki z grup, o których wiadomo, że mają niekorzystny wpływ na stężenia lipidów we krwi.

Stosowanie polikozanolu u pacjentów w wieku podeszłym

Polikozanol podawany przez krótki albo przez długi okres pacjentom z hipercholesterolemią, w wieku ponad 60 lat, był skuteczny, bezpieczny w stosowaniu i dobrze tolerowany.^{44,45} W tej populacji polikozanol charakteryzował się podobną skutecznością, jak w grupie pacjentów w wieku poniżej 60 lat. W Tabeli 3 przedstawiono główne wyniki, uzyskane po 6 i po 12 miesiącach leczenia, w badaniu z długim okresem obserwacji, z udziałem pacjentów w wieku podeszłym. Szczególne

znaczenie w leczeniu pacjentów w wieku podeszłym ma niestwierdzenie działań niepożądanych związanych z preparatem. U pacjentów w wieku podeszłym istnieje większe ryzyko działań niepożądanych leków z powodu zmniejszenia klirensu nerkowego i wątrobowego oraz częstej obecności chorób współistniejących lub przyjmowania innych leków.

Tabela 2. Wpływ polikozanolu na stężenia lipidów w surowicy krwi u pacjentów w wieku podeszłym z hipercholesterolemią

<i>Leczenie</i>	<i>Parametr wyjściowy</i>	<i>Parametr po 6 miesiącach</i>	<i>Parametr po 12 miesiącach</i>	<i>Zmiana w procentach</i>
Stężenie całkowite cholesterolu (mmol/l)				
Polikozanol	7,68	6,67	6,43	-16,4
Placebo	7,33	7,46	7,57	+0,03
Stężenie cholesterolu LDL (mmol/l)				
Polikozanol	5,40	4,34	4,10	-24,1
Placebo	4,99	5,22	5,24	+4,8
Stężenie cholesterolu HDL (mmol/l)				
Polikozanol	1,28	1,28	1,36	+5,9
Placebo	1,28	1,25	1,25	-2,4

Pacjenci z hipercholesterolemią typu II i zaburzeniami czynności wątroby

Wykazano, że skuteczność polikozanolu u pacjentów z hipercholesterolemią typu II i zaburzeniami czynności wątroby jest podobna, jak u pacjentów z hipercholesterolemią bez upośledzenia czynności wątroby.⁴⁶ Polikozanol zmniejszył stężenie całkowite cholesterolu (-13,6%), cholesterolu LDL (-19,1%), wskaźnik cholesterol LDL/cholesterol HDL (-25,5%) oraz zwiększył stężenie cholesterolu HDL (+11,5%). Ponadto, jak wykazano, polikozanol zmniejszał aktywność aminotransferazy alaninowej i gamma-glutamylotranspeptydazy, do wartości prawidłowych.

Stosowanie polikozanolu u pacjentów z zespołem nerczycowym

Polikozanol skutecznie zmniejszał stężenie całkowite cholesterolu, stężenie cholesterolu LDL i trójglicerydów, natomiast zwiększał stężenie cholesterolu HDL u pacjentów z zespołem nerczycowym, bez niekorzystnego wpływu na czynność nerek.⁴⁷

IV. DZIAŁANIE PRZECIWPŁYTKOWE

Polikozanol zmniejsza agregację płytek, poprzez wpływ na syntezę prostaglandyn. W szczególności, polikozanol zmniejsza stężenia tromboksanu A₂, substancji nasilającej agregację płytek, w surowicy krwi, oraz zwiększa stężenia prostacykliny, prostaglandyny hamującej agregację płytek. Badania kliniczne wykazały, że polikozanol znamienne hamuje agregację płytek, bez wpływu na parametry układu krzepnięcia.^{9–11} Działanie polikozanolu na agregację płytek jest korzystne przy jego porównaniu do działania kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach.⁴⁸

Tabela 3. Wpływ polikozanolu (10 mg na dobę) lub placebo na agregację płytek w grupie 30 zdrowych ochotników

	<i>Parametr wyjściowy</i>	<i>Parametr po leczeniu</i>	<i>Różnica</i>
--	---------------------------	-----------------------------	----------------

Kwas arachidonowy 0,5 mmol/l			
Polikozanol	68,5	43,3	-25,2
Placebo	70,0	72,5	+2,6
Adrenalina 1,25 x 10⁻⁵ mol/l			
Polikozanol	63,8	46,0	-17,8
Placebo	59,1	62,8	+3,8
Kolagen 0,5 µg/ml			
Polikozanol	67,7	51,8	-16,0
Placebo	64,0	67,5	+3,6
ADP 2 x 10⁻⁶ mol/l			
Polikozanol	56,7	50,9	-5,8
Placebo	54,7	57,9	+3,2

V. DZIAŁANIE W POSTACI POPRAWY DŁAWICY PIERSIOWEJ

Wykazano, że polikozanol poprawia przebieg kliniczny oraz wynik elektrokardiograficznej próby wysiłkowej u pacjentów z chorobą wieńcową, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym perfuzji mięśnia sercowego.⁴⁹ W badaniu z podwójnie ślepą próbą 15 pacjentów przyjmowało po 5 mg polikozanolu dwa razy na dobę. Innych 15 pacjentów przyjmowało ten lek plus 125 mg kwasu acetylosalicylowego, a dalszych 15 pacjentów otrzymywało placebo i taką samą dawkę kwasu acetylosalicylowego. Okres obserwacji wynosił 20 miesięcy. Wizyta początkowa obejmowała elektrokardiograficzną próbą wysiłkową oraz badania stężeń lipidów w surowicy krwi. W grupach przyjmujących polikozanol stwierdzono korzystne zmiany: poprawę klasyfikacji czynnościowej, zmniejszenie nasilenia dławicy spoczynkowej i wysiłkowej oraz znamienne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń sercowych. Zaobserwowano korzystne zmiany reakcji segmentu ST, odpowiadającej niedokrwieniu, szczególnie u pacjentów przyjmujących polikozanol w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym.

VI. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE, BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA I WŁAŚCIWOŚCI TOKSYKOLOGICZNE

Polikozanol charakteryzuje się bardzo dobrymi właściwościami w zakresie bezpieczeństwa stosowania. W badaniach klinicznych polikozanol nie miał niekorzystnego wpływu na żaden parametr kliniczny lub laboratoryjny. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna do stwierdzanej w grupie placebo. Wskaźnik przerwania przyjmowania polikozanolu w badaniu z krótkimi lub długimi okresami obserwacji był porównywalny lub nawet mniejszy w porównaniu do grupy placebo. Jedynie 0,2% pacjentów przyjmujących polikozanol wycofało się z badań przed ich zakończeniem, z powodu działań niepożądanych, w porównaniu z 0,6% pacjentów w grupie placebo. Badania porównawcze wykazały wskaźnik przerwania stosowania leku badanego z powodu działań niepożądanych, wynoszący 0,9% w grupie pacjentów przyjmujących polikozanol, w porównaniu do 4,4% wśród pacjentów przyjmujących inne leki obniżające stężenia lipidów (np. statyny, fibraty, probukol i acipimoks). Tolerancję na polikozanol określono w szeroko zakrojonym badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu leku na rynek. Ogółem objęto obserwacją 27.879 pacjentów (17.225 pacjentów obserwowanych do dwóch lat oraz 10.654 pacjentów obserwowanych do czterech lat). Wszyscy pacjenci przyjmowali polikozanol przez co najmniej jeden miesiąc. W okresie obserwacji 86 pacjentów (0,31%) zgłaszało działania niepożądane, z których najczęstszym było zmniejszenie masy ciała. Dwudziestu dwóch pacjentów (0,08%) przerwało przyjmowanie polikozanolu z powodu przypuszczalnych działań niepożądanych.⁵⁰ Przy podawaniu leku w dawce pojedynczej (1000 mg na dobę) 50 razy większej od maksymalnej

dawki zalecanej do stosowania (20 mg na dobę) zdrowym ochotnikom, nie stwierdzono działań niepożądanych, czyli objawów przedawkowania. Badania na zwierzętach wykazały, że polikozanol jest prawie całkowicie nietoksyczny, ponieważ dawka doustna LD50 u szczurów, myszy, królików i psów wynosi > 5000 mg/kg. Przyrost masy ciała, testy behawioralne, biochemiczne i hematologiczne u zwierząt, które przeżyły cały okres badania (14 dni) nie wykazały różnic między grupą leczoną a grupą kontrolną. Ponadto, analiza masy narządów oraz badania histopatologiczne nie wykazały różnic między grupami.^{51,52} Polikozanol podawano w stopniowo zwiększanych dawkach doustnie małpom z gatunku *Macaca arctoides* i stwierdzono, że nawet przy największej dawce (500 mg/kg masy ciała) polikozanol był dobrze tolerowany. Podobne wyniki uzyskano w badaniach nad działaniem toksycznym leku przy jego przewlekłym podawaniu doustnym u szczurów, psów i małp.^{53–55} Polikozanol nie miał niekorzystnego wpływu na płodność i rozmnażanie się zwierząt doświadczalnych, nie wykazywał także działania mutagennego lub karcynogennego.^{56–60} W szczególności, polikozanol podawany doustnie w dawkach do 500 – 1000 mg/kg masy ciała w okresie organogenezy nie miał działania embriotoksycznego albo teratogennego u szczurów lub królików. Badania z obserwacją wielu generacji zwierząt nie wykazały działania toksycznego polikozanolu.

VII. PRZECIWWSKAZANIA

Ciąża

Wprawdzie polikozanol nie miał działania teratogennego u szczurów lub królików, ani nie miał wpływu na ich płodność lub rozmnażanie się, jednak nie wolno stosować tego leku u kobiet w ciąży. Przyczyna tego ograniczenia jest następująca: cholesterol i związane z nim produkty metabolizmu są potrzebne do odpowiedniego rozwoju płodu. Ze względu na to, że hipercholesterolemia i miażdżyca są chorobami przewlekłymi, nie można uznać przerwania terapii zmniejszającej stężenia lipidów na okres 9 miesięcy za dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej.

Laktacja

Nie wiadomo, czy polikozanol lub czynne metabolity substancji czynnych są wydzielane z mlekiem kobiecym w okresie laktacji. Z tego powodu należy przerwać terapię w okresie laktacji.

Stosowanie u dzieci

Nie określono dokładnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci. Aktualnie nie zaleca się leczenia dzieci z zastosowaniem polikozanolu.

VIII. INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

W badaniach na zwierzętach oraz w badaniach na zdrowych ochotnikach wykazano, że istnieje synergizm działania polikozanolu z właściwościami przeciwpłytkowymi kwasu acetylosalicylowego. Podobne wyniki uzyskano w różnych modelach zwierzęcych niedokrwienia i zakrzepicy. Wcześniej podawanie polikozanolu hamowało rozwój wrzodów żołądka wywołanych przez kwas acetylosalicylowy u zwierząt doświadczalnych.

Antykoagulanty

Podawanie pojedynczych lub wielokrotnych dawek polikozanolu drogą doustną nie miało znamionnego wpływu na aktywność fibrynolityczną lub czas krwawienia u szczurów. Wykluczono interakcje pomiędzy polikozanolem i heparyną lub warfaryną.⁶¹

Fenazon i teofilina

Fenazon jest lekiem modelowym, który stosuje się do określenia, czy istnieją interakcje pomiędzy lekami metabolizowanymi przez enzymy mikrosomalne wątroby (układ cytochromu P450). Polikozanol podawany psom rasy beagle przez 3 – 4 tygodni nie miał wpływu na właściwości farmakokinetyczne fenazonu lub teofiliny. Wynika stąd, że nie ma interakcji pomiędzy polikonazolem a procesami metabolizmu leków, w tym układem mikrosomalnego cytochromu P450.

Inne leki jednocześnie przyjmowane

Wprawdzie nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych nad ewentualnymi interakcjami, jednak w badaniach klinicznych z krótkim lub długim okresem obserwacji polikozanol podawano jednocześnie z antagonistami wapnia, inhibitorami konwertazy angiotensyny, beta-adrenolitykami, meprobamatem, lekami moczopędnymi, lekami rozszerzającymi naczynia z grupy azotanów, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, anksjolitykami, lekami przeciwdepresyjnymi, neuroleptykami, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, digoksyną, warfaryną, hormonami tarczycy, lekami przeciwrzodowymi i innymi lekami, bez objawów klinicznie istotnych niekorzystnych interakcji między lekami.

IX. PODSUMOWANIE

Polikozanol jest to mieszanina alkoholi alifatycznych, pochodzących z wosku trzciny cukrowej. Substancje czynne polikozanolu zmniejszają stężenia cholesterolu z udziałem różnych mechanizmów. Polikozanol hamuje wytwarzanie cholesterolu, ale na etapie wcześniejszym, niż reduktaza hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A. Ponadto, polikozanol ma wyjątkowe działanie na metabolizm cholesterolu LDL. W szczególności, polikozanol nasila procesy z udziałem receptorów dla LDL. Zwiększa on przyłączanie się LDL do receptorów, poprawia transport LDL do komórki wątrobowej i znamionnie nasila rozpad cholesterolu LDL. Jak wykazano, oprócz zmniejszania stężenia LDL, polikozanol zwiększa stężenie HDL, chroni przed działaniem wolnych rodników tlenowych na cholesterol LDL i hamuje nadmierną agregację płytek. Podsumowując, polikozanol wykazuje wiele mechanizmów działania farmakodynamicznego. Przynosi korzyści w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy tętnic. Istnieje wyjątkowo dokładna dokumentacja kliniczna dotycząca polikozanolu. Przeprowadzono dobrze zaprojektowane badania kliniczne z krótkim lub długim okresem obserwacji, z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, w których porównano działanie polikozanolu i placebo oraz badania porównawcze z podwójnie ślełą próbą, względem statyn, fibratów, acipimoksu i probukolu. Polikozanol ma działanie zmniejszające stężenia cholesterolu już po 6 – 8 tygodniach stosowania. Przy podawaniu polikozanolu w dawce 10 mg na noc, stężenia cholesterolu LDL zwykle zmniejszają się o 20% do 25% w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia. Przy dawce 20 mg na dobę, stężenia LDL zwykle zmniejszają się o 25% – 30%. Stężenia cholesterolu HDL zwykle zwiększają się o 15% do 25% po dwóch miesiącach stosowania leku. Jednoczesne zmniejszenie stężenia LDL i zwiększenie stężenia HDL powodują znaczną poprawę wskaźnika LDL do HDL. Ta poprawa parametrów gospodarki lipidowej jest podobnie korzystna, jak uzyskiwana przy stosowaniu statyn. Badania porównawcze wykazały, że polikozanol w dawce 10 mg jest

równoważny 20 mg lowastatyny lub 10 mg simwastatyny albo prawastatyny. Niemniej jednak, statyny mają dobrze znane działania niepożądane a polikozanol jest całkowicie bezpieczny w stosowaniu. Nie stwierdzono żadnych niekorzystnych interakcji pomiędzy polikozanolem a innymi lekami. Można go stosować u pacjentów z cukrzycą, osób w wieku podeszłym, a nawet chorych z upośledzeniem czynności wątroby lub ciężkim uszkodzeniem wątroby bez obawy o działania niepożądane. Zalecana dawka polikozanolu wynosi 10 mg raz na dobę, z wieczornym posiłkiem. Lek podaje się na noc, ponieważ wytwarzanie cholesterolu zachodzi głównie w nocy. Podobnie jak w przypadku innych leków zmniejszających stężenia cholesterolu, dawkowanie można skorygować co dwa miesiące, na podstawie wyników badań stężenia cholesterolu we krwi.

X. PIŚMIENICTWO

1. Dalmer Laboratory. (1990): Policosanol: Experimental Pharmacokinetics. Data on file.
2. Menindez R., Sotolongo V., Fraga V., et al. (1996): Niveles plasmaticus y cxcresion de la radiactividad total en voluntarios sanos tras la administracion ora de octacosanol-3H. *Rev. CENIC Cien. Biol.* 27:32-35.
3. Arruzazabala M. L., Carbajal D., Mas R., et al. (1994): Cholesterol-lowering effects of policosanol in rabbits. *Biol. Res.* 27:205-209.
4. Menindez R., Arruzazabala M.L., Mas R., et al. (1997): Cholesterol-lowering effect of policosanol on rabbits with hypercholesterolemia induced by a wheat starch-casein diet. *Br. J. Nutr.* 77:323-932.
5. Menindez R., Fernandez L, Del Rio A., et al. (1994): Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. *Biol. Res.* 27:199-203.
6. Menindez R., Amor A.M. Gonzilez R.M. Fraga V. and Mds R. (1996): Effect of policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolcmic rats. *Biol. Res.* 29:253-257.
7. Cruz Bustillo D., Mederos C.M. Mas R., et al. (1991): Efecto hipocolesterol mico del Ateromixol (PPG) en el cerdo en ceba. *Rev. CENIC Cien. Biol.* 22:62-63.
8. Arruzazabala M. L., Valdes S., Mas R., et al. (1995): Effect of policosanol succesive dose increase in platelet aggregation healthy volunteers. *Pharmacol. Res.* 34:181-185.
9. Valdes S., Arruzazabala M.L., Carbajal D., et al. (1996): Effect of policosanol on platelet aggregation in healthy volunteers. *Intern. J. Clin. Pharmacol. Res.* 16:67-72.
10. Carbajal D, Arruzazabala M. L., Mas R., et al. (1998): Effect of policosanol on platelet aggregation and serum levels of arachidonic acid metabolites in healthy volunteers. *Prostaglandins Leuko. Essent. Fatty Acids* 58(1):61-4.
11. Noa M., Herrera M., Magrancr J. and Mas R. (1994): Effect of policosanol on isoprenaline-inducdd myocardial necrosis in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 46:282-285.
12. Carbajal D, Arruzazabala M. L., Mas R., et al. (1994). Effects of policosanol on experimental thrombosis models. *Prostaglandins Leuko. Essent. Fatty Acids* 50:249-251.
13. Arruzazabala M.L., Carbajal D., Molina V., et al. (1993): Effect of policosanol on cerebral ischcmia in mongolian gerbils: Role of prostacyclin and thromboxane Az. *Prostaglandins Leuko. Essent. Fatty Acids* 49:695-697.
14. Noa M., Mas R., and Magraner J. (1994): Effect of policosanol on lipofundin-induced lesions in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 47:289-291.
15. Noa M., Mas R. and Mesa A. del R. (1997): Effect of policosanol in circulating endothelial cell in experimental models in Sprague-Dawley rats and in rabbits. *Br. J. Nutr.* 49:999-1002.
16. Noa M, Mas R, Mesa R. (1998): Effect of policosanol on intimal thickening in rabbit cuffed carotid artery. *Int. J. Cardiol.* 67(2):125-32,
17. Batista J., Stusser I. L., Penichet M. and Uguet E. (1995): Doppler-ultrasound pilot studyof theeffects of long-term policosanol therapy on carotid-vertebral atherosclerosis. *Curr. Ther. Res.* 56:906-914.
18. Fraga V., Menindez R., Anior A.M., et al. (1997): Effect of policosanol on in vivo and in vitro rat liver microsomal lipid pcoxidation. *Arch. Medical Res.* 28:355-360.
19. Mas R., Menindez R., Fraga V., etal. (1997): Modification of rat lipoprotein peroxidation by

oral administration of policosanol. Abstract from the 4th International Conference on Preventive Cardiology, June 29-July 3. Can. J. Cardiol. 13:Suppl. B. 310B. 20. Hernandez F., Illnait J., Mas R., et al. (1992): Effects of policosanol on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers. Curr. Ther. Res. 51:568-575. 21. Pons P., Mas R., Illnait J., et al. (1992): Efficacy and safety of policosanol in patients with primary hypercholesterolemia. Curr. Ther. Res. 52:507-513. 22. Pons P., Rodriguez M., Robaina C., et al. (1994): Effects of successive dose increases of policosanol on lipid profile of patients with type-II hypercholesterolemia and tolerability to treatment. J. Clin. Pharmacol. Res. 14:27-33. 23. Soltero I., Fuenmayor I., Colmenares J. (1993): Ensayo doble ciego para la evaluacion del policosanol en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia tipo II. Arch. Venezol. Farmacol. Terap. 12:65-70. 24. Aneiros E. Calderon B., Mas R., et al. (1993): Effects of successive dose increases of policosanol on the lipid profile and tolerability of treatment. Curr. Ther. Res. 54:304-312. 25. Aneiros E. Calderon B., Mas R., et al. (1995), Effect of policosanol in cholesterol-lowering levels in patients with type-II hypercholesterolemia. Curr. Ther. Res. 56:176-182. 26. Pons P., Rodriguez M., Mas R., et al. (1994): One-year efficacy and safety of policosanol in patients with type-II hypercholesterolemia. Curr. Ther. Res. 55:1084-1092. 27. Castano G., Mas R., Nodarse M., et al. (1995): One-year study of the efficacy and safety of policosanol (5 mg twice daily) in the treatment of type II hypercholesterolemia. Curr. Ther. Res., 56:296-304. 28. Canetti M., Morera M., Illnait J., et al. (1995): One year study on the effect of policosanol (5 mg-twice-a-day) on lipid profile in patients with type II hypercholesterolemia. Adv. Ther. 12:245-254. 29. Canetti M., Morera M., Illnait J., et al. (1995): A two year study on the efficacy and tolerability of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. Intern. J. Clin. Pharmacol. Res. 15:159-165. 30. Canetti M., Morera M., Mas R., et al. (1997): Effects of policosanol on primary hypercholesterolemia: A 3-year open follow-up. Curr. Ther. Res. 58:868-75. 31. Castano G., Nodarse M., Mas R., et al. (1996): Comparaciones de los efectos del policosanol y la lovastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria tipo II. Rev. CENIC Cien. Biol. 27:57-63. 32. Dalmer Laboratory. Policosanol vs lovastatin: Comparative study on efficacy, safety and tolerability in the treatment of type-II hypercholesterolemia. Data on file. 33. Benitez M., Romero C., Mas R., et al. (1997): A comparative study of policosanol vs pravastatin in patients with type-II hypercholesterolemia. Curr. Ther. Res. 58:859-67. 34. Ortensi G., Gladstein J., Vail H. and Tesone P.A. (1997): A comparative study of policosanol vs. simvastatin in elderly patients with hypercholesterolemia. Curr. Ther. Res. 58:390-401. 35. Illnait J., Castano G., Mas R. and Fernandez J.C. (1997): A comparative study on the efficacy and tolerability of policosanol and simvastatin for treating type II hypercholesterolemia. Abstract front the 4th International Conference on Preventive Cardiology. June 29-July 3. Can. J. Cardiol. 13:Suppl. B, 342B. 36. Canetti M., Morera M., Illnait J., et al. (1996): Estudio comparativo de los efectos del policosanol y el gemfibrozil en pacientes con hipercolesterolemia primaria tipo II. Rev. CENIC Cien. Biol. 27:64-70. 37. Soltero I., Fuenmayor I., Colmenares J. (1993): Estudio comparativo doble ciego de la eficacia y tolerancia del policosanol vs. bezafibrato en pacientes con hiperlipidemia tipo II. Arch. Venezol. de Farmacol. Terap. 12:71-76. 38. Pons P., Fernandez L., Mas R. et al. (1996): Estudio comparativo de los efectos del policosanol y el bezafibrato en pacientes con hipercolesterolemia primaria tipo II. Rev. CENIC Cien. Biol. 27:71-77. 39. Alcocer L., Campos A., Mas R. and Fernandez L. (1997): A comparative study of policosanol vs acipimox in patients with type II hypercholesterolemia. Data on file. 40. Pons P., Illnait J., Mas R., et al. (1997): A comparative study of policosanol versus probucol in patients with hypercholesterolemia. Curr. Ther. Res. 58:26-35. 41. Torres O., Agramonte A. J., Illnait J., et al. (1995): Treatment of hypercholesterolemia in NIDDM with policosanol. Diabetes Care 18:393-397. 42. Crespo N., Alvarez R., Mas R., et al.

(1997): Effect of policosanol on patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypercholesterolemia: A pilot study. *Curr. Ther. Res.* 58:44-51. 43. Castano G., Tula L., Canetti M., et al. (1996): Effects of policosanol in hypertensive patients with type II hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res.* 57:691-699. 44. Pons P., Jimenez A., Rodriguez M., et al. (1993): Effects of policosanol in elderly hypercholesterolemic patients. *Curr. Ther. Res.* 53:265-269. 45. Castano G., Canetti M., Morera M., et al. (1995): Efficacy and tolerability of policosanol in elderly patients with type-II hypercholesterolemia: A 12 months study. *Curr. Ther. Res.* 56:819-828. 46. Zordoya R., Tula L., Castano G., Mas R., et al. (1996): Effects of policosanol on hypercholesterolemic patients with disturbances on serum biochemical indicators of hepatic function. *Curr. Ther. Res.* 57:568-577. 47. Davalos J.M., Mederos H., Rodriguez J., et al. (1996): Effect of policosanol in hypercholesterolemia due to nephrotic syndrome. X Latinciamerican Congress of Nephrology and Hypertension, 14 September, Santiago de Chile, Chile. 48. Arruzazabala M. L., Carbajal D., Mas R. and Valdes S. (1997): Comparative study of policosanol, aspirin and the combination therapy policosanol-aspirin on platelet aggregation in healthy volunteers. *Pharmacol Res* 36(4):293-7. 49. Stusser R., Batista J., Padron R. et al. (1998): Long-term therapy with policosanol improves treadmill exercise-ECG testing performance of coronary heart disease patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 36(9):469-73. 50. Fernandez L., Mas R., Illnait J., Fernandez J.C. (1998): Policosanol: Results of a postmarketing surveillance study of 27,879 patients. *Curr. Ther. Res.* 59:7717-22. 51. Aleman C.L., Mas R., Rodeiro L., et al. (1991): Toxicologia aguda del Ateromixol (PPG) en roedores. *Rev. CENIC Cien. Biol.* 22:102-105. 52. Aleman C.L., Mas R., Rodeiro I., et al. (1992): Acute, subchronic and chronic toxicology of policosanol in rats. *Toxicol. Letters. Suppl.* 2:248. 53. Rodriguez C., Mesa R., Mas R., et al. (1994): Study of policosanol oral chronic toxicity in male monkeys (*Maraca arctoides*). *Food and Chem. Toxicol.* 32:565-575. 54. Mesa A. del R., Mas R., Noa M., et al. (1994): Toxicity of policosanol in Beagle dogs: one year study. *Toxicol. Lett.* 73:131-90. 55. Aleman C.L., Mas R., Hernandez C., et al. (1994): A 12 months study of policosanol oral toxicity in Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Lett.* 70:77-87. 56. Aleman C.L., Noa M., Cerejido E., Mis R., Rodeiro L. Hernandez C. and Briffis F. (1995): Carcinogenicity of policosanol in mice: A 18 months study. *Fd. and Client. Toxicol.*, 33:573-578. 57. Aleman C.L., Mas R., Noa M., et al. (1994): Carcinogenicity of policosanol in Sprague Dawley rats: A 24 months study. *Teratog. Carcinog. and Mutag.*, 14:239-249. 58. Rodriguez M.D. and Garcia H. (1994): Teratogenic and reproductive studies of policosanol in the rat and rabbit. *Teratog., Carcinog. and Mutag.*, 14:107-113. 59. Rodriguez M.D., Garcia H. (1998): Evaluation of peri- and post-natal toxicity of Policosanol in rats. *Teratog Carcinog Mutagen* 18(1):1-7. 60. Rodriguez M.D., Sanchez M., Garcia H. (1997): Multigeneration reproduction study of policosanol in rats. *Toxicol. Lett.* 90:97-106. 61. Carbajal D, Arruzazabala M. L., Mas R., et al. (1998): Interaction policosanol-warfarin on bleeding time and thrombosis in rats. *Pharmacol Res* 38(2):89-91.