

Antagoniści wapnia a obrzęki obwodowe

dr hab. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Kraków

Opracowano na podstawie: Makani H, Bangalore S, Romero J, Htyte N, Berrios RS, Makwana H, Messerli FH. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate – a meta-analysis of randomized trials. J Hypertens 2011;29:1270-1280.

Częstość występowania obrzęków obwodowych zwiększa się wraz z długością terapii antagonistą wapnia oraz jego dawką.

Streszczenie

Kontekst kliniczny. Obrzęki obwodowe są traktowane jako częsty i uciążliwy objaw uboczny antagonistów wapnia (CCB – *calcium channel blockers*). Uważa się, że występują wtórnie do poszerzenia naczyń przedwłośniczkowych, co prowadzi do nadciśnienia wewnątrzwłośniczkowego i ucieczki płynu poza naczynie.

Cel. Ocena częstości występowania obrzęków obwodowych przy leczeniu antagonistami wapnia i częstości ich odstawiania z tego powodu.

Metodyka. Przeprowadzono systematyczny przegląd PubMed, EMBASE oraz CENTRAL od 1980 r. do stycznia 2011 r. pod kątem randomizowanych badań klinicznych, w których odnotowano częstość występowania obrzęków obwodowych związanych ze stosowaniem antagonistów wapnia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Do analizy włączono badania kliniczne obejmujące co najmniej 100 pacjentów w ramieniu z CCB, które trwały przynajmniej 4 tygodnie. Skumulowana analiza częstości występowania obrzęków obwodowych oraz częstości odstawienia CCB była ważona (*weighted*) względem odwrotności

ich wariacji. Wykonano również porównania typu *head-to-head* (każdy z każdym) w celu oceny ryzyka wystąpienia obrzęków pomiędzy nowszymi lipofilnymi dihydropirydynowymi antagonistami wapnia a starszymi CCB.

Wyniki. Kryteria włączenia do analizy spełniło 166 badań klinicznych obejmujących łącznie 99 469 uczestników w średnim wieku 56 ± 6 lat. Obrzęki obwodowe występowały istotnie częściej u pacjentów leczonych CCB w porównaniu do grupy kontrolnej lub badanych otrzymujących placebo (10,7% v. 3,2%, $p < 0,0001$). Podobnie odstawienie leku z powodu wystąpienia obrzęków było istotnie częstsze u leczonych CCB w porównaniu do grupy kontrolnej lub placebo (2,1% v. 0,5%, $p < 0,0001$). Zarówno częstość występowania obrzęków, jak i częstość odstawiania antagonistów wapnia z powodu obrzęków obwodowych zwiększały się z długością leczenia, osiągając odpowiednio 24% i 5% po 6 miesiącach. Ryzyko obrzęków obwodowych przy CCB lipofilnych było o 57% niższe niż przy CCB tradycyjnych (ryzyko względne 0,43; 95% przedział ufności 0,34-0,53; $p < 0,0001$). Obrzęki obwodowe występowały u 12,3% pacjentów otrzymujących dihydropirydynowe CCB oraz u 3,1% leczonych niedihydropirydynowymi CCB ($p < 0,0001$). Obrzęki obwodowe przy wysokiej dawce antagonistów wapnia (zdefiniowanej jako ponad połowa dawki maksymalnej) występowały 2,8-krotnie częściej niż przy niskiej dawce CCB (16,1% v. 5,7%, $p < 0,0001$).

Wnioski. Częstość występowania obrzęków obwodowych wzrasta stopniowo wraz z długością leczenia CCB do 6 miesięcy. W obserwacji długoterminowej ponad 5% pacjentów wymagało odstawienia antagonistów wapnia z powodu wystąpienia tego objawu ubocznego. Częstość występowania obrzęków obwodowych jest niższa przy stosowaniu CCB niedihydropirydynowych oraz lipofilnych.

Komentarz:

Antagoniści wapnia (CCB – *calcium channel blockers*) są jedną z klas leków zalecanych przez obowiązujące wytyczne do rozpoczynania terapii nadciśnienia tętniczego. Poza skutecznością hipotensyjną wskazuje się na ich neutralność metaboliczną oraz dogodne dla pacjenta dawkowanie raz na dobę.¹

Niestety, jak wskazuje przedstawione powyżej opracowanie, u ok. 25% pacjentów otrzymujących dihydropirydynowe CCB przez 6 miesięcy objawem ubocznym są obrzęki obwodowe (głównie obrzęki podudzi), co u około jednej czwartej tych pacjentów prowadzi do odstawienia leku. Z punktu widzenia lekarza-praktyka istotną obserwacją jest zależność występowania obrzęków obwodowych od dawki antagonisty wapnia oraz czasu trwania terapii – mogą się one ujawniać nawet do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Ponadto obrzęki istotnie częściej pojawiały się jako objaw uboczny stosowania starszych dihydropirydynowych CCB (m.in. amlodypina, felodypina, nifedypina, nifedypina) w porównaniu do nowszej generacji lipofilnych CCB (lacydypina, lerkaniidypina, manidyypina – w Polsce dostępna jedynie lacydypina).

Obrzęki obwodowe jako objaw uboczny antagonistów wapnia są efektem głównego mechanizmu ich działania, czyli działania rozszerzającego tętniczki obwodowe. Prowadzi to do zwiększenia ciśnienia w naczyniach włosowatych, co nasila przesączanie płynu do przestrzeni zewnątrznaczyniowej, które objawia się jako obrzęki obwodowe.

Jeśli w przebiegu leczenia antagonistą wapnia doszło do wystąpienia obrzęków, należy zmniejszyć dawki CCB lub zamienić lek starszej generacji na CCB lipofilny, ewentualnie można dodać lek hamujący układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Dodanie diuretyku nie zmniejsza obrzęków będących następstwem leczenia CCB, ponieważ ich patogeneza nie jest związana z nadmiarem sodu lub wody w ustroju.² W przeciwieństwie do tego lek blokujący RAA (czyli inhibitor ACE lub sartan) zmniejszając opory pozawłóscinkowe i przez następne zmniejszenie ciśnienia w naczyniach włosowatych, może ograniczyć przesączanie płynu do przestrzeni zewnątrznaczyniowej i prowadzić do ustąpienia obrzęków obwodowych. Ostatnio opublikowana metaanaliza wskazuje dodatkowo na przewagę inhibitorów ACE nad sartanami w tym zakresie.³

Piśmiennictwo:

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87.
2. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001;15:455-461.
3. Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med* 2011;124:128-135.

Przedruk z „Nowości w medycynie – Nadciśnienie tętnicze”. 4.08.2011(48). Więcej nowości na stronie www.nowosciwmedycynie.pl