

Najczęstsze działania niepożądane leków hipotensyjnych – jak sobie z nimi radzić?

dr n. med. Helena Martynowicz¹

prof. dr hab. med. Andrzej Szuba^{1,2}

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej, Wrocław

² Klinika Chorób Wewnętrznych, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 9(186): 29-34

Streszczenie

Działania niepożądane leków hipotensyjnych stanowią poważny problem w codziennej praktyce lekarskiej, uniemożliwiają lub utrudniają wybór optymalnej terapii nadciśnienia tętniczego. W artykule omówiono najczęstsze działania niepożądane leków hipotensyjnych: zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne, obrzęki, kaszel i skurcz oskrzeli, dysfunkcje seksualne, hipotonię, zaburzenia rytmu i przewodnictwa w sercu oraz niepożądane reakcje wynikające z nagłego odstawienia leku. Omówiono metody zapobiegania i leczenia objawów niepożądanych leków hipotensyjnych, w tym metody nefarmakologiczne z uwzględnieniem diety i redukcji masy ciała, a także indywidualizację terapii, czyli właściwy wybór grupy, konkretnego preparatu i sposobu dawkowania, uwzględnienie wieku, stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego, schorzeń współistniejących, stylu życia oraz wybór optymalnych połączeń lekowych.

Wprowadzenie

Od lat 50. ub. w., czyli od momentu wprowadzenia pierwszych skutecznych leków hipotensyjnych, jednym z głównych problemów towarzyszących leczeniu nadciśnienia tętniczego było częste występowanie działań niepożądanych. Działania te miały bardzo poważny charakter, co znacznie utrudniało lub uniemożliwiało skuteczne leczenie hipotensyjne.

Obecnie dostępnych jest 5 głównych grup leków hipotensyjnych o znacznie lepszym profilu bezpieczeństwa i skuteczności:

- inhibitory ACE (*angiotensin converting enzyme*)
- sartany
- antagoniści wapnia
- diuretyki
- β -adrenolityki.

Dziś wiedza na temat złożonej patogenezy nadciśnienia tętniczego jest znacznie większa, dostępnych jest wiele nowoczesnych metod pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM – *ambulatory blood pressure monitoring*), a ponadto dysponujemy wynikami perspektywnych wieloośrodkowych badań klinicznych.

Celem terapii hipotensyjnej jest nie tylko obniżenie ciśnienia tętniczego i minimalizacja ryzyka chorób układu krążenia,

ale również dobra jakość życia. Idealny lek hipotensyjny powinien charakteryzować się skutecznością, bezpieczeństwem, prostym dawkowaniem oraz zapewniać całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego. Lek nie powinien wpływać na sprawność fizyczną, psychiczną, emocjonalną i intelektualną.

Leczenie hipotensyjne jest obecnie skuteczniejsze w zakresie redukcji ciśnienia tętniczego i ryzyka sercowo-naczyniowego oraz znacznie bezpieczniejsze, ale zawsze należy liczyć się z możliwością działań niepożądanych. Najczęstsze działania niepożądane podstawowych grup leków hipotensyjnych przedstawiono w tabeli.

Indywidualizacja terapii

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESC/ESH 2003, 2007, zaktualizowanymi w 2009 r.),^{1,2} Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce z 2008 r.³ niezwykle ważna jest indywidualizacja leczenia nadciśnienia tętniczego w celu zapewnienia nie tylko skuteczności, ale i dobrego profilu bezpieczeństwa. Indywidualizacja terapii oznacza nie tylko właściwy wybór grupy i konkretnego preparatu, uwzględnienie wieku, płci, stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego, schorzeń współistniejących, stylu życia, ale również wzięcie pod uwagę sposobu dawkowania, w tym wielkości dawki oraz najwłaściwszej pory dnia, i wybór optymalnych połączeń lekowych. Należy również uwzględnić preferencje pacjenta, co będzie sprzyjało rozwojowi dobrych relacji lekarz-pacjent, wzajemnej współpracy i stosowaniu się do zaleceń lekarskich.

Leczenie nefarmakologiczne

W celu ograniczenia działań niepożądanych leków szczególnie istotna jest również zmiana stylu życia. Składa się na nią:

- modyfikacja zwyczajów żywieniowych
- normalizacja masy ciała
- wysiłek fizyczny
- rzucenie palenia tytoniu.

Tabela. Najczęstsze działania niepożądane głównych grup leków hipotensyjnych

Inhibitory ACE	Kaszel, zaburzenia smaku, zmiany skórne, skurcz oskrzeli, hipotonia, niewydolność nerek, obrzęk naczynioruchowy, neutropenia, hiperkaliemia
Sartany	Bóle głowy, zawroty głowy, osłabienie
Antagoniści wapnia	Bóle głowy, obrzęki, zaczerwienienie twarzy i okolicy dekoltu, zaparcia (niedihydropirydynowi antagoniści wapnia), tachykardia (dihydropirydynowi antagoniści wapnia), bradykardia (niedihydropirydynowi antagoniści wapnia)
Diuretyki tiazydowe	Hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, hiperurykemia, hiperglikemia, insulinooporność, cukrzyca, hipotonia, nefrotoksyczność, zaburzenia funkcji seksualnych, zaburzenia gospodarki lipidowej, leukopenia, małopłytkowość, ostre zapalenie trzustki, toczzeń polekowy, reakcje alergiczne
Antagoniści aldosteronu	Hiperkaliemia, ginekomastia, krwawienia z dróg rodnych, zaburzenia funkcji seksualnych
β -adrenolityki	Bradykardia, zaburzenia przewodzenia, skurcz oskrzeli, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej, zaburzenia funkcji seksualnych, depresja, zaburzenia snu, zmęczenie, senność

Modyfikacja czynników związanych ze stylem życia nie tylko ogranicza ryzyko sercowo-naczyniowe, ale zapobiega działaniom niepożądanym i poprawia jakość życia pacjenta. Bardzo ważne jest przestrzeganie odpowiedniej diety, np. dieta niskokaloryczna zapobiega przyrostowi masy ciała, który jest jednym z działań niepożądanych β -adrenolityków,⁴ dieta niskosodowa poprawia skuteczność inhibitorów ACE, a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) nasila hipotensyjne działanie losartanu.⁵ Udowodniono też, że sama dieta typu DASH skutecznie obniża ciśnienie tętnicze.

Terapia skojarzona

Kolejnym sposobem na ograniczenie ryzyka działań niepożądanych, które często występują w przypadku maksymalnych dawek w monoterapii,⁶ jest wybór właściwych skojarzeń lekowych. Podstawową zaletą terapii skojarzonej, w tym stosowania preparatów złożonych, jest skuteczna redukcja ciśnienia tętniczego. W metaanalizie z 2009 r. wykazano, że skojarzenie dwóch leków jest skuteczniejsze niż podwojenie dawki jednego.⁷ Działania niepożądane nie tylko wpływają na stan zdrowia, np. zwiększają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (np. hipokaliemia po lekach moczopędnych), ale również obniżają jakość życia, co przekłada się na niestosowanie się pacjenta do zaleceń i tym samym na mniejszą skuteczność terapii hipotensyjnej. Określone połączenia lekowe ograniczają częstość występowania działań niepożądanych, np. połączenie rozszerzającego głównie łożysko tętnicze antagonisty wapnia z rozszerzającym łożysko tętnicze oraz żylnie inhibitorem układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) zmniejsza ryzyko obrzęków wokół kostek dzięki zmniejszeniu oporu zawłósniczki.

Unikanie interakcji lekowych

Ponad połowa pacjentów po 65. r.ż, u których ryzyko interakcji lekowych jest szczególnie duże, przyjmuje 5 lub więcej leków.

Większość pacjentów przyjmujących leki hipotensyjne stosuje również inne leki, wśród których szczególną uwagę należy zwrócić na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Leki te wchodzi w interakcje z inhibitorami ACE, sartanami, diuretykami i β -adrenolitykami. Ogranicza to działanie hipotensyjne i sprzyja oporności na leczenie, powoduje spadek filtracji kłębuszkowej i zmniejszenie wydalania leków przez nerki. NLPZ nie osłabiają natomiast działania antagonistów wapnia i α -adrenolityków.⁸ W celu uniknięcia niekorzystnych interakcji lekowych rozważa się stosowanie antagonistów wapnia i α -adrenolityków u pacjentów przyjmujących NLPZ, zniechęca się do nadużywania NLPZ, ewentualnie stosuje się u pacjenta alternatywne leki przeciwbólowe, np. tramadol. Paracetamol również należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach i z ostrożnością, ponieważ pojawiły się doniesienia, że lek ten zwiększa ciśnienie tętnicze.^{9,10}

Działania niepożądane leków hipotensyjnych Hipokaliemia

Jednym z najczęstszych działań niepożądanych leków hipotensyjnych jest hipokaliemia. W badaniach ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) i SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) częstość jej występowania w czasie leczenia diuretykami wynosiła 7,2-8,8%.^{11,12} Hipokaliemia jest konsekwencją utraty jonów potasu z moczem. Towarzyszy ona zwiększonemu wydalaniu wody i sodu w wyniku zahamowania wchłaniania zwrotnego jonu potasu w czasie leczenia diuretykami tiazydowymi oraz diuretykami pętlowymi, które działają na ramię wstępujące pętli Henlego. Konsekwencje nierozpoznanej i nieleczonej hipokaliemii są bardzo poważne. Należą do nich zaburzenia rytmu serca, udar mózgu i nagła śmierć sercowo-naczyniowa.

Hipokaliemia zmniejsza również skuteczność leczenia hipotensyjnego. W badaniu SHEP wykazano, że niwelowała skuteczność diuretyków (zmniejszenie ryzyka powikłań ze strony ukła-

du krążenia, udaru mózgu, epizodów wieńcowych). Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z hipokaliemią było takie samo jak u uczestników badania przyjmujących placebo. Poza tym hipokaliemia sprzyja zaburzeniom metabolicznym i rozwojowi cukrzycy. Konieczne jest więc ściśle monitorowanie stężeń elektrolitów u pacjentów przyjmujących diuretyki i w razie potrzeby zwiększenie podaży potasu w diecie lub doustne przyjmowanie preparatów potasu.

W celu uniknięcia hipokaliemii należy ostrożnie ustalać dawkę diuretyku. Wraz ze wzrostem dawki wzrasta ryzyko hipokaliemii: podczas stosowania hydrochlorotiazidu w dawce 25 mg/d spadek stężenia potasu w surowicy mieści się w zakresie 0,2-0,7 mmol/l, przy dawce 12,5 mg/d nie przekracza 0,3 mmol/l. Jeśli dawka nie przekracza 25 mg/d, ryzyko hipokaliemii wynosi 5-10%, w przypadku większych dawek wynosi 20%.¹³ Nasileniu hipokaliemii sprzyja również niewłaściwa dieta z dużą zawartością soli. Każdemu pacjentowi przyjmującemu diuretyki należy więc zalecić stosowanie diety niskosodowej i bogatopotasowej. Alternatywą dla substytucji potasu może być zamiana diuretyku tiazydowego na tiazydopodobny (indapamid), który w mniejszym stopniu sprzyja hipokaliemii i jest obojętny metabolicznie, lub rozważenie leczenia skojarzonego z lekiem sprzyjającym hiperkaliemii (inhibitor ACE, sartan lub diuretyk oszczędzający potas).

Podsumowując, w celu ograniczenia ryzyka hipokaliemii należy:

- stosować niższe dawki diuretyku
- kontrolować stężenie potasu w surowicy, a w razie potrzeby zalecać jego substytucję
- rozważyć stosowanie skojarzenia lekowego z inhibitorem ACE, sartanem lub diuretykiem oszczędzającym potas (spironolakton, eplerenon, amilorid)
- rozważyć stosowanie indapamidu zamiast diuretyku tiazydowego
- diuretyki pętlowe stosować ostrożnie i wg wskazań (niewydolność serca lub nerek)
- zalecać pacjentom dietę bogatopotasową i niskosodową.

Hiperkaliemia

Do najważniejszych objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem spironolaktonu, eplerenonu oraz rzadziej inhibitorów ACE i sartanów należy hiperkaliemia. Ryzyko hiperkaliemii jest większe u pacjentów z niewydolnością nerek oraz cukrzycą (której często towarzyszy hipoaldosteronizm hiporeninowy) oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie diuretyki oszczędzające potas z sartanami lub inhibitorami ACE lub doustne preparaty potasu, β -adrenolityki, heparynę, ketokonazol, diuretyki oszczędzające potas bądź inhibitory kalcyneuryny (cyklosporynę, takrolimus). Hiperkaliemia polekowa trudno poddaje się leczeniu farmakologicznemu. W celu minimalizacji ryzyka hiperkaliemii należy więc unikać powyższych skojarzeń lekowych, ewentualnie redukować dawki, monitorować stężenie potasu, wyrównać współwystępującą kwasicę metaboliczną lub rozważyć

zastosowanie połączenia z diuretykiem tiazydowym. Należy również zalecić pacjentowi ograniczenie spożycia produktów o dużej zawartości potasu oraz zwrócić uwagę na regulację wypróżnień.

Hiponatremia, hipomagnezemia

Do rzadszych zaburzeń elektrolitowych będących konsekwencją leczenia diuretykami należą hiponatremia i hipomagnezemia. Hiponatremia jest powikłaniem częstym, zwykle łagodnym, zazwyczaj bezobjawowym, której czynnikami ryzyka są podeszły wiek, leczenie diuretykami tiazydowymi, współwystępowanie niewydolności serca i wątroby, nefropatie cewkowo-mięśniowe.

W łagodnej hiponatremii indukowanej tiazydami wystarczy odstawienie leków i ograniczenie spożywania płynów (w hiponatremii hipowolemicznej należy uzupełnić niedobory sodu i wody wlewami 0,9% roztworu NaCl). W objawowej hiponatremii czasem jest konieczne podawanie hipertonicznego roztworu NaCl oraz furosemidu u pacjentów przewodnionych.¹⁴

Hipomagnezemia jest również związana ze stosowaniem diuretyków tiazydowych. Skłonność do hipomagnezemii obserwuje się też u chorych z cukrzycą, co stanowi kolejny powód, żeby ograniczać stosowanie diuretyków tiazydowych w tej grupie pacjentów.^{15,16}

Zaburzenia metaboliczne

Zaburzenia gospodarki lipidowej (wzrost całkowitego stężenia cholesterolu, cholesterolu LDL, triglicerydów, spadek stężenia cholesterolu HDL), gospodarki węglowodanowej (wzrost stężenia glukozy lub insulinooporność) obserwuje się w przebiegu leczenia diuretykami oraz β -adrenolitykami. Zmiany te są mniej nasilone w przypadku β -adrenolityków selektywnych oraz u osób niepalących tytoniu.¹⁷ Skojarzenie diuretyku z β -adrenolitykiem redukuje ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. W metaanalizach wykazano jednak potencjalnie mniejsze korzyści z tego skojarzenia niż z połączenia diuretyku z inhibitorami układu RAA i antagonistami wapnia. Skojarzenie diuretyku i β -adrenolityku dodatkowo zwiększa ryzyko zaburzeń metabolicznych, rozwoju cukrzycy i dysfunkcji seksualnej. W badaniu COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) wykazano, że karwedylol ma mniejsze działanie prodiabetogenne niż metoprolol,¹⁸ natomiast w badaniu GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) wykazano, że lek ten zapewnia lepszą kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą.¹⁹ W badaniu ALLHAT wykazano, że ryzyko rozwoju cukrzycy w czasie długotrwałego stosowania chloralidonu wynosi ok. 11%.¹¹ Odsetek ten jest jednak znacznie większy w grupie pacjentów, u których przed włączeniem tiazidu stwierdza się zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Skojarzenia tego powinno się więc unikać u osób otyłych z zespołem metabolicznym i cukrzycą. W celu uniknięcia niekorzystnego metabolicznie działania leku hipotensyjnego i w przypadku innych wskazań niż nadciśnienie tętnicze do stosowania

diuretyku oraz β -adrenolityku rozważa się zastosowanie obojętnego metabolicznie indapamidu lub β -adrenolityku nowej generacji (karwedylolu, newibololu lub celiprololu). Warto również pamiętać o konieczności zalecania zmiany stylu życia, diety ubogokalorycznej, wysiłku fizycznego w celu zapobiegania przyrostowi masy ciała u pacjentów przyjmujących β -adrenolityki.

Dodatkowym problemem metabolicznym u pacjentów leczonych diuretykami pętlowymi i tiazydowymi jest ryzyko hiperurykemii i dny moczanowej. Wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy jest uzależniony od dawki diuretyku i wynosi średnio około 1 mg/dl. Znacząca hiperurykemia rozwija się po co najmniej 2 miesiącach. W badaniu SHEP wykazano, że zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u osób leczonych diuretykiem występowało jedynie u tych pacjentów, u których stężenie kwasu moczowego nie zwiększyło się o więcej niż 1 mg/dl.¹² Z tego względu należy unikać tiazydów u pacjentów z dną moczanową w wywiadzie, szczególnie w skojarzeniu z nieznacznie zwiększającymi stężenie kwasu moczowego β -adrenolitykami. Można natomiast stosować inhibitory ACE lub losartan, który jako jedyny sartan obniża stężenie kwasu moczowego. U pacjentów z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego, ale bez objawowej dny moczanowej, warto rozważyć podawanie indapamidu w skojarzeniu z losartanem lub inhibitorem ACE. Aby ograniczyć ryzyko napadu dny, można zastosować allopurynol, szczególnie jeśli stężenie kwasu moczowego przekracza 12 mg/dl, lub rozważyć jego zastosowanie, jeśli stężenie kwasu moczowego wynosi 7-11 mg/dl. Warto jednak pamiętać, że nie ma dowodów epidemiologicznych na skuteczność allopurynolu w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych.

Dysfunkcja seksualna

U pacjentów przyjmujących spironolakton, diuretyki, α -adrenolityki oraz β -adrenolityki poważnym problemem są działania niepożądane w postaci obniżenia libido i zaburzeń erekcji.²⁰ β -adrenolityki, hamując układ współczulny, blokują rozkurcz ciał jamistych prącia oraz działają uspokajająco i depresyjnie, co obniża libido. Dotyczy to głównie starszych, nieselektywnych preparatów. W badaniu TAIM (Trial of Antihypertensive Interventions and Management) nie stwierdzono negatywnego działania selektywnego atenololu na funkcje seksualne; podobne wnioski wyciągnięto z badania TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) dotyczącego selektywnego acebutololu.^{20,21} β -adrenolityki nowej generacji, szczególnie nebiwolol, również nie upośledzają funkcji seksualnych.²²

Tiazydy nie tylko zmniejszają opór obwodowy, ale również obniżają stężenie cynku niezbędnego do syntezy testosteronu. Należy więc unikać stosowania tej grupy leków u mężczyzn z dysfunkcją seksualną w wywiadzie, osób z cukrzycą, palaczy tytoniu i przyjmujących leki przeciwdepresyjne. W przypadku dysfunkcji seksualnej należy rozważyć zamianę leku lub zmniejszyć dawkę i jednocześnie wprowadzić drugi lek niezaburzający funkcji seksualnych. Inhibitory ACE, sartany i antagoniści

wapnia nie wpływają na erekcję. Alternatywą dla spironolaktonu jest selektywny antagonistą aldosteronu – eplerenon, a dla starszych β -adrenolityków lek z tej grupy o działaniu rozszerzającym naczynia, np. newibolol. W przypadku zaburzeń erekcji stosuje się lek z grupy inhibitorów 5-fosfodiesterazy (syldenafil, wardenafil, tadalafil). Leczenie to jest skuteczne u 50-70% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których występują zaburzenia erekcji. Warto również pamiętać, że obniżenie masy ciała, odpowiednia aktywność fizyczna, optymalna kontrola cukrzycy oraz właściwe dobranie leków hipotensyjnych może przywrócić prawidłowe funkcje seksualne.²³

Obrzęki

Obrzęki występują u ok. 10-20% pacjentów leczonych dihidropirydynowymi antagonistami wapnia. Przyczyną obrzęków, podobnie jak bólów i zawrotów głowy, zaczerwienienia skóry twarzy i okolicy dekoltu, uderzeń gorąca i hipotonii, jest wpływ tych leków na naczynia krwionośne. Obrzęki zlokalizowane w okolicach kostek są prawdopodobnie spowodowane bezpośrednim działaniem pochodnych dihidropirydynowych na lokalne mikrokrążenie tętnicze oraz krążenie chłonki. Obrzęki nie są związane z niewydolnością krążenia i dlatego nie poddają się leczeniu diuretykami. Ponieważ inhibitory ACE i sartany wpływają nie tylko na łożysko tętnicze, ale również żyłne, ich skojarzenie z antagonistą wapnia może zapobiegać powstawaniu obrzęków dzięki obniżeniu oporu zawłósciniczowego. Obrzęki wokół kostek rzadziej występują u osób uprawiających wytrzymałościowe dyscypliny sportowe w porównaniu z osobami prowadzącymi siedzący tryb życia,²⁴ co wskazuje na istotną funkcję pompy mięśniowej łydki i zastoju żylnego w ich patogenezie.

Kaszel i nasilenie bronchospazmu

Suchy, męczący i nieproduktywny kaszel jest najczęstszym działaniem niepożądanym inhibitorów ACE. Występuje u ok. kilku do kilkunastu procent pacjentów. Rzadkim, ale groźnym powikłaniem jest obrzęk naczynioruchowy krtani. W badaniu ONTARGET (Ongoing Telmisartan alone and in combination with Rampiril Global Endpoint Trial) ramipryl odstawiano z powodu kaszlu u 4,2% pacjentów, a u 0,3% z powodu obrzęku naczyniopodobnego.²⁵ Kaszel uważa się za „efekt klasy” inhibitorów ACE i jest on wynikiem zwiększenia stężenia bradykininy oraz substancji P w oskrzelach na skutek hamowania konwertazy angiotensyny. Blokada ta czasem wywołuje również skurcz oskrzeli i zaostrzenie POChP. Kaszel występuje częściej u kobiet, u osób z POChP, astmą, z niewydolnością serca oraz w wieku podeszłym.²⁶ Nie zależy od dawki leku i może rozwinąć się już na początku leczenia albo kilka miesięcy po rozpoczęciu terapii. Leki przeciwkaszlowe i kromony nie są skuteczne. Najlepszym rozwiązaniem jest odstawienie inhibitora ACE i zastąpienie go sartanem. Sartany preferuje się również u pacjentów z POChP i astmą ze wskazaniami do blokady układu RAA (stan po zawale mięśnia sercowego, przerost lewej komory serca, cukrzyca,

nefropatie, niewydolność serca). Trzeba jednak pamiętać, że kaszel może być, choć rzadko, działaniem niepożądanym sartanów.²⁷

Po odstawieniu inhibitora ACE kaszel ustępuje po kilku tygodniach, a kolejne próby włączenia tych leków powodują nawrót kaszlu.

U pacjentów z astmą lub POChP należy ostrożnie stosować β -adrenolityki oraz diuretyki. Blokada receptorów β_2 w oskrzelach, w większym stopniu dotycząca β -adrenolityków nieselektywnych, prowadzi do nasilenia obturacji, w związku z tym stosowanie ich jest przeciwwskazane u osób z nadciśnieniem tętniczym i POChP lub astmą. Ostry skurcz oskrzeli po β -adrenolitykach często jest oporny na leczenie β -mimetykami. Rozwiązaniem jest więc podawanie β -adrenolityku kardioselektywnego (bisoprolol, betaksolol) lub hybrydowego (mającego dodatkowy mechanizm działania), czyli nebiwololu lub celiprololu. Ze względu na wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną celiprololu nie należy stosować u pacjentów z chorobą nadciśnieniową serca.

Diuretyki zwiększają produkcję wydzieliny przez gruczoły tchawiczo-oskrzelowe, nie stanowią jednak istotnego zagrożenia w przypadku astmy i POChP. Warto jednak stosować mniejsze dawki i zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaostrzeniem POChP i niewydolnością oddechową. Skojarzenie z antagonistą wapnia lub α_1 -adrenolitykiem jest skuteczne i bezpieczne u pacjentów z POChP lub astmą, natomiast przy skojarzeniu diuretyku z inhibitorem ACE wzrasta ryzyko wystąpienia kaszlu i nasilenia obturacji.

Hipotonia

Hipotonia spoczynkowa i hipotonia ortostatyczna zwykle są wynikiem stosowania zbyt dużych dawek leków hipotensyjnych. U odwodnionych pacjentów z niską aktywnością reninową osocza z powodu ograniczenia ilości sodu w diecie lub stosowania diuretyków objawy hipotonii najczęściej występują po α -adrenolitykach i diuretykach, ale również po inhibitorach ACE i sartanach. Również u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych dochodzi do nagłego spadku ciśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki inhibitora ACE lub sartanu. Zbyt intensywne, niekontrolowane leczenie diuretyczne u osób w wieku podeszłym lub z zaburzeniami świadomości wywołuje hipowolemię i hipotonię. W celu zapobiegania wystąpieniu tych powikłań należy codziennie oceniać masę ciała, aby uniknąć zbyt szybkiego jej obniżenia. Hipotonia ortostatyczna rozwija się w początkowym okresie stosowania leków hipotensyjnych i z czasem ustępuje. W celu uniknięcia hipotonii należy zachować ostrożność u osób do niej predysponowanych, szczególnie pacjentów w wieku podeszłym i z cukrzycą. W tych grupach stosuje się leki w małych dawkach początkowych i stopniowo się je zwiększa aż do osiągnięcia wartości docelowych. Należy pamiętać o uzupełnieniu płynów, unikaniu dłuższego przebywania w pozycji stojącej, zachęcaniu pacjentów leżących lub mało aktywnych do

zwiększenia aktywności fizycznej i zachowania ostrożności przy wstawaniu z łóżka czy krzesła, a także w czasie kaszlu. Warto zalecić regularny wysiłek fizyczny i rajstopy uciskowe lub pasy brzuszne u pacjentów z trudną do opanowania hipotonią ortostatyczną.

Jeśli konieczne jest leczenie skojarzone diuretykiem i inhibitorem ACE, po dołączeniu inhibitora ACE redukuje się dawkę diuretyku w celu zapobiegania hipowolemii i hipotonii. Znany sposobem zmniejszenia ryzyka hipotonii po zastosowaniu α -adrenolityku (najczęściej doksazosyny) jest stosowanie preparatu o przedłużonym działaniu w godzinach wieczornych przed snem.

Zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa w sercu

Zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa w sercu mogą wystąpić w czasie leczenia β -adrenolitykami oraz niedihydropirydynowymi antagonistami wapnia (werapamil, diltiazem). Leki te działają bezpośrednio na kanały wapniowe serca, zmniejszając częstotliwość rytmu i pojemność minutową serca. Połączenie powyższych dwóch grup leków jest niewskazane ze względu na duże ryzyko działań niepożądanych. Tendencję do tachykardii obserwuje się również po dihydropirydynowych antagonistach wapnia, dlatego zaleca się łączenie ich z β -adrenolitykami.

Powikłania po nagłym przerwaniu terapii hipotensyjnej

W wyniku nagłego odstawienia β -adrenolityków, klonidyny, metylodopy i innych starszych, dziś rzadziej stosowanych leków hipotensyjnych może dojść do nagłego rozwoju powikłań w postaci tachykardii, wzrostu ciśnienia tętniczego, wystąpienia drżeń mięśniowych, a w konsekwencji nawet udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego czy nagłego zgonu sercowego u pacjentów z chorobą wieńcową. Nagłe odstawienie β -adrenolityku może też nasilić objawy niedoczynności tarczycy lub spowodować wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego w przebiegu jaskry. Przyczyną tak zwanego efektu z odbicia jest zmiana ekspresji receptorów β -adrenergicznych w błonie komórkowej w trakcie długotrwałej terapii hipotensyjnej oraz zwiększenie się ich liczby na powierzchni komórek. W sytuacji takiej adaptacji stosowanie β -adrenolityku jest konieczne dla zapobiegnięcia stanowi zbyt nasilonego wpływu układu współczulnego na narządy efektorowe. Po nagłym odstawieniu leku występuje nadmierna wrażliwość narządów efektorowych na aminy katecholowe w związku z nadmiarem receptorów i pojawiają się objawy kliniczne. Jeśli konieczne jest odstawienie leku, należy zachować ostrożność i powoli redukcować dawkę. Dawkę należy zmniejszać o połowę co 2-3 dni. Po 3-krotnym zmniejszeniu dawki można odstawić lek.

Oporność na działanie leków hipotensyjnych

Najczęstszą przyczyną braku skuteczności leczenia hipotensyjnego jest nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących zmiany stylu życia, czyli dieta bogatosodowa, brak wysiłku fizycznego, otyłość oraz interakcje lekowe, w tym związane ze stosowaniem NLPZ. Przyczyną oporności na leczenie diuretykami tiazydowymi mo-

że być też upośledzona czynność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Palenie tytoniu obniża skuteczność propranololu w blokowaniu receptorów β . Ze względu na zmniejszenie spoczynkowego wydatku energetycznego, insulinoporność i nadmierne gromadzenie się tkanki podskórnej brzucha u pacjentów otyłych leczenie β -adrenolitykiem czasem nie jest skuteczne.²⁸ NLPZ osłabiają hipotensyjne działanie inhibitorów ACE i sartanów o ok. 40%, zwłaszcza w ciągu dnia. Rozwijająca się w trakcie leczenia oporność na klonidynę lub metyldopę wynika z kolei z retencji sodu, wody i zwiększenia objętości naczyniowej. W takiej sytuacji dobrym rozwiązaniem jest dołączenie leku moczopędnego.

Podsumowanie

Celem terapii hipotensyjnej jest redukcja ciśnienia tętniczego, ryzyka sercowo-naczyniowego przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych i poprawie jakości życia. Ważnym problemem jest wybór postępowania terapeutycznego, zapewniającego nie tylko wysoką skuteczność hipotensyjną, ale również

niepogarszającego jakości życia pacjenta. Do najczęstszych działań niepożądanych leków hipotensyjnych zalicza się:

- zaburzenia elektrolitowe, w tym hipokaliemię i hiperkaliemię
- zaburzenia metaboliczne
- obrzęki
- hipotonię
- dysfunkcję seksualną
- kaszel
- nasilenie skurczu oskrzeli
- zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa w sercu
- tak zwany efekt z odbicia
- oporność na działanie leków hipotensyjnych.

Obserwuje się również sennność, bóle głowy, zmęczenie, zaburzenia smaku, reakcje alergiczne, obrzęk naczynioruchowy, zaparcia i inne.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Szuba, Klinika Chorób Wewnętrznych, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu, ul. Rudolfa Weigla 5, 53-114 Wrocław. E-mail: szubaa@yahoo.com

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

1. Mancía G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task for the management of arterial hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
2. Mancía G, Laureat S, Agabati-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.
3. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2008 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008;12:C1-C30.
4. Bakris GL, Fonesca V, Katholi RE, et al. for the GEMINI investigators. Metabolic effect of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA* 2004;292:2227-36.
5. Conlin PR, Erlinger TP, Bohannon A, et al. The DASH diet enhances the blood pressure response to losartan in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003;16:337-342.
6. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combination of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.
7. Wald DS, LawM, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;3:290-300.
8. White WB. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors. *Hypertension* 2007;49:408-418.
9. Sudano I, Flammer AJ, Périat D, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(18):1789-96. Epub 2010 Oct 18.
10. Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens* 2006;24(8):1457-69.
11. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
12. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, et al. SHEP Collaborative Research Group: Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29-35(CT).
13. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze. *Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia*. Medycyna Praktyczna 2009, Kraków.
14. Mann SJ. The Silent Epidemic of Thiazide-Induced Hyponatremia. *The Journal of Clinical Hypertension*. Volume 10, Issue 6, pages 477-484, June 2008.
15. Sander GE, Giles TD. Thiazide diuretics and β -blockers in the treatment of hypertension in diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Apr;13(4):296-300.
16. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys* 2007;1;458(1):40-7. Epub 2006 Jun 12.
17. Kasiske BL, Ma ZJ, Kalil RS, et al. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995;122:133-134.
18. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Clelend JG, et al. Carvedilol or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
19. Bakris GL, Fonesca V, Katholi RE. Gemini Investigators. Metabolic effect of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36.
20. Grimm RH, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long term effects on sexual function of five hypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women; Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997;29:8-14.
21. Wassertheil-Smiller S, Oberman A, Blaufox MD, et al. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study. Final results with regards to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life. *Am J Hypertens* 1992;5:37-44.
22. Brixius K, et al.: Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NO-ED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34(4):327-31.
23. Kim KK, Kang HC, Kim SS, et al. Influence of weight reduction by sibutramine on female sexual function *Int J Obes* 2006;30:758-763.
24. Leddy JJ, Izzo J. Hypertension in athletes. *J Clin Hypertens* 2009;11:226-233.
25. Teo K, Yousuf S, Sleight P, et al. ONTARGET/TRANSCEND Investigators: Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan ramipril and their combination in high risk patients: the Ongoing Telmisartan alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subject with Cardiovascular Disease (Ontarget/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52-61.
26. David D, Lishner M, Lang R et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1994;34:1116-1120.
27. Tolerability and quality of life in ARB-treated patients. *Am J Manag Care* 2005 Nov;11(13 Suppl):S392-4.
28. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, et al. Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001;37:250-254.