

Działania niepożądane leków hipotensyjnych zarejestrowane przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu

Adverse effects of antihypertensive drugs registered by the Poznan Regional Center for Monitoring the Adverse Events of Drug

Barbara Wojtaszek, Katarzyna Korzeniowska, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Parametrem charakteryzującym wartość leku jest, obok skuteczności, jego profil bezpieczeństwa, czyli wywoływane przez niego działania niepożądane. Dlatego w pracy przeprowadzono analizę działań niepożądanych leków hipotensyjnych zgłaszanych do Regionalnego Ośrodka Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu (ROMDNL) od czerwca 2007 do lipca 2008 roku. **Material i metody.** Analizę przeprowadzono na podstawie 111 raportów o podejrzeniu wystąpienia niepożądanego działania produktu leczniczego, zgłoszonych do ROMDNL. U wszystkich pacjentów, na podstawie badań podmiotowych i przedmiotowych, zdiagnozowano pierwotne nadciśnienie tętnicze. Spośród 111 pacjentów (63 mężczyzn, 48 kobiet) w wieku od 35 do 96 lat: 47 otrzymywało diuretyki, 28 - inhibitory konwertazy angiotensyny, 16 - blokery kanałów wapniowych, 10 - β -blokery, 8 - antagonistów receptorów angiotensynowych, 2 - α -blokery. **Wnioski.** 1. U pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym najczęściej rejestrowanym powikłaniem stosowanej farmakoterapii były zaburzenia elektrolitowe (22,1%) i zmiany w układzie sercowo-naczyniowym (19,9%). 2. Najwięcej działań niepożądanych wśród leków hipotensyjnych odnotowano po lekach moczopędnych – 47 przypadków (42,3% wszystkich zgłoszeń). 3. Zwiększenie wykrywalność działań niepożądanych leków hipotensyjnych może przyczynić się do wzrostu skuteczności i bezpieczeństwa prowadzonej farmakoterapii. (*Farm Współ 2009; 2: 10-23*)

Słowa kluczowe: niepożądane działania leków, nadciśnienie tętnicze, leki hipotensyjne

Summary

Introduction. The value of drugs depends on effectiveness or safety that is adverse drug reactions. The aim of the study was to analysis the adverse reactions of antihypertensive drugs. **Material and methods.** The analysis was conducted on the basis of reports registered in the Regional Center for Monitoring Adverse Drug Reactions in Poznań. The studied group consisted of 111 patients. The adverse drug reactions were registered by 48 women and 63 men aged from 35 to 96 years. From 111 patients: 47 received diuretics, 28 - I-ACE, 16 - the calcium antagonists, 10 - β -blockers, 8 - sartans, 2 - α -blockers. **Conclusions.** 1. The most frequently reported adverse reactions in patients with essential hypertension are electrolyte disorders and cardiovascular diseases. 2. Adverse effects appear the most frequently during the use of diuretics (47 patients). 3. Monitoring of adverse drug reactions may be a reason of increasing the effectiveness and safety of therapy. (*Farm Współ 2009; 2: 10-23*)

Keywords: adverse drug reactions, hypertension, antihypertensive drugs

Wstęp

Zgodnie z definicją przyjętą przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization - WHO) w 1972 roku, niepożądanym działaniem leku zarejestrowanego (*adverse drug reaction* – ADR) jest szkodliwe i niezamierzone działanie leku, które występuje po podaniu człowiekowi dawki zwykle stosowanej w celu profilaktycznym, diagnostycznym, leczniczym lub w celu modyfikacji funkcji fizjologicznych [1,2].

Centralnym ośrodkiem zbierającym raporty o podejrzeniu wystąpienia działania niepożądanego, zarówno od osób indywidualnych, jak i wytwórców produktów leczniczych, jest w Polsce **Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Leków w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych** [3]. Obok wyżej wymienionego Wydziału w zbieraniu i ocenie raportów czynny udział bierze również Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków (ROMDNL) Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z poważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Badanie NATPOL III PLUS przeprowadzone w 2002 roku oszacowało rozpowszechnienie nadciśnienia w Polsce na 29%. Wykrywalność nadciśnienia tętniczego w Polsce w 2002 roku wynosiła 67%, a prawidłowa kontrola wśród wszystkich chorych jedynie 12,5%. Niska skuteczność terapii hipotensyjnej wynika często z objawów ubocznych stosowanych leków, które są najważniejszą przyczyną nieprzebrnięcia zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.

Zgodnie z zaleceniami ESH (*European Society of Hypertension* - Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego) i PTNT (Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego) z 2003 roku do zapoczątkowania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, stosuje się pięć głównych klas leków hipotensyjnych:

- leki moczopędne
- leki blokujące receptory β -adrenergiczne
- leki blokujące kanały wapniowe
- inhibitory konwertazy angiotensyny
- antagoniści receptora angiotensyny (sartany) [4,5].

Dokonując wyboru określonego leku z klasy lub połączenia leków z różnych klas, rozpatruje się kwestie współistniejących chorób, które mogą ograniczać stosowanie określonych klas leków hipotensyjnych [6].

Leki hipotensyjne stanowią heterogenną grupę środków farmaceutycznych różniącą się budową chemiczną, mechanizmem oraz siłą działania. Właściwości substancji leczniczej, jak również czas i sposób jej stosowania, determinują profil działań niepożądanych leku. Dodatkowo, charakter powikłań polekowych zależy od cech osobniczych pacjenta, takich jak: wiek, płeć, stan kliniczny, współistniejące choroby [7].

Cel pracy

Celem pracy była analiza działań niepożądanych leków hipotensyjnych zarejestrowanych przez Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu od czerwca 2007 do lipca 2008 roku.

Materiał i metody

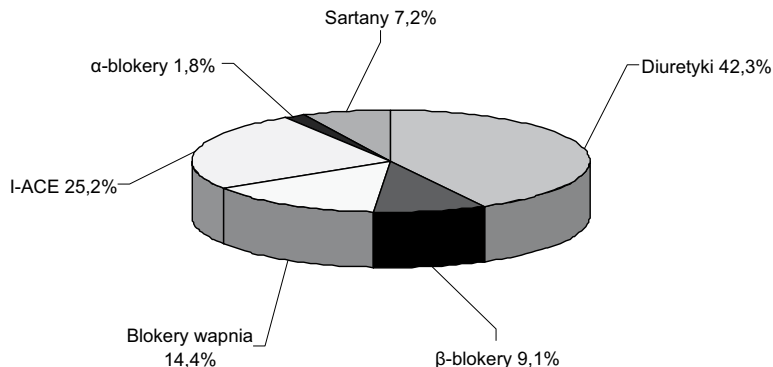
Analizę przeprowadzono na podstawie 111 raportów o podejrzeniu wystąpienia niepożądanego działania produktu leczniczego, zgłoszonych do Regionalnego Ośrodka Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu, pracującego w ramach Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, w okresie od czerwca 2007 do lipca 2008 roku.

Polekowe reakcje niepożądane wystąpiły u 48 kobiet i 63 mężczyzn, w wieku od 35 do 96 lat (średnia wieku $57,6 \pm 12,3$ lat), o masie ciała od 56-110 kg (średnia masa ciała $80,3 \pm 14,5$ kg). U wszystkich pacjentów, na podstawie badań podmiotowych i przedmiotowych, zdiagnozowano pierwotne nadciśnienie tętnicze. Pacjenci byli leczeni w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych w Katedrze i Klinice Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych oraz innych klinikach Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Spośród 111 pacjentów:

- 47 otrzymywało diuretyki (42,3%),
- 28 otrzymywało inhibitory konwertazy angiotensyny (25,2%),
- 16 otrzymywało blokery kanałów wapniowych (14,4%),
- 10 otrzymywało β -blokery (9,1%),
- 8 otrzymywało antagonistów receptorów angiotensynowych (7,2%),
- 2 otrzymywało α -blokery (1,8%).

Działania niepożądane leków hipotensyjnych



Rycina 1. Działania niepożądane leków hipotensyjnych zarejestrowane przez ROMDNL w Poznaniu od czerwca 2007 do lipca 2008

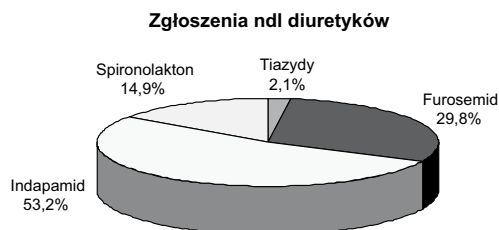
Tabela 1. Charakterystyka pacjentów leczonych lekami hipotensyjnymi

Lek	Płeć	Średnia wieku (lata)	Średnia masy ciała (kg)
Diuretyki n = 47			
indapamid (n=25)	10K, 15M	56,6±9,4	76,2±10,7
furosemid (n=14)	3 K, 11M	58,3±14,5	73,9±16,5
spironolakton (n=7)	7M	56,3±5,1	80,6±9,7
amylorid + hydro-chlorotiazyd (n=1)	1 K	40	80
β-blokery n = 10			
betaksolol (n=1)	1M	44	84
bisoprolol (n=3)	2K, 1M	55±18,5	90,7±10,1
carvedilol (n=2)	1K, 1M	64±8,5	91,5±26,2
metoprolol (n=2)	1K, 1M	48,5±9,2	69±12,7
nebiwolol (n=1)	1 M	44	84
pindolol (n=1)	1M	45	10
Inhibitory konwertazy angiotensyny n = 28			
benazepril (n=3)	2K, 1M	48,3±8,4	81,7±10,1
cilazapril (n=1)	1M	62	73
enalapril (n=8)	2K, 6M	64,4±12,2	92,9±18,5
lizynopril (n=2)	1K, 1M	45	76,5±2,1
perindopril (n=8)	5K, 3M	61,8±12,3	77,4±11
quinapril n=1	1M	76	70
ramipril n=5	1K, 4M	60,4±10	78,2±8,7
Blokery kanałów wapniowych n = 16			
amlodypina (n=12)	9K, 3M	53,4±11,2	80,7±16,1
lacydypina (n=3)	3K	71,3±30	77,7±11,7
werapamil (n=1)	1K	52	80
Antagoniści receptorów angiotensynowych n = 8			
candesartan (n=1)	1K	80	68
losartan (n=3)	1K, 2M	58,3±12	93,3±17,4
telmisartan (n=4)	3K, 1M	64±11,4	79,8±11,8
α-blokery n = 2			
doxazosinum (n=2)	1K, 1M	54±5,7	115±21,2

Wyniki

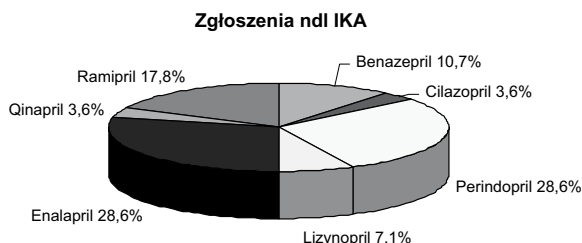
W okresie od czerwca 2007 do lipca 2008 roku ROMDNL w Poznaniu zarejestrował podejrzania:

- 47 przypadków polekowych reakcji niepożądanych u pacjentów leczonych diuretykami (42,3% wszystkich zgłoszeń).



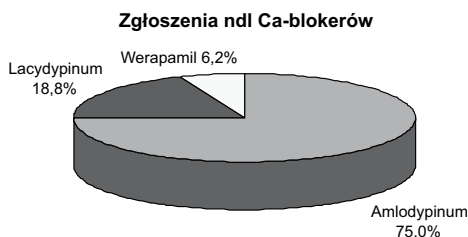
Rycina 2. Leki moczopędne, których działania niepożądane zgłoszono do ROMDNL w Poznaniu od czerwca 2007 do lipca 2008

- 28 przypadków polekowych reakcji niepożądanych u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny (25,2% wszystkich zgłoszeń).



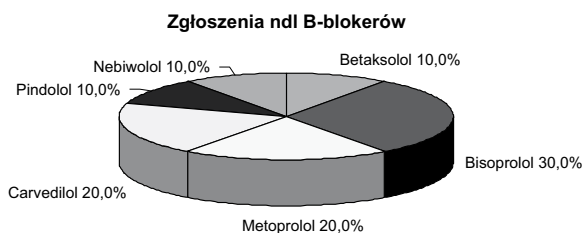
Rycina 3. Inhibitory konwertazy angiotensyny, których działania niepożądane zgłoszono do ROMDNL w Poznaniu od czerwca 2007 do lipca 2008

- 16 przypadków polekowych reakcji niepożądanych u pacjentów leczonych blokerami wapnia (14,4% wszystkich zgłoszeń).



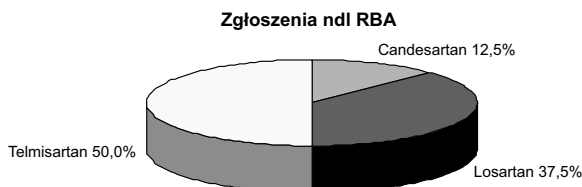
Rycina 4. Antagoniści wapnia, których działania niepożądane zgłoszono do ROMDNL w Poznaniu od czerwca 2007 do lipca 2008

- 10 przypadków polekowych reakcji niepożądanych u pacjentów leczonych β -blokerami (9,1% wszystkich zgłoszeń).



Rycina 5. Leki β -adrenolityczne, których działania niepożądane zgłoszono do ROMDNL w Poznaniu od czerwca 2007 do lipca 2008

- 8 przypadków polekowych reakcji niepożądanych u pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny (7,2% wszystkich zgłoszeń).

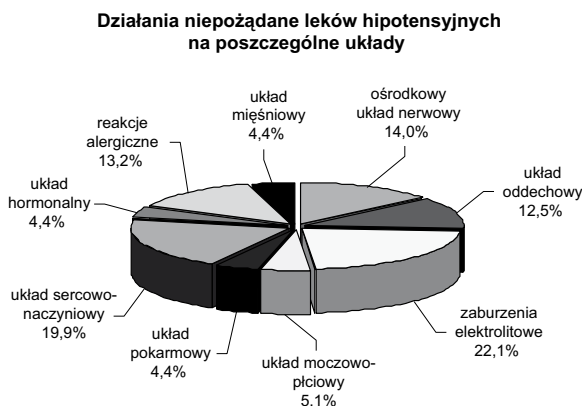


Rycina 6. Antagoniści receptora angiotensyny, których działania niepożądane zgłoszono do ROMDNL w Poznaniu od czerwca 2007 do lipca 2008

- 2 przypadki polekowych reakcji niepożądanych u pacjentów leczonych α -blokerami (1,8% wszystkich przypadków).

Odnotowane działania niepożądane leków hipotensyjnych dotyczyły:

- zaburzeń elektrolitowych (22,1%),
- układu sercowo-naczyniowego (19,9%),
- ośrodkowego układu nerwowego (14,0%),
- reakcji alergicznych (13,2%),
- układu oddechowego (12,5%),
- układu moczowo-płciowego (5,1%),
- układu pokarmowego (4,4%),
- układu mięśniowego (4,4%),
- układu hormonalnego (4,4%).



Rycina 7. Działania niepożądane leków hipotensyjnych na poszczególne układy zarejestrowane przez ROMDNL w Poznaniu od czerwca 2007 do lipca 2008

Dyskusja

Szczegółowa diagnostyka oraz rosnące wymagania dotyczące farmakoterapii nadciśnienia tętniczego powodują, że kryteria idealnego leku hipotensyjnego ulegają modyfikacji. Leki stosowane w terapii nadciśnienia powinny zapewniać wysoką skuteczność hipotensyjną, wywierać korzystne działania biochemiczne, metaboliczne, obniżać czynniki ryzyka i ograniczać powikłania narządowe. Parametrem charakteryzującym wartość leku jest, obok skuteczności, jego profil bezpieczeństwa, czyli wywoływane przez niego działania niepożądane. Dlatego w pracy przeprowadzono okresową analizę (od czerwca 2007 do lipca 2008) polekowych działań niepożądanych leków hipotensyjnych zgłaszanych do Regionalnego Ośrodka Monitorowania Działań Niepożądanych Leków w Poznaniu (ROMDNL).

• Leki moczopędne

W współczesnej farmakoterapii diuretyki stosowane są w leczeniu wielu chorób układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, przewlekłe choroby nerek) [8]. Ponieważ ta heterogenna grupa leków silnie wpływa na homeostazę ustrojową, ich niekontrolowane stosowanie może być przyczyną poważnych zaburzeń. Najczęstszym powikłaniem obserwowanym podczas stosowania diuretyków są zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej [9]. Przewlekłe stosowanie tych leków może powodować: hipokaliemię (zarejestrowano 15 przypadków),

hiperkaliemię (zarejestrowano 2 przypadki), hiponatremię (zarejestrowano 5 przypadków), hipokalcemię (zarejestrowano 1 przypadek), hipomagnezemię (zarejestrowano 1 przypadek), hiperurykemię (zarejestrowano 2 przypadki) i alkalozę metaboliczną [10].

Hipokaliemia to stan, w którym stężenie jonów potasu (K⁺) w surowicy krwi osiąga wartości poniżej wartości 3,5 mmol/L. Zaburzenie to pojawia się podczas terapii diuretykami pętlowymi oraz tiazydowymi i wynika z mechanizmu ich działania, a jego nasilenie jest proporcjonalne do dawki i czasu leczenia. Badania SHEP - *Systolic Hypertension Elderly Program* i ALLHAT - *Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* wykazały, że częstość hipokaliemii u chorych leczonych diuretykami wynosi 7,2–8,5% i jest najczęstszym powikłaniem występującym w wyniku ich stosowania [11,12].

Hipowolemia wzmacnia aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, co nasila wydalanie potasu i jonu wodorowego drogą nerkową, powoduje powstanie **alkalozы metabolicznej** i nasila związaną z nią hipokaliemię [10]. Zwiększone ryzyko hipokaliemii obserwuje się zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku [13]. Klinicznymi następstwami hipokaliemii są poliuria, osłabienie siły mięśniowej (zarejestrowano 4 przypadki), zaparcia, zatrzymanie moczu, a przede wszystkim zaburzenia rytmu serca (zarejestrowano 2 przypadki) i wzrost ryzyka nagłego zgonu sercowego [14]. W profilaktyce hipokaliemii, obok ograniczenia sodu w diecie oraz diety bogatopotasowej zaleca się suplementację potasu i magnezu w postaci preparatów doustnych, stosuje się przede wszystkim diuretyki oszczędzające potas, diuretyki pętlowe i tiazydowe kojarzy się z inhibitorami ACE lub z antagonistami receptora dla angiotensyny II [10].

Hiperkaliemię definiuje się jako stężenie potasu w osoczu przekraczające 5,5 mmol/l [15]. Kojarzenie diuretyków oszczędzających potas z inhibitorami ACE, sartanami, preparatami potasu, β -adrenolitykami oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi powoduje, iż hiperkaliemia staje się istotnym problemem klinicznym [16]. W przypadku skojarzonego leczenia antagonistą aldosteronu oraz inhibitorem ACE konieczne jest zwrócenie uwagi na regulację wypróżnień, stosowanie przez chorego diety niskopotasowej oraz wyrównanie współistniejącej kwasicy metabolicznej [14].

Hiponatremia to stan obniżonego poziomu sodu w surowicy krwi poniżej normalnego poziomu, wynoszącego 135-145 mmol/l. Czynnikiem ryzyka

hiponatremii (w tym także ciężkiej) są: podeszły wiek, płeć żeńska, skojarzone leczenie dwoma diuretykami oraz współistnienie niewydolności serca lub marskości wątroby. W piśmiennictwie opisano także przypadki hipernatremii podczas terapii mannitolem [17].

Diuretyki pętlowe, które zmniejszają stężenie wapnia, nasilając jego wydalanie z moczem mogą prowadzić do **hipokalcemii** (zarejestrowano 1 przypadek), natomiast tiazdy hamując wydalanie tego pierwiastka mogą prowadzić do hiperkalcemii [18].

W piśmiennictwie dostępne są także informacje o zaburzeniach elektrolitowych w śródchłonce, które powodują znaczne upośledzenie słuchu u dużej ilości chorych leczonych dożylnymi wlewami furosemidu [44].

Hipotonia (zarejestrowano 3 przypadki) obserwowana jest przede wszystkim u pacjentów w podeszłym wieku. Aby zmniejszyć częstość tego powikłania i w celu klinicznej kontroli leczenia diuretycznego zaleca się codzienną kontrolę wagi pacjenta. Hipotonia wywołuje bóle i zawroty głowy (zarejestrowano 6 przypadków), które mogą stanowić przyczynę urazów mechanicznych [19].

Wyniki badań, w których stosowano duże dawki tiazydów, narzuciły opinię, że diuretyki posiadają niekorzystny wpływ metaboliczny. Obecnie uważa się, że jedynie niewielki wpływ metaboliczny mogą wywierać małe dawki diuretyków [20].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą pojawić się jako powikłania stosowania diuretyków tiazydowych i pętlowych, najczęściej jako objawy nietolerancji węglowodanów, wywołanie jawnej cukrzycy, utrudniona kontrola glikemii. Szczególną uwagę zwraca się na zapobieganie hipokaliemii, gdyż prawidłowe stężenie potasu jest niezbędne do uwalniania insuliny z komórek wysp trzustki w odpowiedzi na bodziec pokarmowy [21].

Zaburzenia gospodarki lipidowej - wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz VLDL występują przede wszystkim w pierwszych tygodniach leczenia dużymi dawkami tiazydów i diuretykami pętlowymi. W trakcie przewlekłej terapii w większości przypadków parametry gospodarki lipidowej wracają do wartości wyjściowych [14,22].

Hiperurykemia występuje u pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi i pętlowymi. Ten zależny od dawki leku efekt jest związany z hipowolemią nasilającą wchłanianie zwrotne kwasu moczowego (zarejestrowano 2 przypadki) [23,24].

Leki moczopędne wywierają czasami **efekt nefrotoksyczny**. Diuretyki mogą być przyczyną ostrej niewydolności nerek w mechanizmie ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek lub w mechanizmie przednerkowym (hipowolemia i hipotonia) [25].

Diuretyki poprzez zbyt gwałtowną diurezę mogą być przyczyną zmniejszenia ukrwienia nerek i filtracji kłębuszkowej, co wywołuje **zaburzenia hormonalne**, [26], które szczególnie wyrażone są u pacjentów leczonych antagonistami aldosteronu. Spironolakton stosowany u mężczyzn jest przyczyną ginekomastii (zarejestrowano 6 przypadków) i impotencji, natomiast u kobiet prowadzi do zaburzeń miesiączkowania [14].

W badaniach własnych odnotowano również pojedynczy przypadek astenii.

Z innych objawów towarzyszących terapii lekami moczopędnymi wymienić należy: przemijające zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zarejestrowano 4 przypadki), reakcje alergiczne (zarejestrowano 5 przypadków), zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), wzmożoną krzepliwość krwi oraz uszkodzenie wątroby i nerek [25].

Przytoczone działania niepożądane diuretyków sugerują, że ich stosowanie wymaga w szczególnych przypadkach monitorowania zarówno klinicznego, jak i laboratoryjnego.

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) diuretyki są zalecane między innymi u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z niewydolnością serca, niewydolnością nerek, cukrzycą, po przebytym udarze mózgu oraz u osób z izolowanym skurczowym nadciśnieniem, a także u chorych w wieku podeszłym [22].

• **Leki β -adrenolityczne**

β -blokery należą do podstawowych leków używanych w farmakoterapii wielu chorób układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność serca i zaburzenia rytmu serca). Stosowane są również w innych jednostkach chorobowych, takich jak jaskra, nadciśnienie wrotne, drżenia mięśniowe, alkoholowy zespół abstynencyjny [27]. Leki z tej grupy wykazują niejednorodne cechy farmakologiczne, (kardioselektywność, wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną (ISA), właściwości stabilizacji błony komórkowej, rozpuszczalność

w tłuszczach, hamowanie receptorów α , zwiększanie produkcji tlenu azotu prowadzące do wazodilatacji), które determinują ich przydatność kliniczną oraz profil działań niepożądanych [28].

Wykazują one szereg niekorzystnych wpływów na wiele narządów i układów. W wielu przypadkach staje się to przyczyną przerwania leczenia lub uniemożliwia zastosowanie tej grupy leków. Do najpoważniejszych działań niepożądanych należą zmiany w **układzie sercowo-naczyniowym**. β -blokerzy mogą wywoływać ciężką bradykardię (zanotowano 2 przypadki) oraz różnego stopnia blok przedsionkowo-komorowy (A-V) (zarejestrowano 1 przypadek) [2]. Obecne wytyczne farmakoterapii nie zalecają stosowania β -blokerów posiadających ISA u chorych po zawale serca lub z niewydolnością serca.

Inne charakterystyczne zaburzenie ze strony układu sercowo-naczyniowego - **hipotonia** może wystąpić już po podaniu doustnym pierwszej dawki β -adrenolityku. Niedociśnienie ustępuje po odstawieniu leku lub po radykalnym zmniejszeniu dawki [29].

Działanie β -blokerów na mięśniówkę naczyń jest słabiej wyrażone w przypadku stosowania leków kardioselektywnych oraz posiadających właściwości wazodylatacyjne. Nieselektywne leki β -adrenolityczne mogą wywołać zaburzenia krążenia obwodowego, odczuwane jako oziębienie kończyn i zaostrzenie choroby Raynouda [30].

Należy również pokreślić, że nagłe odstawienie leków β -adrenolitycznych powoduje zaostrzenie objawów choroby (tzw. zespół odstawienia), co spowodowane jest wzrostem liczby receptorów β_1 pod wpływem działania antagonistów pozbawionych działania agonistycznego [31].

Początkowo uważano, że leki z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną powodują mniej działań niepożądanych. β -blokerzy z ISA słabiej zwalniają częstość rytmu serca i wykazują słabsze działanie inotropowo ujemne, dzięki czemu słabiej zaznacza się obniżenie pojemności minutowej. Po wprowadzeniu tych leków do powszechnego stosowania okazało się, że cechy, którymi różnią się one od pozostałych β -adrenolityków zwykle nie mają istotnego wpływu na efekt terapeutyczny. Obecnie panuje przekonanie, że ISA nie gwarantuje, że działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego będą słabiej wyrażone [32,33].

β -adrenolityki mogą wpływać również niekorzystnie na **przewód pokarmowy**. Bardzo rzadko

podczas ich stosowania występują nudności i wymioty, jeszcze rzadziej zaparcia, biegunki i bóle brzucha (zarejestrowano 1 przypadek) [34]. Z piśmiennictwa znane są też przypadki uszkodzenia wątroby oraz początkowy wzrost ciężaru ciała podczas terapii tymi lekami [35,12].

Farmakoterapia β -adrenolitykami może być powodem wystąpienia **reakcji alergicznych** (zarejestrowano 1 przypadek). Spośród reakcji skórnych pojawia się głównie zaczerwienienie, wysypka i odwracalne łysienie. W badaniach własnych zarejestrowano także 1 przypadek wzrostu potliwości oraz zaburzenia potencji u 1 pacjenta [36].

Działania niepożądane ze strony **układu nerwowego** przypisywane są głównie lekom lipofilnym. Zaburzenia ze strony układu nerwowego obejmują: depresję, halucynacje, zaburzenia snu, koszmary nocne, drgawki, bóle i zawroty głowy (zarejestrowano 4 przypadki). W piśmiennictwie opisano także przypadki polineuropatii obwodowej, parestezji, utraty przytomności oraz miopatii, a także utraty słuchu pod wpływem leczenia β -adrenolitykami [31].

Stosowanie β -blokerów prowadzić może także do powikłań w **układzie krwiotwórczym**. Leki te mogą wywołać plamicę inną niż małopłytkowa, trombocytopenię (zarejestrowano 1 przypadek), bardzo rzadko agranulocytozę oraz przejściową eozynofilię [30].

Ostatnio zwraca się również uwagę na metaboliczne aspekty stosowania β -blokerów, które są silniej zaznaczone w przypadku leków niewybiórczych i dotyczą **przemiany węglowodanowej i lipidowej** [37].

Leki β -adrenolityczne nie oddziałują w istotny sposób na stężenie cholesterolu całkowitego. Niekorzystnie natomiast wpływają na stężenie cholesterolu frakcji VLDL oraz trójglicerydów (TG), które zwiększają się podczas stosowania tych leków. Dodatkowo niekorzystny wpływ przejawia się obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL [38].

Blokada receptorów β zmniejsza sekrecję insuliny, upośledza wrażliwość tkanek na jej działanie oraz osłabia obwodową utylizację glukozy. Wszystkie te zmiany mogą zwiększać ryzyko rozwoju cukrzycy, a u chorych z rozpoznaną już cukrzycą niekorzystnie wpływać na stopień wyrównania glikemii [28].

Niekorzystny wpływ β -adrenolityków na parametry gospodarki węglowodanowej i lipidowej może mieć istotne znaczenie kliniczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jednak pojawienie się w tej grupie preparatów o korzystniejszych wpływach metabolicznych

oraz coraz powszechniejsze stosowanie statyn sprawia, że β -adrenolityki nie są przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniami gospodarki lipidowej. Istotną sprawą jest natomiast dobór odpowiedniego preparatu w określonej sytuacji klinicznej [30].

Wśród zaburzeń ze strony **układu oddechowego** pojawia się, może reakcja bronchospastyczna, rzadziej zapalenie pęcherzyków płucnych, włóknienie płuc i zapalenie opłucnej [34].

Wytyczne Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH/PTNT) zalecają stosowanie β -adrenolityków jako leków pierwszego rzutu, w szczególności u chorych na nadciśnienie: w młodym wieku, ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca i zaburzeniami rytmu serca, z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, w fazie złośliwej nadciśnienia, w przypadku guza chromochłonnego, nadczynności tarczycy, z migrenami, z somatyczną manifestacją lęku oraz z żylakami przełyku i jaskrą [4]. Z kolei leki tzw. wazodylatacyjne znajdują zastosowanie u chorych na nadciśnienie ze współistniejącą niewydolnością serca i nerek, chorobą wieńcową, upośledzonym przepływem mózgowym i chorobami naczyń obwodowych [28]. Mimo potencjalnego wpływu na metabolizm (insulinooporność oraz wzrost stężenia trójglicerydów) leki te znajdują zastosowanie w leczeniu nadciśnienia u chorych z cukrzycą i z zaburzeniami lipidowymi [39]. β -adrenolityki stanowią też grupę leków o udokumentowanym działaniu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży [40].

• **Leki blokujące kanały wapniowe**

Antagoniści wapnia stanowią zarówno pod względem budowy chemicznej, jak i właściwości farmakologicznych, zróżnicowaną grupę zajmującą trwałe miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu serca, zespołu Raynauda, przedwczesnym porodzie oraz zaburzeniach krążenia mózgowego i obwodowego [8].

Obecnie w kardiologii wykorzystuje się 3 grupy tych leków, do których należą: pochodne dihydropirydyny, pochodne fenyloalkiloaminy oraz pochodne benzotiazepiny. Antagoniści wapnia wywierają zróżnicowany wpływ na serce i naczynia. Zastosowanie kliniczne uwarunkowane jest miejscem działania danego leku.

Część działań niepożądanych jest wspólna dla wszystkich antagonistów wapnia, część jest charakterystyczna dla poszczególnych preparatów [41].

Obrzęki kończyn dolnych (zarejestrowano 7 przypadków), zwłaszcza w okolicy kostek, są częstym objawem niepożądanym pochodnych dihydropirydyny (nawet u 30% pacjentów). Powikłanie to występuje częściej u chorych stosujących duże dawki tych leków i wywołane wazodylacją arterioli kończyn dolnych, upośledzeniem lokalnej autoregulacji napływu krwi i protekcyjnych mechanizmów chroniących przed nadmiernym obciążeniem hydrostatycznym. Zaobserwowano, że równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub sartanów zmniejsza częstość i nasilenie obrzęków [42].

Częstym **problemem skórny**m mogącym pojawiać się u pacjentów leczonych antagonistami wapnia jest uogólniony świąd (zarejestrowano 1 przypadek) o znacznym stopniu nasilenia, ustępujący najczęściej w ciągu paru godzin od chwili odstawienia leku oraz inne objawy reakcji alergicznych (zarejestrowano 3 przypadki).

Stosowanie blokerów wapnia może również doprowadzać do innych powikłań skórnych: rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, łuszczyca lub zaostrenie zmian już istniejących. Odstawienie leku i równoczesne włączenie leczenia przeciwhistaminowego powoduje szybkie ustąpienie zmian [36]. U pacjentów leczonych antagonistami wapnia pojawiać się mogą zmiany o charakterze hiperpigmentacyjnym (zarejestrowano 3 przypadki), głównie na częściach ciała narażonych na nasłonecznienie (twarz, szyja, grzbiety rąk, przedramiona) [43].

Wyniki wielu badań wykazały, że krótkodziałające preparaty antagonistów wapnia, zwłaszcza pochodne dihydropirydyny, pomimo skutecznego działania obniżającego ciśnienie tętnicze, **zwiększają częstość zawałów serca** u chorych je stosujących [44].

Rozważa się kilka mechanizmów, które mogą przyczyniać się do zwiększonego ryzyka zawału serca w czasie stosowania krótkodziałającej nifedipiny. Przede wszystkim akcentowane jest znaczenie dużych wahań ciśnienia tętniczego, które szybko spada po doustnym podaniu nifedipiny, wywołując pobudzenie układu sympatycznego z tachykardią (zarejestrowano 1 przypadek) i skłonnością do zaburzeń rytmu serca (zarejestrowano 1 przypadek), a w konsekwencji nasilenia niewydolności serca (zarejestrowano 1 przypadek) [42].

Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi ze strony układu krążenia podczas terapii werapami-lem są: hipotonia, blok przedsionkowo-komorowy

(zarejestrowano 1 przypadek), niewydolność serca (zarejestrowano 1 przypadek), sporadycznie asystolia (przy szybkim podaniu dożylnym) lub ujawnienia choroby węzła zatokowego. Niewydolność serca może wystąpić u chorych z uszkodzeniem mięśnia sercowego lub w wyniku kojarzenia werapamilu z lekami antagonistującymi receptory α -adrenergiczne [42].

Z częściej opisywanych zaburzeń pojawiających podczas terapii blokerami wapnia są łagodne powikłania ze strony **przewodu pokarmowego**: biegunka, zaparcia (12–48% pacjentów stosujących werapamil) oraz nudności (podczas terapii diltiazemem, sporadycznie werapamilem) [44]. Innym powikłaniem pojawiającym się u chorych leczonych antagonistami wapnia są krwawienia z przewodu pokarmowego, niedrożności jelit i upośledzenie funkcji wątroby [45].

Antagoniści wapnia mogą również wpływać na funkcje **ośrodkowego układu nerwowego**. Nieselektywni antagoniści wapnia (flunarizyna i cinnarizyna) mogą wywoływać objawy pozapiramidowe, jako następstwo hamowania przechodzenia jonów wapniowych do neuronów prądkowia oraz jako rezultat bezpośredniego działania antydopaminergicznego tych leków z powodu podobieństwa ich budowy chemicznej do neuroleptyków. Objawy pozapiramidowe mogą utrzymywać się tygodniami, miesiącami, a nawet kilka lat po odstawieniu leku. Istnieją również doniesienia o wywoływaniu objawów parkinsonizmu przez werapamil [42].

Lipofilność blokerów wapnia ułatwiająca ich przenikanie przez barierę krew-mózg i bezpośrednie działanie na neurony i receptory prawdopodobnie przyczynia się do obniżenia nastroju lub nawet do wywołania objawów depresyjnych (szczególnie diltiazem i werapamil).

Bóle i zawroty głowy (zarejestrowano 1 przypadek), którym często towarzyszy zaczerwienienie twarzy (*flushing*) to najczęściej pojawiające się objawy niepożądane podczas terapii pochodnymi dihydropirydyny [44].

Blokery wapnia wywierają także niekorzystne działanie na **układ kostno-szkieletowy**. Charakter powikłań zależy od stosowanego leku. Objawy o charakterze artralgi stwierdza się najczęściej u pacjentów leczonych werapamilem i amlodipiną. Stosowanie amlodipiny może doprowadzić także do wystąpienia miopatii, mialgii i objawów osłabienia kończyn [46].

Często opisywanym działaniem niepożądanych antagonistów wapnia jest występowanie **przerostu**

dziąseł (6,5–20% pacjentów leczonych). Powikłanie to obserwuje się 3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, głównie leczonych nisoldipiną i amlodipiną. Zmiany cofają się całkowicie po odstawieniu leku [20].

Zaburzenia funkcji seksualnych u mężczyzn leczonych antagonistami wapnia (głównie werapamilem) występują rzadko. Innymi rzadkimi powikłaniami ze strony **układu moczowo-płciowego** jest nykturia (nifedipina) i zaleganie moczu (nikardypina).

Poważnym, ale na szczęście dość rzadkim, powikłaniem po blokerach wapnia jest trombocytopenia (głównie amlodipina, diltiem) ustępująca po odstawieniu leków. Antagoniści wapnia hamują także agregację płytek [42].

Stosowanie antagonistów wapnia może także prowadzić do **zaburzeń endokrynologicznych**. Werapamil może zwiększać stężenia prolaktyny (PRL, *prolactine*) w surowicy krwi, co najczęściej przebiega bezobjawowo. U pacjentów leczonych blokerami wapnia odnotowano również występowaniem ginekomastii (werapamil, diltiazem), która malała, gdy zmniejszono dawkę leku lub całkowicie ustępowała w przypadku jego odstawienia [8].

Antagoniści wapnia są preparatami hipotensyjnymi, podawanymi w monoterapii lub w skojarzeniach z innymi lekami hipotensyjnymi, szczególnie chętnie stosowanymi u chorych z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą niewydolnością wieńcową, cukrzycą, hiperlipidemią, astmą oskrzelową, otyłością, zarostową miażdżycą tętnic kończyn dolnych, przerostem lewej komory serca, izolowanym nadciśnieniem skurczowym i w pierwotnej prewencji udaru mózgu [4].

• Inhibitory konwertazy angiotensyny

Inhibitory konwertazy angiotensyny I dzięki złożonemu mechanizmowi działania i interwencji w jeden z najważniejszych układów hormonalnych w układzie krążenia, stosuje się w wielu schorzeniach układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zawał serca, stabilna choroba wieńcowa) [8].

W trakcie leczenia nadciśnienia tętniczego inhibitorami konwertazy angiotensynowej (IKA) mogą pojawiać się różnorodne objawy niepożądane. Z punktu widzenia działań niepożądanych inhibitory ACE wydają się dość homogenną grupą leków [47].

Obserwacje pacjentów wykazują, że objawy niepożądane ze strony **układu oddechowego** po inhibitorach ACE to głównie kaszel (zarejestrowano 17 przypadków)

90% przypadków). Natomiast duszność (zarejestrowano 1 przypadek), zaostrzenie astmy oskrzelowej, skurcz oskrzeli, nieżyty nosa oraz obrzęki krtani stanowią 10% odnotowywanych powikłań. Inhibitory ACE nie upośledzają natomiast parametrów wentylacyjnych płuc u pacjentów, którzy nie mają skłonności do kaszlu.

Suchy, przewlekły i męczący kaszel występuje u 5-19% pacjentów stosujących IKA. Osoby płci żeńskiej, niepalące, powyżej 60. roku życia są szczególnie narażone na to powikłanie [48].

Ponieważ powstawanie kaszlu wynika z mechanizmu działania tych leków, zmiana IKA na inny lek z tej grupy (w przypadku wystąpienia tego powikłania) wydaje się nieuzasadniona. Większą korzyść osiąga się przez zmniejszenie dawki przyjmowanego inhibitora, a po ustąpieniu objawów ponowne zwiększenie dawki leku [20]. Zaobserwowano, że mimo wspólnego mechanizmu działania IKA, kaszel pojawia się rzadziej po zastosowaniu niektórych leków z tej grupy. Sugeruje się, że niektóre IKA charakteryzują się mniejszą siłą hamowania konwertazy i dzięki temu rzadziej stanowią przyczynę kaszlu [45].

Rzadkim (1-2 na 1000 pacjentów), ale jednym z najgroźniejszych powikłań leczenia inhibitorami ACE jest **obrzęk naczyniopochodny** (zarejestrowano 2 przypadki). W większości przypadków powikłanie to obserwuje się w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia, najczęściej (60%) tydzień po włączeniu inhibitorów ACE, ale objawy obrzęku mogą pojawić się też po kilku latach stosowania leku. Obrzęk naczynioruchowy może powodować obturację dróg oddechowych i jest wtedy stanem zagrażającym życiu, ale może również lokalizować się w przewodzie pokarmowym i na skórze. U pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy po inhibitorach IKA, antagoniści receptora angiotensyny (ARB) nie są bezpieczniejszą alternatywą, ponieważ opisano wiele przypadków nawrotu obrzęku po podaniu ARB [49].

Prawdopodobnie obrzęk naczynioruchowy spowodowany jest zaburzeniami w degradacji kinin, które powodują podwyższone stężenie kinin i wystąpienie obrzęku języka, głośni, gardła i krtani oraz utrudnione oddychanie [50].

Kaptopril i enalapril mogą wywołać bolesny obrzęk śluzówki jamy ustnej (**stomatodynia**), który może ustąpić po zamianie tych leków na inny IKA. Częstym powikłaniem występującym podczas stosowania kaptoprylu są **zaburzenia smaku** [47]. Jest to

związane z obecnością grupy sulfhydrylowej w cząsteczce leku. Zaburzenia czynności nerek zwiększają prawdopodobieństwo utraty smaku. Inhibitory ACE mogą także wywoływać nawracający **obrzęk ślinianek przyusznych** [51].

Dość częstym powikłaniem wynikającym z mechanizmu działania IKA jest **hipotonia ortostatyczna**. Gwałtowne obniżenie ciśnienia tętniczego obserwuje się już po podaniu pierwszej dawki. Powikłanie to występuje częściej w przypadku stosowania krótko-działających inhibitorów ACE oraz u chorych w wieku powyżej 75. lat, z hiponatremią, hipowolemią, leczonych diuretykami lub lekami rozszerzającymi naczynia. Spadkowi ciśnienia tętniczego może towarzyszyć ból dławicowy, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca (zarejestrowano 1 przypadek), bóle i zawroty głowy (zarejestrowano 3 przypadki) [52].

Hipotonia stanowi największe zagrożenie u pacjentów z niewydolnością serca i zaburzeniami krążenia mózgowego. Ponadto może stanowić przyczynę urazów mechanicznych oraz niedokrwienia niektórych narządów [30].

W literaturze opisano również przejściową dysfunkcję mięśnia sercowego, zaobserwowaną w seryjnych badaniach echokardiograficznych, podczas epizodu obrzęku naczynioruchowego w obrębie głowy i szyi [26].

Objawy ze strony **przewodu pokarmowego** nie są zbyt częste. Najczęściej są to niegroźne nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia (zarejestrowano 1 przypadek). Częstość występowania tych dolegliwości jest mniejsza w przypadku preparatów nowszej generacji [30].

Uszkodzenie wątroby może pojawiać się po różnym czasie od rozpoczęcia terapii (szczególnie enalapril, rzadziej kaptopril i lisinopril). O uszkodzeniu wątroby zwykle świadczy żółtaczką cholestatyczna, ale może wystąpić też znaczne uszkodzenie komórki wątrobowej i zgon pacjenta. U pacjentów z uszkodzoną wątrobą bezpieczniejszymi IKA są leki, które działają bezpośrednio bez uprzedniej transformacji do form aktywnych, np. lisinopril [47]. W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby należy natychmiast odstawić lek [53].

Częstymi objawami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów stosujących IKA są zaburzenia ze strony **ośrodkowego układu nerwowego**: uczucie zmęczenia, zaburzenia snu (zarejestrowano 1 przypadek), złe samopoczucie (zarejestrowano 1 przypadek). Dość

często, według niektórych danych nawet u przeszło 10% pacjentów, problemem są zawroty głowy.

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku zaobserwowano zaburzenia psychiczne (zarejestrowano 1 przypadek). Przyjmuje się, że zaburzenia ze strony układu nerwowego są wtórnym powikłaniem spowodowanym obniżeniem ciśnienia tętniczego [50].

Udokumentowano kilka przypadków ciężkiej depresji oraz parestezji i halucynacji po zastosowaniu enalaprilu. Ponadto mogą wystąpić: ataksja, drgawki, pogłębienie płasawicy Huntingtona oraz zaburzenia orientacji (zarejestrowano 1 przypadek). Zanotowano również przypadki zapalenia spojówek po IKA [47].

Jednym z najczęstszych powikłań podczas terapii IKA jest **wzrost stężeń mocznika i kreatyniny w surowicy** (zarejestrowano 1 przypadek), co determinuje ostrożność w dawkowaniu tych leku u chorych z niewydolnością nerek, szczególnie u przyjmujących duże dawki diuretyków, NLPZ, antagonistów wapnia oraz u pacjentów odwodnionych [50].

Jeżeli przepływ nerkowy jest uzależniony od stężenia angiotensyny II, IKA mogą spowodować **ostrą niewydolność nerek**. IKA zaburzają działanie mechanizmu zabezpieczającego przed hipoperfuzją. Ze względu na ryzyko wywołania poważnego niedokrwienia nerek, inhibitory ACE są przeciwwskazane w zwężeniu obu tętnic nerkowych lub zwężeniu tętnicy jedynej nerki [9].

W utrzymaniu prawidłowego przepływu nerkowego biorą udział także prostaglandyny, które w warunkach hipoperfuzji rozszerzają tętniczkę doprowadzającą. Dlatego leki hamujące syntezę prostaglandyn, np. NLPZ przyjmowane łącznie z IKA, zwiększają prawdopodobieństwo upośledzenia czynności nerek [44].

Jednym z częstszych powikłań stosowania inhibitorów ACE jest **hiperkaliemia** (zarejestrowano 1 przypadek). Wstępna i okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy zaleca się zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek lub przyjmujących równocześnie spironolakton [51]. W ROMDNL w Poznaniu zarejestrowano także 1 przypadek hipokaliemii.

Opisano również przypadki ciężkiej **hiponatremii**, spowodowanej podawaniem IKA. Prawdopodobny patomechanizm polega na stymulowaniu wydzielania wazopresyny przez angiotensynę II, której powstawanie w mózgu z pozostałej w nadmiarze angiotensyny I może nie być skutecznie zahamowane przez małe i średnie dawki inhibitorów ACE, gdyż nie przenikają

one do mózgu. Inne postulowane mechanizmy to: stymulowanie uczucia pragnienia przez angiotensynę I oraz stymulowanie wydzielania wazopresyny przez bradykininę [10].

Inhibitory ACE mogą również wpływać niekorzystnie na **układ krwiotwórczy**, wywołując agranulocytopenię, trombocytopenię, plamicę Schoenleina-Henocha i pancytopenię [47]. Kaptopril może wywoływać neutropenię, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia jest większe u chorych z podwyższonym poziomem kreatyniny we krwi. Neutropenii może towarzyszyć niedokrwistość lub trombocytopenia [50].

Skórne objawy niepożądane według danych piśmiennictwa mogą stanowić aż 50% wszystkich działań niepożądanych po inhibitorach KA [50]. Inhibitory ACE mogą wywołać rozmaite reakcje skórne, nadmierne pocenie się, zmiany w płytce paznokciowej. Mogą również wystąpić: obrzęk naczynioruchowy skóry, świąd, pokrzywka, pęcherzyca, nadmierne wypadanie włosów, reakcje nadwrażliwości na światło [36].

W badaniach własnych odnotowano również pojedyncze przypadki osłabienia libido, bóli mięśniowych i zwyżki ciśnienia [52].

Zgodnie z zaleceniami ESH/ESC, 7. Raportu *Joint National Committee* (JNC) oraz PTNT, inhibitory konwertazy angiotensyny preferowane są między innymi w leczeniu nadciśnienia współistniejącego z niewydolnością serca, przebytym zawałem serca, cukrzycą, nefropatią cukrzycową, mięszszowymi chorobami nerek oraz zaburzeniami lipidowymi [4].

• **Leki blokujące receptory AT 1**

Leki z grupy blokerów receptora angiotensyny II zwykle są dobrze tolerowane. W przeprowadzonych badaniach dowiedziono, że częstość występowania działań niepożądanych w czasie terapii tymi lekami jest podobna do częstości u osób otrzymujących placebo [44]. Należy jednak pamiętać, że jest to stosunkowo nowa grupa leków i stąd może wynikać mała liczba doniesień o możliwych działaniach niepożądanych [30].

Niektóre badania sugerują, że u osób leczonych antagonistami receptorów angiotensyny II częściej występują **bóle i zawroty głowy** (zarejestrowano 1 przypadek), w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo [20].

Sporadycznie podczas leczenia antagonistami receptora angiotensyny II występują powikłania ze

strony skóry: wyprysk, pokrzywka, rumień i świąd (zarejestrowano 3 przypadki) [30].

W trakcie leczenia antagonistami receptora angiotensyny mogą wystąpić również zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego: dolegliwości żołądkowo-jelitowe, dyspepsja, bóle brzucha, biegunki (zarejestrowano 1 przypadek) [50].

W badaniach własnych odnotowano (nieopisane w dostępnym piśmiennictwie) 4 przypadki hiperkaliemii i 2 przypadki nasilenia niewydolności nerek.

Antagoniści receptora angiotensyny II to skuteczne leki stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego — zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym. Autorzy wytycznych ESH/ESC, 7. Raportu *Joint National Committee* (JNC) oraz PTNT z 2003 roku zalecają stosowanie leków z tej grupy u chorych na nadciśnienie tętnicze w przypadku współistniejącej cukrzycy typu 2, nefropatii cukrzycowej [54], białkomoczu, przerostu lewej komory, niewydolności serca oraz nietolerancji inhibitora ACE spowodowanej kaszlem [4].

• **Leki blokujące receptory α -adrenergiczne**

są preparatami dość dobrze tolerowanymi. Działania niepożądane, związane ze stosowaniem wszystkich selektywnych leków α 1-adrenolitycznych, są podobne, stosunkowo łagodne i zmniejszają się w trakcie przewlekłego leczenia [44].

Najbardziej kłopotliwe objawy niepożądane, takie jak hipotonia po pierwszej dawce (1 przypadek) i omdlenia, występują zwykle po podaniu prazosyny, rzadziej terazosyny i doksazosyny. Prawdopodobnie terazosyna i doksazosyna działają wolniej i dlatego nie wywołują one gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego. Ryzyko hipotonii ortostatycznej narasta z wiekiem, przy niskich wartościach ciśnienia tętniczego oraz u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Ogółem hipotonię ortostatyczną stwierdzono u mniej niż 2% pacjentów otrzymujących α -bloker. Pomimo skłonności do hipotonii ortostatycznej hemodynamiczne efekty blokady receptorów α -adrenergicznych nie oddziałują na wzrost pojemności minutowej w czasie wysiłku, a więc leczenie nie wpływa na tolerancję wysiłku fizycznego [19].

Oprócz ortostatycznych zawrotów głowy, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (około 5% pacjentów) są: zmęczenie, bóle głowy, tachykardia (2 przypadki) i nudności. Inne objawy niepożądane,

takie jak: świąd skóry, zaburzenia koncentracji, pobudzenie, nerwowość, bóle brzucha, zapalenie spojówek, kurcze mięśni, występowały w pojedynczych przypadkach i ich związek z leczeniem nie zawsze był pewny [45].

Zdecydowaną zaletą α -blokerów jest brak działań niepożądanych zagrażających życiu. Dobra tolerancja powoduje, że są one szczególnie przydatne u pacjentów cierpiących na nadciśnienie tętnicze współistniejące z zaburzeniami lipidowymi, zaburzonym metabolizmem węglowodanów, cukrzycą, łagodnym przerostem gruczołu krokowego, astmą oskrzelową, niewydolnością nerek i miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych [20].

Nadciśnienie tętnicze, ze względu na wyniki badań epidemiologicznych, nazywane jest epidemią XXI wieku. Dotyczy obecnie co trzeciego dorosłego Polaka, a stanowi zagrożeniem dla kolejnych 30% dorosłych. Niska skuteczność terapii hipotensyjnej wynika częściowo z przerywania leczenia przez pacjentów z powodu pojawiających się działań niepożądanych.

Działania niepożądane leku stanowią poważny problem dla współczesnej służby zdrowia. Polekowe działania niepożądane plasują się w pierwszej dziesiątce przyczyn zgonów. Szacuje się, że około 20% środków finansowych przeznaczanych na służbę zdrowia stanowią koszty poniesione na leczenie niepożądanych działań leków. Według statystyk powodem 10-15% hospitalizacji są polekowe działania niepożądane. Szacuje się, że 30-60% polekowych działań niepożądanych można uniknąć.

Doniesienia o polekowych działaniach niepożądanych w Polsce i innych krajach pochodzą głównie od producentów środków leczniczych (okresowe raporty bezpieczeństwa). Niestety, zgłoszenia spontaniczne (doniesienia fachowych pracowników służby zdrowia) stanowią zaledwie 30% wszystkich zarejestrowanych zgłoszeń przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Należy podkreślić, że dane zawarte w tej pracy nie są z pewnością pełnym odzwierciedleniem występowania działań niepożądanych leków hipotensyjnych w praktyce klinicznej. Wynika to między innymi z całkowitej dobrowolności zgłoszeń i potwierdza potrzebę regulacji prawnej tego zagadnienia. Wyrażam nadzieję, że przeprowadzona analiza była choć niewielkim krokiem w dążeniu do coraz skuteczniejszej i bezpieczniejszej farmakoterapii.

Wnioski

1. U pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym najczęściej rejestrowanym powikłaniem stosowanej farmakoterapii były zaburzenia elektrolitowe (22,1%) i zmiany w układzie sercowo-naczyniowym (19,9%).
2. Najwięcej działań niepożądanych wśród leków hipotensyjnych odnotowano po lekach moczopędnych – 47 przypadków (42,3% wszystkich zgłoszeń).
3. Zwiększenie wykrywalność działań niepożąda-

nych leków hipotensyjnych może przyczynić się do wzrostu skuteczności i bezpieczeństwa prowadzonej farmakoterapii.

Barbara Wojtaszek
Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Długa1/2; 61-4848 Poznań
Tel./Fax: 61-8-533-161
E-mail: ajablecka@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Czarnecki A, Członkowski A, Janiec W, Jędrasik M i wsp. Przewodnik farmakoterapii. Instytut Leków. Warszawa 1995.
2. Drzewoski J, Kasznicki J, Matusiewicz W, Musiał WJ i wsp. Wybrane zagadnienia z farmakologii klinicznej i farmakoterapii. Fundacja Akademickiej Służby Zdrowia. Łódź 1994.
3. Woron J. Monitorowanie polekowego działania leków - obowiązkiem prawnym. Szpital w pigułce – magazyn Informacyjny Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie 2002, 7-8(36-37).
4. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. Nadciśnienie Tętnicze 2003; suplement A.
5. <http://luszczycza.org.pl/forum/index.php?showtopic=1241&view=findpost&p=45327>
6. Kolasińska-Malkowska K, Tykarski A. Terapia I rzutu w nadciśnieniu tętniczym- rola preparatów złożonych. Nadciśnienie tętnicze 2007; suplement B.
7. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Kraków: Medycyna Praktyczna 2005; 1: 1489-92.
8. Hoffman P, Januszewicz A, Januszewicz M, Rowiński O (red.). Atlas nadciśnienia tętniczego. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2006.
9. Kokot F, Więcek A (red.). Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2002.
10. Kokot F. Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2005.
11. <http://isip.sejm.gov.pl/servlet/Search?todo=file&cid=WDU20031891852&type=1&name=D20031852L.pdf> – ustawa z 08.03.07 r.
12. http://www.urpl.gov.pl/lek_bezpieczny/zglaszanie_dzial_niep.pdf - materiały konferencyjne 05.10.06.
13. Chamienia A. Gospodarka potasowa - podstawy teoretyczne i codzienna praktyka lekarska. Choroby Serca i Naczyń 2004; 1(2): 97-107.
14. Manitus J, Tykarski A (red.). Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. Gdańsk: Via Media Group; 2006.
15. Franek E, Rydzewski A, Zaremba M. Hiperkaliemia. Choroby Serca i Naczyń 2006; 3(1): 36-40.
16. Kokot F. Choroby wewnętrzne. Podręcznik akademicki. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
17. Fall P J. Hiponatremia i hipernatremia. Medycyna po dyplomie 2001; 62(3): 153-60.
18. Błachowicz A, Franek E. Hiperkalcemia- przyczyny i leczenie. Choroby Serca i Naczyń 2005; 2(1): 51-6.
19. Grześkowiak A, Rojek A, Szyndler A, Śmiałek K i wsp. Częstość hipotonii ortostatycznej u leczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym. Nadciśnienie tętnicze 2005; 9(6): 452-7.
20. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze: zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2002.
21. Franek E, Kokot F. Hipokaliemia. Choroby Serca i Naczyń 2006; 3(4): 203-6.
22. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/glivec/H-406-PI-pl.pdf>
23. Kostka-Jeziorny K, Tykarski A. Wpływ terapii hipotensyjnej na stężenie kwasu moczowego. Nadciśnienie tętnicze 2007; 11(2): 151-63.
24. Narkiewicz K, Szczęch R. Hiperurykemia i dna moczanowa. Choroby Serca i Naczyń 2006; 3(3): 167-8.
25. Tykarski A. Diuretyki w terapii hipotensyjnej- czy historia zatoczyła koło? Nadciśnienie tętnicze 2003; 7(3): 129-37.
26. Kostka-Trąbka J, Woron J. Zaburzenia erekcji jako wynik niepożądanego działania leków. Seksuologia Polska 2005; 3(1): 18-22.
27. Głuszek J. Aktualne zasady leczenia nadciśnienia tętniczego. Nowiny Lekarskie 2003; 72(4): 294-300.

28. Kawecka-Jaszcz K, Stochmal A. Beta blokery o działaniu wazodilatacyjnym w nadciśnieniu tętniczym. *Kardiologia Polska* 1992; 37: 245-8.
29. Brzezinska U, Radziemski A, Tykarski A. Leki β -adrenolityczne w terapii hipotensyjnej - stereotypy dotyczące wskazań i wyboru leku. *Nadciśnienie tętnicze* 2005; 9(4): 301-14.
30. Filipiak KJ, Opolski G. Działania niepożądane i środki ostrożności przy stosowaniu leków β -adrenolitycznych- spojrzenie z perspektywy 2005 roku. *Choroby serca i naczyń* 2005; 2(3): 157-69.
31. Kostowski W, Liszewska- Pfeifer D (red.). Leki β -adrenolityczne w farmakoterapii. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2000.
32. Wyrzykowski B. Leki beta-adrenolityczne w praktyce klinicznej. Gdańsk: Wydawnictwo Via Medica; 2004.
33. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sprycel/H-709-pl1.pdf>
34. Głowczyńska R, Opolski G. Beta-adrenolityki. *Terapia* 2005; 9(1).
35. Skoczylas A. Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób otyłych. *Wiadomości Lekarskie* 2006; 59(5-6): 403-6.
36. Machłańska A, Waszczykowska E, Żebrowska A, Żebrowski MR. Skórne reakcje polekowe wywołane lekami kardiologicznymi. *Forum Kardiologów* 2005; 10(1): 7-15.
37. Grodzicki T, Januszewicz A, Januszewicz W, Tykarski A i wsp. Leki β -adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne Via Medica; 2004.
38. Januszewicz A. Leki β -adrenolityczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego - aktualny stan wiedzy. *Medipress* 1998 (suplement 7): 13-17.
39. Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Tendera M. Cukrzyca i serce. Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne Via Medica; 2004.
40. Kmiecik-Koładka K, Tomala J. Farmakoterapia w okresie ciąży. Warszawa: Wydawnictwo PZWL; 1998.
41. Jelińska A, Pawełczyk E, Zajac M. Chemia leków dla studentów farmacji i farmaceutów. Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań 2006.
42. Głuszek J, Pawlaczyk K. Działania niepożądane antagonistów wapnia. *Choroby Serca i Naczyń* 2006; 3(1): 18-31.
43. Cohen SR, Persaud AN, Phelps RG, Saladi RN i wsp. Diltiazem induces severe photodistributed hyperpigmentation. *Arch Dermatol* 2006; 142: 206-10.
44. Drzewoski J, Luciak M. Zarys patofizjologii i diagnostyki nadciśnienia tętniczego oraz farmakologii klinicznej leków hipotensyjnych. Gdańsk: Medical Press; 1998.
45. Januszewicz A, Januszewicz W, Szczepańska-Sadowska E, Sznajderman M (red.). Nadciśnienie tętnicze. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2000.
46. Kostowski W. Farmakologia - podstawy farmakoterapii. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.
47. Filipiak KJ. Inhibitory konwertazy angiotensyny- czy wszystko wiadomo o ich działaniach niepożądanych? *Choroby Serca i Naczyń* 2006; 3(3): 149-52.
48. Korbut R, Woron J. Kaszel jako niepożądane działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny. *Przewodnik lekarza* 2005; 6: 62-5.
49. Ciechanowicz A, Januszewicz A, Januszewicz W, Rużyło W (red.). Genetyka chorób układu krążenia. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2006.
50. Konieczny G, Posadzy-Mańczyńska A, Tykarski A. Działania niepożądane inhibitorów angiotensyny. *Choroby Serca i Naczyń* 2006; 3(3):140-8.
51. Filipiak KJ, Opolski G, Rdzanek A, Rynkiewicz A i wsp. Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2000.
52. Chrostowska M, Januszewicz A, Januszewicz W, Rużyło W i wsp. Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2005.
53. Grzymisławski M. Hepatotoksyczność leków. *Nowiny Lekarskie* 2004; 73(1): 46-9.
54. Drzewoski J. Cukrzyca typu 2 - wybrane zagadnienia z patofizjologii, diagnostyki i leczenia. Bielsko-Biała: Wydawnictwo α -Medica Press; 2001.