

Oslabienie działania hipotensyjnego inhibitora konwertazy angiotensyny w wyniku interakcji z NLPZ – opis przypadku

Weakening of the hypotensive effect of a angiotensin converting enzyme inhibitor as a result of interaction with NSAID – case report

Katarzyna Korzeniowska¹, Joanna Zok²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Prywatna Lecznica Certus sp. z o. o., Centrum Medyczne nr 3, Swarzędz

Streszczenie

Wstęp. Interakcje między równocześnie stosowanymi lekami mogą zmniejszać skuteczność prowadzonej farmakoterapii. Leki hipotensyjne i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to jedne z najczęściej stosowanych na co dzień środków leczniczych. Właściwości hipertensynogenne NLPZ mogą utrudniać osiąganie pożądanych wartości ciśnienia tętniczego, najważniejszego modyfikowalnego czynnika ryzyka chorób układu krążenia. **Material i metody.** Przedstawiamy 52-letnią chorą na nadciśnienie tętnicze, leczoną od dwóch lat skuteczną terapią hipotensyjną (perindopril 10 mg/dobę), u której zastosowanie NLPZ spowodowało wzrost ciśnienia tętniczego, co wymagało zmiany terapii hipotensyjnej. **Wyniki.** Modyfikacja terapii przeciwbólowej (odstawienie NLPZ i włączenie tramadolu w dawce do 75 mg/dobę i paracetamolu w dawce do 650 mg/dobę) i hipotensyjnej (odstawienie perindoprilu i włączenie amlodypiny w dawce 10 mg/dobę) spowodowała normalizację ciśnienia. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia interakcji między NLPZ i lekami hipotensyjnymi, czemu sprzyja fakt, że wiele leków z tej grupy NLPZ dostępnych jest bez recepty, czyli stosowanych jest powszechnie bez kontroli lekarskiej. (*Farm Współ 2019; 12: 168-171*)

Słowa kluczowe: NLPZ, leki hipotensyjne, interakcja

Abstract

Background. Interactions between concomitant medications may reduce the effectiveness of pharmacotherapy. Antihypertensives and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly used drugs on a daily basis. NSAID hypertensinogenic properties may make it difficult to achieve desired blood pressure, the most important modifiable cardiovascular risk factor. **Material and methods.** We present a 52-year-old patient with hypertension, treated for two years with effective antihypertensive therapy (perindopril 10 mg/day), in whom the use of NSAIDs caused an increase in blood pressure, which required a change in antihypertensive therapy. **Results.** Modification of analgesic (NSAID discontinuation and inclusion of tramadol up to 75 mg/day and paracetamol up to 650 mg/day) and antihypertensive (discontinuation of perindopril and inclusion of 10 mg / day amlodipine) resulted in normalization of blood pressure. **Conclusions.** The described case confirms the risk of interaction between NSAIDs and antihypertensive drugs, which is supported by the fact that many NSAIDs from this group are available without a prescription, i.e. they are commonly used without medical supervision. (*Farm Współ 2019; 12: 168-171*)

Keywords: NSAIDs, antihypertensives, interaction

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze (ang. *arterial hypertension*; HA) to od wielu lat jedna z najczęściej występujących chorób układu krążenia w krajach uprzemysłowionych a według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World*

Health Organization; WHO) pierwsza przyczyna przedwczesnych zgonów na świecie. Ponieważ choroba ta pozostaje najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego istotna jest skuteczność wdrażanej farmakoterapii hipotensyjnej,

która pozwala uniknąć wielu powikłań – zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, choroby niedokrwiennej serca, udaru, niewydolności nerek czy retinopatii [1-2]. Wzrost wartości ciśnienia rozkurczowego (ang. *diastolic blood pressure*; DBP) o zaledwie 5 mmHg utrzymujący się przez co najmniej 5 lat może zwiększyć ryzyko udaru mózgu z 35% do 40%, a choroby niedokrwiennej serca z 20% do 25% [3]. Zła kontrola wartości ciśnienia tętniczego wynika nie tylko z nieregularnego stosowania leków hipotensyjnych, zbyt niskich ich dawek, ale może być także skutkiem ich interakcji z innymi stosowanymi równocześnie środkami leczniczymi [4-5]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne to grupa leków, których stosowanie może niekorzystnie wpływać na terapię hipotensyjną.

Opis przypadku

Do lekarza pierwszego kontaktu zgłosiła się 52-letnia kobieta chorująca na nadciśnienie tętnicze leczone perindoprilem w dawce 10 mg/dobę. Stosowana od 2 lat farmakoterapia hipotensyjna oceniana podczas okresowych badań ambulatoryjnych osiągnęła cel terapeutyczny zdefiniowany jako średnie SBP (ang. *systolic blood pressure*, skurczowe ciśnienie tętnicze) poniżej 140 mmHg oraz średnie DBP (ang. *diastolic blood pressure*, rozkurczowe ciśnienie tętnicze) poniżej 90 mmHg. W celu zmniejszenia dolegliwości okresu przekwitania (uderzenia gorąca i zmiany nastroju) pacjentka od kilku lat stosowała preparaty z fitoestrogenami. Podczas wizyt kontrolnych pacjentka nie zgłaszała działań niepożądanych leków. Miesiąc przed kolejną wizytą kontrolną chora doznała urazu stawu kolanowego, który leczony był doustnie diklofenakiem (100 mg/dobę). Subiektywna niska ocena terapii przeciwbólowej bez konsultacji z lekarzem spowodowała włączenie do schematu pobieranych leków w zależności od nasilenia bólu – ibuprofenu (400-1200 mg/dobę) i ketoprofenu (50-100 mg/dobę). Domowe pomiary ciśnienia wykazały jego wzrost do wartości powyżej 150/100 mmHg, co potwierdzono w warunkach ambulatoryjnych. Zastosowano modyfikacje terapii hipotensyjnej (odstawiono perindopril i włączono amlodypinę w dawce 10 mg/dobę) oraz przeciwbólowej (odstawiono NLPZ i włączono tramadol w dawce do 75 mg/dobę i paracetamol w dawce do 650 mg/dobę), co spowodowało spadek BP do wartości poniżej 140/90 mmHg.

Dyskusja

Zjawiskiem typowym dla obojga płci jest wzrost wartości ciśnienia tętniczego (ang. *blood pressure*; BP)

wraz z wiekiem. Według danych epidemiologicznych w populacji poniżej 40 lat wyższe wartości ciśnienia tętniczego występują częściej u mężczyzn niż u kobiet, wraz ze starzeniem się wartości te wykazują tendencję do gwałtownego wzrostu u kobiet, co może być także wynikiem zmian w organizmie kobiety w klimakterium [6]. Zmiany hormonalne w klimakterium mogą wpływać także na układ sercowo-naczyniowy – zmniejszona produkcja estrogenów powoduje wzrost ciśnienia tętniczego. Wzrost tego parametru jest również wynikiem częstego występowania zespołu metabolicznego i otyłości u kobiet w tej fazie życia [7]. Aktualne dane wymieniają również wczesną menopauzę jako jeden z czynników zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe u kobiet [8].

Współczesna farmakoterapia hipotensyjna pozwala stosować wielu różnych grup leków o odmiennych mechanizmach działania. Niestety pomimo ich skuteczności ciśnienie krwi może nie osiągać pożądanych wartości z powodu równocześnie stosowanych innych leków, suplementów, produktów ziołowych lub innych substancji, które pacjenci często przyjmują terapeutycznie lub nawet niepotrzebnie, bez konsultacji z lekarzem. Szacuje się, że nawet ponad 50% pacjentów może nie osiągać docelowych wartości ciśnienia tętniczego z powodu stosowania innych leków wywołujących nadciśnienie lub osłabiających działanie hipotensyjne – np. NLPZ, hormonów płciowych, kortykosteroidów. Podwyższenie ciśnienia krwi może nastąpić przez różne mechanizmy, w szczególności przez retencje płynów, aktywację ścieżek sympatykomimetycznych i bezpośrednie zwężenie naczyń [9-10].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne ze względu na spektrum działania są od wielu lat najczęściej stosowanymi lekami przez pacjentów, stanowią około 5-10% wszystkich leków przepisywanych każdego roku [11].

Leki z tej grupy wpływają przede wszystkim na wartość ciśnienia skurczowego głównie u chorych na nadciśnienie tętnicze, znacznie słabiej u normotoników [12]. Przegląd 2 metaanaliz i 10 randomizowanych badań wykazał niewielki wzrost ciśnienia krwi (średnio +1,1 mmHg) u pacjentów bez nadciśnienia przyjmujących NLPZ. U pacjentów z leczonym nadciśnieniem obserwowane wzrosty ciśnienia krwi podczas równoczesnego stosowania NLPZ dochodziły do 14,3 mmHg dla ciśnienia skurczowego i 2,3 mmHg dla rozkurczowego ciśnienia krwi [3]. Badanie prospektywne przeprowadzone wśród pacjentów ze zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa bez nadciśnienia tętni-

czego wykazało, że ciągle stosowanie NLPZ wiązało się ze zwiększonym o 12% ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego w porównaniu z okazjonalnym stosowaniem NLPZ lub ich niestosowaniem [13].

NLPZ, które różnią się zdolnością do hamowania aktywności poszczególnych izoenzymów cyklooksygenazy, wykazują również niejednakowy wpływ na wartość ciśnienia krwi. Potwierdzają to między innymi wyniki randomizowanego badania PRECISION-ABPM (*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement*), którego celem było porównanie wpływu na ciśnienie krwi selektywnego inhibitora COX-2 (celekoksybu) oraz niselektywnych NLPZ (naproksenu i ibuprofenu). 24-godzinny pomiar ciśnienia wykonany po 4 miesiącach terapii wykazał wyższy wzrost skurczowego ciśnienia oraz częstszy rozwój nadciśnienia u pacjentów stosujących ibuprofen i naproksen [14]. Kwas acetylosalicylowy (ASA) stosowany w dawce kardiologicznej (75 mg/dobę) w porównaniu z NLPZ podawanymi w pełnych dawkach nie wykazuje istotnego wpływu na wartości ciśnienia – obserwacja ponad 18 tysięcy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących ASA wykazała jedynie zwiększenie BP o 0,6/0,3 mmHg. Wniosków tych nie można jednak rozszerzyć na większe dawki ASA [15].

Często stosowanym lekiem przeciwbólowym jest również acetaminofen, sugerowany jako bezpieczniejsza alternatywa dla niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Przegląd wyników badań (lata 1963-2012) wykazał, że potrzebne są dalsze prospektywne obserwacje w celu oceny wpływu acetaminofenu na BP [16-17].

Opisano trzy mechanizmy, które prowadzą do wzrostu ciśnienia krwi na skutek stosowania NLPZ. Klasyczne NLPZ blokują nerkowy izoenzym COX-2, co powoduje zmniejszenie syntezy prostaglandyny PGE₂ i prostacykliny PGI₂ o działaniu naczyniorozszerzającym [18-19]. Zablokowanie ich syntezy prowadzi do zwiększenia napięcia ściany naczyń krwionośnych i uwrażliwia działanie endoteliny [19]. W wyniku skurczu tętniczki naprowadzającej w kłębuszku nerkowym przepływ nerkowy zmniejsza się, co powoduje aktywację układu RAA (renina – angiotensyna-aldosteron) i wzrost ciśnienia krwi. NLPZ blokują również zależne od prostaglandyn hamowanie reabsorpcji Na⁺ i Cl⁻. Hamowanie przez NLPZ wytwarzania PGE₂ przez komórki tkanki śródmiąższowej, głównie w rdzeniu nerek, nasila reabsorpcję sodu i wody w cewkach ner-

kowych, powodując retencję płynów w ustroju [18,19]. Zmniejszenie aktywności COX na skutek jej hamowania przez NLPZ powoduje, że kwas arachidonowy w większym stopniu jest metabolizowany przez cytochrom P450. Powstają na tej drodze jego metabolity, kwas epoksyekoizatetraenowy i kwas hydroksyeikoizatetraenowy, które wykazują właściwości hipertensynogenne [19]. NLPZ blokują również działanie hormonu antydiuretycznego [18]. Opisane powyżej procesy procesy prowadzą do retencji sodu i wody i wzrostu objętości krwi krążącej oraz wazokonstrykcji. Stosowanie więc NLPZ u chorych na nadciśnienie tętnicze może mieć niekorzystny wpływ na przebieg tej choroby. Praktyka kliniczna wykazała, że klasyczne NLPZ zmniejszają skuteczność wielu leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego z wyjątkiem antagonistów kanałów wapniowych, którzy są preferowaną grupą leków w tej sytuacji klinicznej [18,19]. Sugeruje się, że hipotensyjne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny jest częściowo zależne od wytwarzania prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne [20].

NLPZ, na skutek opisanych wyżej mechanizmów pogarszają też przebieg niewydolności serca. Zwiększenie objętości krwi krążącej z powodu retencji sodu i wody oraz zwiększenie ciśnienia krwi na skutek zmniejszenia wazodylatacyjnego wpływu prostaglandyn prowadzą do zwiększenia zarówno obciążenia wstępnego, jak i obciążenia następczego serca. W wyniku tego niewydolne serce musi wykonać jeszcze większą pracę przepompowując większą objętość krwi krążącej pod zwiększonym ciśnieniem krwi w tętnicach.

Jeśli w trakcie terapii NLPZ u chorych z rozpoznaną chorobą układu krążenia dojdzie do wzrostu ciśnienia tętniczego to należy odstawić lub zmniejszyć dawkę NLPZ. Jeśli nie przyniesie to poprawy, należy zastosować antagonistę kanałów wapniowych [18,19,21].

Podsumowanie

Interakcje leków stanowią poważny problem w codziennej praktyce lekarskiej, uniemożliwiając lub utrudniając wybór optymalnej terapii. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są jednymi z najczęściej stosowanych leków w praktyce klinicznej. Wybór środka leczniczego z tej grupy powinien uwzględniać nie tylko główny mechanizm działania (selektywność hamowania aktywności poszczególnych izoenzymów cyklooksygenazy), ale także efekty pozacyklooksygenazowe oraz indywidualnie oszacowane ryzyko wystąpienia interakcji i polekowych działań niepożądanych. NLPZ

wchodzą w interakcje z wieloma lekami działającymi na układ sercowo-naczyniowego, stosowanymi między innymi w terapii nadciśnienia tętniczego (inhibitorami konwertazy angiotensyny, sartanami, diuretykami i β -adrenolitykami) osłabiając ich efekt hipotensyjny. W celu uniknięcia tej niekorzystnej interakcji u pacjentów wymagających stosowania NLPZ w współistniejącym nadciśnieniu tętniczym sugeruje się stosowanie jako leków hipotensyjnych antagonistów wapnia i α -adrenolityków. Ponadto sugeruje się kontrolę prowadzonej terapii NLPZ (stosowane dawki, ilość leków z tej grupy stosowanych w różnych postaciach

farmaceutycznych), wykorzystując także alternatywne leki przeciwbólowe, np. tramadol.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii UM w Poznaniu
Długa 1/2; 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo / References

1. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego
2. <https://www.who.int/health-topics/hypertension>
3. Snowden S, Nelson R. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiol Rev.* 2011;19(4):184-91.
4. Kumar V, Kumari B, Rahat E, Fareed S. Frequency of Medication Non-compliance in Hypertensive Patients Presenting with Stroke: A Case-control Study. *Cureus.* 2019 May 7;11(5):e4605. doi: 10.7759/cureus.4605.
5. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(4):e5641. doi: 10.1097/MD.0000000000005641.
6. Ferrucci A, Pignatelli G, Sciarretta S, Tocci G. Hypertension in premenopausal women: is there any difference? *Hypertension in premenopausal women: is there any difference? High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014 Sep;21(3):195-9.
7. Brahmabhatt Y, Gupta M, Hamrahian S. Hypertension in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Curr Hypertens Rep.* 2019 Aug 26;21(10):74. doi: 10.1007/s11906-019-0979-y.
8. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk in women. *Heart.* 2019 Jul 17. pii: heartjnl-2018-314268. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314268.
9. Lovell AR, Ernst ME. *Curr Hypertens Rep.* 2017 May;19(5):39. doi: 10.1007/s11906-017-0736-z. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management.
10. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens.* 2005;23:1441-4.
11. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami JA Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 2018;9(1):143-50.
12. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121:289-300.
13. Liew JW, Ward MM, Reveille JD, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug use is Associated with Incident Hypertension in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2019 Sep 17. doi: 10.1002/acr.24070.
14. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J.* 2017;38(44):3282-92.
15. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, et al. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *Journal of Hypertension.* 2002;20(5):1015-22.
16. Turtle EJ, Dear JW, Webb DJ. A systematic review of the effect of paracetamol on blood pressure in hypertensive and non-hypertensive subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(6):1396-405.
17. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, et al. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2218-30.
18. Samborski W, Sikorska D, Niklas A, et al. NLPZ a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne — algorytm wyboru. *Forum Reumatol.* 2018;4(3):143-51.
19. Samborski W, Filipiak KJ, Kaczmarczyk J, et al. Niesteroïdowe leki przeciwwzapalne a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne – algorytm wyboru. *Choroby Serca i Naczyń.* 2016;13(4):257-64.
20. Khan S, Andrews KL, Chin-Dusting JPF. Cyclo-Oxygenase (COX) Inhibitors and Cardiovascular Risk: Are Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Really Anti-Inflammatory? *Int J Mol Sci.* 2019;20(17). pii: E4262. doi: 10.3390/ijms20174262.
21. Townsend RR. NSAIDs and acetaminophen: Effects on blood pressure and hypertension. <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-and-acetaminophen-effects-on-blood-pressure-and-hypertension>.