

Obrzęk obwodowy po amlodypinie – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Amlodipine induced peripheral edema – case report and review of literature

Katarzyna Korzeniowska¹, Joanna Zok², Mariola Pawlaczyk³

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

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

³ Katedra Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Antagoniści wapnia są jedną z najczęściej stosowanych grup leków hipotensyjnych, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej. Jednym z często obserwowanych działań niepożądanych podczas ich podawania jest obrzęk obwodowy. W mechanizmie powstawania tego powikłania rozważa się poszerzenie naczyń przedwłośniczkowych, co skutkuje nadciśnieniem wewnątrzwłośniczkowym i ucieczką płynu poza naczynie. **Material i metody.** Artykuł opisuje przypadek 50-letniej chorej leczonej amlodypiną w monoterapii hipotensyjnej, u której obrzęk podudzi pojawił się po miesiącu stosowania leku. **Wyniki.** Odstawienie amlodypiny i zastosowanie ramiprilu spowodowały ustąpienie działania niepożądanego. **Wnioski.** Obrzęki obwodowe mogą występować zgodnie z danymi u 5-70 % pacjentów stosujących antagonistów wapnia. Powikłanie to rejestruje się częściej podczas podawania pochodnych dihydropirydyny (np. amlodypiny). Wystąpienie obrzęków zależne jest od dawki i czasu trwania terapii, a objaw może pojawić się nawet do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. U około 25% chorych wymagają odstawienia leku i zmiany terapii hipotensyjnej. (*Farm Współ 2019; 12: 119-122*)

Słowa kluczowe: obrzęk obwodowy, antagoniści wapnia, amlodypina

Summary

Background. Calcium antagonists are one of the most commonly used groups of antihypertensive drugs both in monotherapy and in combination therapy. One of the frequently observed adverse drug reaction during their administration is peripheral edema. In the mechanism of this complication, expansion of pre-flameless vessels is considered, which results in intracapillary hypertension and fluid escape outside the vessels. **Material and methods.** The article presents (the case of) a 50-year-old woman using amlodipine as a hypotensive monotherapy. After one month of the treatment the edema of her lower leg appeared. **Results.** Withdrawal of amlodipine and the use of ramipril resulted in the resolution of the side effect. **Conclusion.** Peripheral edema may occur according to data in 5-70% of patients using calcium antagonists. This complication is more frequently reported when administering dihydropyridine derivatives (e.g. amlodipine). The occurrence of edema depends on the dose and duration of therapy, and the symptom may appear up to 6 months after the start of treatment. Approximately 25% of patients require discontinuation of the drug and change of antihypertensive therapy. (*Farm Współ 2019; 12: 119-122*)

Keywords: peripheral edema, calcium antagonists, amlodipine

Wstęp

Obrzęk (łac. oedema) to stwierdzone w badaniu fizykalnym gromadzenie się płynu w przestrzeni pozakomórkowej i w jamach ciała. Obrzęki najczęściej towarzyszą chorobom nerek, serca, wątroby,

zespołom złego wchłaniania, reakcjom alergicznym oraz stanom zapalnym. Mogą być również odpowiedzią na substancje zawarte w lekach i kosmetykach. Patomechanizm obrzęku może być różny i obejmuje: wzrost ciśnienia hydrostatycznego w odcinku żylnym włośniczek (np. w niewydolności serca, niewydol-

ności żyłnej), spadek ciśnienia onkotycznego osocza (w hypoalbuminemii wywołanej na przykład zespołem złego wchłaniania, czy chorobą wątroby), zwiększoną przepuszczalność naczyń włosowatych (najczęściej spowodowaną zapaleniem), utrudniony odpływ chłonki (np. po usunięciu węzłów chłonnych czy radioterapii). Pod względem lokalizacji możemy podzielić obrzęki na miejscowe i uogólnione. Do miejscowych należą obrzęki zapalne, alergiczne, wywołane zaburzonym odpływem krwi żyłnej czy chłonki. Obrzęki uogólnione są najczęściej pochodzenia sercowego, wątrobowego i nerkowego. Obrzęki polekowe mogą być zarówno miejscowe, jak i uogólnione [1-3]. Uwzględniając mechanizm powstawania obrzęku wywołanego lekami można go podzielić na trzy typy: 1) spowodowany przeciążeniem sodowym (występujący np. w wyniku terapii antybiotykami, które zawierają dużą ilość wodorowęglanu sodu), 2) wynikający z zaburzenia czynności nerek (co obserwuje się w czasie leczenia lekami: niesterydowymi przeciwzapalnymi, hipotensyjnymi, przeciwnowotworowymi), 3) będący konsekwencją zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych (przy stosowaniu antagonistów wapnia, czy insulinoterapii). W celu wczesnego rozpoznania obrzęku wywołanego lekiem, należy przerwać jego podawanie lub zredukować dawkę [4].

Obrzęk związany z lekiem zwykle rozwija się stopniowo i jest zwykle obustronny, ale jedna kończyna może przekraczać rozmiar drugiej, szczególnie jeśli choroba lub uszkodzenie żyłne występuje bardziej w jednej kończynie. Czas od podania nowego leku do wystąpienia obrzęku kończyn dolnych często stanowi pomocną wskazówkę co do związku przyczynowo-skutkowego [5].

Antagoniści wapnia to grupa leków często stosowana w chorobach układu sercowo-naczyniowego takich jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, choroba niedokrwienna serca, zespół Raynauda, zaburzenia krążenia mózgowego i obwodowego oraz w porodzie przedwczesnym. Budowa chemiczna determinuje wpływ tych leków na serce i naczynia, co skutkuje różnicami we wskazaniach rejestracyjnych dla poszczególnych substancji z tej grupy i odmiennym spektrum działań niepożądanych [6,7].

Amlodypina jest długo działającą pochodną dihydropirydyny, której działanie, podobnie jak innych leków z grupy antagonistów wapnia, polega na blokowaniu kanałów wapniowych. Działa głównie na obwodowe naczynia krwionośne, w mniejszym zaś stopniu na komórki mięśnia sercowego. Mechanizm

działania hipotensyjnego amlodypiny wynika z bezpośredniego efektu zwiótczającego mięśnie gładkie naczyń. Natomiast mechanizm działania leku w dusznicy bolesnej polegający na zmniejszeniu całkowitego stopnia niedokrwienia to skutek rozszerzania tętniczek obwodowych, co prowadzi do zmniejszenia całkowitego oporu obwodowego i prawdopodobnie także rozszerzenia głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach prawidłowych, jak i objętych niedokrwieniem. Stosowanie amlodypiny jako leku hipotensyjnego raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego przez 24 godziny, zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Lek szczególnie chętnie stosowany jest u pacjentów w podeszłym wieku, u których istotnym elementem w etiopatogenezie nadciśnienia jest zwiększenie sztywności dużych naczyń oraz oporu obwodowego (wapń jest jednym z mediatorów odpowiedzialnych za wzrost oporu, który odpowiada między innymi za przekazywanie bodźców pobudzających do skurczu miocytów oraz uczestniczy bezpośrednio w skurczu komórki mięśniowej) [7-11].

Wysoka skuteczność hipotensyjna sprawia, że amlodypina jest stosowana często zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego. Można ją podawać w skojarzeniu z diuretykami tiazydowymi, lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne lub inhibitorami konwertazy angiotensyny. Dodatkową zaletą leku jest również neutralność metaboliczna. Do najczęstszych działań niepożądanych pochodnych dihydropirydynowych należą: zaczerwienie twarzy, bóle głowy i obrzęki kończyn dolnych [7,12-13].

Opis przypadku

Chora 50-letnia, u której podczas badań kontrolnych zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze leczone amlodypiną w dawce dobowej 5 mg, zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu wystąpienia obrzęku podudzi. Objaw ten pojawił się po miesiącu stosowania leku. Chora podczas terapii amlodypiną nie stosowała innych leków i w związku z tym obrzęki powiązano właśnie ze stosowaniem amlodypiny. Lek odstawiono i zastąpiono nowym lekiem hipotensyjnym – ramiprilem w dawce 5 mg/dobę. Obrzęki ustąpiły po tygodniu od odstawienia amlodypiny. Przeprowadzony wywiad wykluczył wcześniejsze powikłania polekowe.

Omówienie

Antagoniści wapnia to leki hipotensyjne, które ze względu na potwierdzone w badaniach klinicznych z randomizacją działanie zmniejszające częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowią podstawę leczenia nadciśnienia tętniczego [14]. Niestety ich stosowanie ograniczają obrzęki podudzi, a zwłaszcza kostek, które mogą występować zgodnie z danymi u 5-70 % pacjentów. Powikłanie to rejestruje się częściej podczas podawania pochodnych dihydropirydyny (np. amlodypiny) w porównaniu do pozostałych leków z tej grupy – werapamilu i diltiazemu [5,15-18]. Makani i wsp. analizując 166 badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 99 tysięcy osób w średnim wieku 56 ± 6 lat potwierdził, że obrzęki obwodowe występowały istotnie częściej u pacjentów leczonych antagonistą wapnia w porównaniu do grupy kontrolnej lub badanych otrzymujących placebo. Również w populacji leczonej tą grupą leków odstawienie leku z powodu wystąpienia obrzęków było istotnie częstsze. Czas prowadzenia terapii zwiększał zarówno częstość występowania obrzęków, jak i częstość odstawiania antagonistów wapnia (w obserwacji długoterminowej ponad 5% pacjentów wymagało odstawienia leku). Analizowane działanie niepożądane obserwowano rzadziej u pacjentów stosujących lipofilnych antagonistów wapnia [18].

Pomimo kilku dekad stosowania antagonistów wapnia mechanizm powstawania obrzęków jest nadal nierozwiązany. Obrzęk obwodowy związany ze stosowaniem antagonistów wapnia jest wynikiem przesunięcia płynu z przestrzeni naczyniowej do tkanki śródmiąższowej. Dzieje się tak, ponieważ rozszerzenie naczyń przedwłośniczkowych powoduje odruchowy skurcz naczyń zawłośniczkowych i w efekcie daje to wzrost ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach włosowatych i zwiększenie ich przepuszczalności, czego skutkiem jest ucieczka płynu poza naczynie. Ryzyko wystąpienia obrzęku jest częściej spotykane w przypadku stosowania dihydropirydynowych antagonistów wapnia niż w przypadku antagonistów wapnia niedihydropirydynowych i jest zależne od dawki leku – jest 2-3 razy większe w przypadku stosowania wyższych dawek w porównaniu do dawek niższych [17-19].

Postępowanie w przypadku wystąpienia obrzęków podczas terapii antagonistami wapnia w zależności od sytuacji klinicznej uwzględnia kilka możliwości: odstawienie leku, redukcję jego dawki, zamianę antagonisty wapnia starszej generacji (np. amlodypina,

felodypina, nitrendypina) na lipofilny bloker kanału wapniowego (lacydypina, lerkandypina) lub włączenie leku hamującego układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitora konwertazy angiotensyny lub blokera receptora angiotensynowego) [18].

Analiza Makaniego i wsp. 25 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych z udziałem ponad 17 tysięcy pacjentów wykazała mniejszą częstość występowania obrzęków obwodowych podczas równoczesnego stosowania antagonisty wapnia z blokerem układu renina-angiotensyna w porównaniu do monoterapii blokerem kanału wapniowego. Podobnie, ryzyko odstawienia z powodu obrzęku obwodowego było niższe w przypadku leczenia skojarzonego (antagonista wapnia łącznie z inhibitorem układu renina-angiotensyna) w porównaniu z monoterapią blokerem kanału wapniowego. Bardziej skuteczne w zmniejszaniu częstości występowania obrzęków obwodowych okazały się inhibitory konwertazy angiotensyny [20].

Ponieważ patogeneza obrzęków obwodowych po antagonistach wapnia nie jest związana z nadmiarem sodu lub wody w ustroju bezcelowe jest podawanie diuretyków w celu redukcji tego powikłania [21].

Występowanie obrzęków zależnych od amlodypiny potwierdzają przypadki opisane przez autorów indyjskich. Zarówno w pierwszym jak i drugim przypadku pacjenci chorowali na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze. Przyjmowali doustne leki hipoglikemizujące (glimepiryd w dawce 2 mg i metforminę w dawce 500 mg), natomiast amlodypina jako lek neutralny metabolicznie (bez niekorzystnego wpływu na glikemię) została zastosowana u tych chorych w leczeniu hipotensyjnym w dawce 2.5 mg. W obu przypadkach obrzęki kończyn dolnych ustąpiły po odstawieniu amlodypiny i włączeniu telmisartanu w dawce 40 mg oraz hydrochlorotiazidu w dawce 12,5 mg [22-23].

Podsumowanie

Skuteczność terapeutyczna, łatwość dawkowania i neutralność metaboliczna antagonistów wapnia sprawia, że są one jedną z grup leków zalecanych przez obowiązujące wytyczne do rozpoczynania terapii nadciśnienia tętniczego. Pojawiające się podczas ich stosowania obrzęki obwodowe zlokalizowane są głównie na podudziach. Ich wystąpienie zależne jest od dawki i czasu trwania terapii, a objaw może pojawić się nawet do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. U około 25% chorych wymagają odstawienia leku i zmiany terapii hipotensyjnej.

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. <https://www.webmd.com/heart-disease/heart-failure/edema-overview>.
2. <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-ukladu-krazenia/objawy/175407,obrzek>.
3. Szczeklik. Interna 2018/19. Mały podręcznik.
4. Kaizu K, Abe M. Drug-induced edema. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15675326>.
5. Sica DA. Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved? *J Clin Hypertens*. 2003;5:291-4.
6. Godfraind T. Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19:501-15.
7. www.urpl.gov.pl.
8. Tiwaskar M, Langote A, Kashyap R, et al. Amlodipine in the era of new generation calcium channel blockers. *J Assoc Physicians India*. 2018;66:64-9.
9. Şen S, Demir M, Yiğit Z, et al. Efficacy and safety of S-amlodipine 2.5 and 5 mg/d in hypertensive patients who were treatment-naive or previously received antihypertensive monotherapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23:318-28.
10. https://nadcisnienietetnicze.pl/ptnt/wytyczne_ptnt - Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym Wytyczne PTNT 2019.
11. Grodzicki T. Nowe możliwości terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego u osób starszych – telmisartan i amlodypina. *Gerontol Pol*. 2011;19:127-33.
12. Rydberg DM, Mejr S, Loikas D, et al. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:1165-73.
13. Głuszek J, Pawlaczek K. Działania niepożądane antagonistów wapnia. *Choroby Serca i Naczyń*. 2006;3:18-31.
14. <https://kardiologia.mp.pl/wytyczne/esc/nadcisnienie-tetnicze/>.
15. Szymański FM, Widecka K, Narkiewicz K, Tykarski A, Filipiak KJ. Inhibitor konwertazy angiotensyny z antagonistą wapnia trzeciej generacji — nowy lek złożony w terapii hipotensyjnej. Stanowisko ekspertów. *Arterial Hypertens*. 2017;21:18-28.
16. Tuchinda P, Kulthanan K, Khankham S, et al. Cutaneous adverse reactions to calcium channel blockers. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32:246-50.
17. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2002;4:479-82.
18. Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate—a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2011;29:1270-80.
19. Bloch M. Major side effects and safety of calcium channel blockers. <https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-and-safety-of-calcium-channel-blockers>.
20. Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med*. 2011;124:128-35.
21. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2001;15:455-61.
22. Sanghavi K, Someshwari M, Rajanandh MG, et al. Amlodipine induced severe pedal edema: a case report from a Tertiary Care Hospital. *J Pharmacovigil*. 2017;5:5.
23. Joseph M, Ammu A, Thomas JE, Hemalatha S, Sivakumar T. Case report on amlodipine induced pitting pedal edema. *World J Pharm Pharmaceut Sci*. 2016;5:989-91.