

## Działania niepożądane klonidyny – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

### *Adverse effects of clonidine – a case report and a review of the literature*

Katarzyna Grabańska-Martyńska<sup>1</sup>, Katarzyna Korzeniowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

#### Streszczenie

**Wstęp.** Nadciśnienie tętnicze (NT) to jeden z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) ta choroba układu sercowo-naczyniowego jest wciąż pierwszą przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie oraz czynnikiem ryzyka incydentów wieńcowych i udarów mózgu. U większości pacjentów z NT, obok zmian stylu życia, konieczne jest włączenie leczenia farmakologicznego. Pięć podstawowych grup leków hipotensyjnych, tak zwanych leków I rzutu, w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych to: diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne,  $\beta$ -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors) oraz leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II, zwane potocznie sartanami (ARB, angiotensin receptor blockers). Jednak czasami w przypadku NT opornego konieczne jest wykorzystanie leków hipotensyjnych o innych mechanizmach działania np. klonidyny. **Materiał i metody.** Przedstawiamy przypadek 84-letniej kobiety, u której po włączeniu klonidyny doszło do wystąpienia działań niepożądanych, takich jak suchość jamy ustnej, nudności, okresowo wymioty, bóle głowy oraz koszmary sennie. **Wyniki.** U chorej zalecono stopniowe odstawienie leku z ustąpieniem zgłaszanych dolegliwości. **Wnioski.** Klonidyna jest lekiem, który zalecany jest w przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Jak każdy lek może ona powodować działanie niepożądane. Należy pamiętać o najczęstszych (suchość w jamie ustnej), ale również tych rzadszych działaniach niepożądanych klonidyny, jakimi są dolegliwości z przewodu pokarmowego, bóle głowy czy koszmary sennie. *Geriatrics 2023;17:27-31. doi: 10.53139/G.20231704*

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, klonidyna, działania niepożądane

#### Summary

**Introduction.** Arterial hypertension (AH) is one of the most important modifiable risk factors for cardiovascular disease. According to the World Health Organization (WHO), this cardiovascular disease is still the number one cause of premature death worldwide and a risk factor for coronary events and strokes. In most patients with AH, starting pharmacological treatment apart from lifestyle changes is necessary. Five primary groups of antihypertensive drugs, the so-called first-line drugs, for which a beneficial effect on the reduction of cardiovascular mortality and/or the risk of cardiovascular events has been proven are thiazide/thiazide-like diuretics,  $\beta$ -blockers, calcium antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and drugs that block the AT1 receptor for angiotensin II, commonly known as sartans or angiotensin receptor blockers (ARB)). However, sometimes in the case of resistant hypertension, it is necessary to use antihypertensive drugs with different mechanisms of action, e.g. clonidine. **Material and methods.** We present the case of an 84-year-old woman who, after switching on clonidine, developed adverse effects such as dry mouth, nausea, occasional vomiting, headaches, and nightmares. **Results.** Gradual drug discontinuation was recommended for the patient, with the resolution of the reported symptoms. **Conclusions.** Clonidine is a drug that is recommended when blood pressure targets are not reached. Like any medicine, it can cause adverse effects. It would be best to remember the most common (dry mouth) and the rarer adverse effects of clonidine, such as gastrointestinal complaints, headaches, or nightmares. *Geriatrics 2023;17:27-31. doi: 10.53139/G.20231704*

**Keywords:** arterial hypertension, clonidine, adverse effects

## Wstęp

Nadciśnienie tętnicze (NT) to jeden z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) ta choroba układu sercowo-naczyniowego jest wciąż pierwszą przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie oraz czynnikiem ryzyka incydentów wieńcowych oraz udarów mózgu. Wysokość ciśnienia tętniczego (CT) wykazuje liniowy związek ze śmiertelnością i zapaadalnością na choroby układu krążenia (zawał serca, udar mózgu, choroba tętnic obwodowych) oraz niewydolność nerek, we wszystkich grupach wiekowych, etnicznych, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Szacuje się, że liczba dorosłych o podwyższonym ciśnieniu krwi wzrosła z 594 milionów w 1975 do 1,13 miliarda w 2015 roku, głównie w krajach mało oraz średnio rozwiniętych; w 2015 roku ok. 20% kobiet oraz 24% dorosłych mężczyzn na świecie miało nadciśnienie tętnicze. Spośród analizowanych 41 krajów Polska znajdowała się na 32. miejscu pod względem udziału dorosłych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym z wartością 38,1% oraz na 30. miejscu pod względem udziału dorosłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym z wartością 30,6%. Oznacza to, że zgodnie z szacunkami NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) w Polsce w 2015 roku było od 8,0 mln do 13,8 mln dorosłych z nadciśnieniem tętniczym: 4,3 mln do 7,3 mln dorosłych mężczyzn oraz od 3,6 mln do 6,5 mln dorosłych kobiet. Niestety częstość występowania nadciśnienia tętniczego będzie nadal rosła – szacuje się, że w 2025 roku liczba ta zwiększy się do 1,5 miliarda. Wpływ na ten wzrost ma przede wszystkim starzenie się społeczeństwa oraz jego niezdrowy styl życia [1-5].

Kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego są niezmiennie od lat. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH; *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC; *European Society of Cardiology*) nadciśnienie tętnicze definiuje się jako wartości w gabinecie lekarskim wynoszące  $\geq 140$  mm Hg dla skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP; *systolic blood pressure*) i/lub  $\geq 90$  mmHg dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP; *diastolic blood pressure*), co odpowiada 24-godzinnej średniej z całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM; *ambulatory blood pressure monitoring*)  $\geq 130/80$  mmHg lub średniej z domowych pomiarów ciśnienia tętniczego (HBPM; *home blood pressure measurement*)  $\geq 135/85$  mmHg [2].

Głównym celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest zmniejszenie chorobowości i umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Oprócz leczenia farmakologicznego ważną rolę odgrywa leczenie niefarmakologiczne, które stanowi integralną część leczenia hipotensyjnego. Postępowanie niefarmakologiczne ściśle związane jest ze zmianą stylu życia lub częściową jego modyfikacją. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESH/ESC z 2018 roku oraz z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku w skład leczenia niefarmakologicznego wchodzi:

- zmniejszenie masy ciała,
- ograniczenie spożycia alkoholu,
- zwiększenie aktywności fizycznej,
- zaprzestanie palenia tytoniu,
- stosowanie odpowiedniej diety (ograniczenie spożycia soli, zwiększenie spożycia warzyw i owoców oraz zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych) [1-2].

U większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, obok zmian stylu życia, konieczne jest włączenie leczenia farmakologicznego. Wytyczne PTNT 2019 – zgodnie z zaleceniami ESC/ESH 2018 – w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, a także w większości przypadków nadciśnienia tętniczego powikłanego lub z chorobami towarzyszącymi, za wyjątkiem nadciśnienia tętniczego w ciąży, w I i II rzucie rekomendują terapię hipotensyjną z zastosowaniem preparatów z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych, tak zwanych leków I rzutu, w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Są to: diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne,  $\beta$ -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) oraz leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II, zwane potocznie sartanami (ARB, *angiotensin receptor blockers*) [1].

W przypadku nadciśnienia tętniczego opornego, które definiujemy jako niedostateczną kontrolę ciśnienia tętniczego (BP; *blood pressure*) (utrzymywanie się wartości BP  $\geq 140/90$  mm Hg) przy stosowaniu 3 leków (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i w pełnych dawkach, potwierdzone w badaniu ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*), po wykluczeniu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych konieczne jest wykorzystanie leków hipotensyjnych o innych mechanizmach działania np. klonidyny,

która podobnie jak każdy inny lek, może powodować krótko- i długoterminowe działania niepożądane [1].

## Opis przypadku

Pacjentka, lat 84, została przyjęta do szpitala z powodu osłabienia, duszności oraz okresowo występujących bólów w klatce piersiowej. W wywiadzie cukrzyca typu 2 leczona insulinoterapią wielokrotnych wstrzyknięć, przewlekła choroba nerek, niewydolność serca, reumatoidalne zapalenie stawów, nadciśnienie tętnicze, stan po udarze mózgu, hiperurykemia oraz stan po cholecystektomii. Pacjentka leczona dotychczas schematem dobowym: bisoprolol 5 mg, amlodypina 5 mg, telmisartan 40 mg, torasemid 10 mg, trimetazydyna 35 mg, kwas acetylosalicylowy 75 mg, atorwastatyna 40 mg, pantoprazol 20 mg, allopuryzol 300 mg oraz insulina. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość normocytarną, podwyższone stężenie surowicze kreatyniny, mocznika oraz pro-BNP. W trakcie hospitalizacji przetoczono 2 j. koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), bez powikłań. Z uwagi na zaostrzenie niewydolności serca oraz wysokie wartości ciśnienia tętniczego zmodyfikowano leczenie moczopędne oraz hipotensyjne uzyskując poprawę stanu ogólnego. Pacjentkę wypisano z oddziału zalecając zwiększenie dawki dobowej torasemidu do 20 mg i amlodypiny do 10 mg oraz dołączając furosemidum 40 mg/dobę oraz klonidynę 75 µg, trzy razy na dobę (stopniowo zwiększając dawkę).

Po około dwóch tygodniach pacjentka zgłosiła się do lekarza rodzinnego zgłaszając suchość jamy ustnej, nudności, okresowo wymioty, bóle głowy oraz koszmary senne. Chora wiązała wystąpienie dolegliwości z włączeniem nowych leków. W badaniu przedmiotowym bez istotnych odchyżeń. Po przeanalizowaniu dotychczasowego leczenia wysunięto podejrzenie działania niepożądanego klonidyny. Zalecono stopniowe odstawienie leku, z ustąpieniem zgłaszanych dolegliwości.

## Dyskusja

Klonidyna jest pochodną imidazoliny, działającą poprzez pobudzenie receptora imidazolinowego oraz presynaptycznego receptora  $\alpha_2$ . Hamując uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych na obwodzie oraz w OUN powoduje ona rozkurcz naczyń krwionośnych oraz obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Większe dawki leku mogą jednak pobudzać

receptor  $\alpha_1$  i podwyższać ciśnienie tętnicze. Klonidyna nie powoduje zaburzeń hemodynamicznych (lub są one niewielkiego stopnia) zależnych od zmiany położenia ciała lub wysiłku fizycznego i nie zmniejsza przepływu nerkowego. Podczas przewlekłego stosowania leku obserwuje się zmniejszenie oporu obwodowego [6-7].

Lek ma również inne wskazania do stosowania zatwierdzone przez FDA: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u dzieci (zatwierdzenie FDA 2010); tiki w zespole Tourette'a, terapia wspomagająca do uśmierzania bólu związanego z rakiem oraz jako środek wspomagający w zespole odstawienia opioidów u noworodków. Istnieją również dane o podawaniu klonidyny poza zaleceniami np. w leczenie objawów odstawienia opioidów, benzodiazepin i alkoholu oraz leczenie lęku, bezsenności i zespołu stresu pourazowego. Ze względu na wpływ leku na współczulny układ nerwowy (redukcja ilości krążącej epinefryny) był on stosowany także w zwalczaniu uderzeń gorąca w okresie menopauzy, w zespole niespokojnych nóg i profilaktyce migreny. Istnieje również test na guz chromochłonny zwany testem supresji klonidyny [7-12].

Po podaniu doustnym lek dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Obniżenie ciśnienia tętniczego występuje 30–60 min po podaniu, maksymalny spadek po 2–4 h, działanie hipotensyjne utrzymuje się przez 8 h. Biologiczny okres półtrwania leku wynosi od 6–20 godzin, w niewydolności nerek ulega wydłużeniu nawet do 40 godzin. Klonidyna jest metabolizowana w wątrobie, wydalana w 65% z moczem, częściowo w postaci niezmienionej. Pacjenci z niewydolnością nerek wykazują zróżnicowaną podatność na terapeutyczne działanie klonidyny. Stąd też konieczne jest skrupulatne dostosowanie dawkowania do każdego pacjenta oraz staranne monitorowanie ciśnienia krwi [6-7,14].

Klonidynę doustnie podaje się początkowo w dawce 75 µg 2 razy na dobę; w razie potrzeby można zwiększać dawkę leku stopniowo, co drugi lub co trzeci dzień, do dawki optymalnej. Zazwyczaj wynosi od 300 µg do 1200 µg., u niektórych chorych >1,8 µg/d. Podczas leczenia należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze. Klonidyna nie wykazuje działania leczniczego w nadciśnieniu tętniczym w przebiegu guza chromochłonnego [6,13].

Dane dotyczące bezpieczeństwa klonidyny wskazują na dobry profil tolerancji leku przez pacjentów. Poważne działania niepożądane są rzadkie, a zde-

cydowana większość pacjentów dobrze toleruje lek. Sedacja i suchość w jamie ustnej, najczęstsze działania niepożądane, są zwykle związane z dawką i czasem trwania terapii, są minimalizowane poprzez stopniowe zwiększanie dawki i przyjmowanie większej części dawki przed snem [14-16].

Bradykardia jest wymieniana jako częsty efekt zatrucia klonidyną, ale rzadko jest opisywana jako powikłanie występujące podczas stosowania zalecanych dawek terapeutycznych (postać objawowa i bezobjawowa) dla dorosłych i dzieci [17-20]. Ciężka postać tego zaburzenia rytmu serca jest przeciwwskazaniem dla podawania leku, a u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną bradyarytmią taką jak wolny rytm zatokowy należy monitorować reakcje chorych [13]. Stosując klonidynę należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobą Raynauda lub innymi chorobami naczyń obwodowych, u pacjentów z niewydolnością naczyń mózgowych lub wieńcowych, u pacjentów z polineuropatią lub zaparciami [13]. Rzadko obserwowanym powikłaniem podczas terapii klonidyną jest delirium. Lek może wywoływać również halucynacje [21-22].

Nagle odstawienie klonidyny, szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki, może spowodować nadciśnienie z odbicia, niepokój, kołatania serca, nerwowość, drżenia, ból głowy oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego. Pacjentów należy poinstruować, aby nie przerywali leczenia bez porozumienia z lekarzem. W razie konieczności odstawienia produktu leczniczego, należy stopniowo zmniejszać jego dawkę. Jednak w przypadku wystąpienia objawów z odstawienia, można je usunąć poprzez ponowne

podanie klonidyny lub blokerów receptorów alfa i beta adrenergicznych [13,23].

## Podsumowanie

O opornym nadciśnieniu tętniczym mówimy, kiedy wykorzystując zasady modyfikacji stylu życia oraz leczenie farmakologiczne – obejmujące diuretyk i dwa inne leki hipotensyjne z różnych grup w adekwatnych dawkach – nie udaje się obniżyć ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego odpowiednio poniżej 140 mmHg i 90 mmHg. W przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego zaleca się dołączenie leków hipotensyjnych o innych mechanizmach działania, w tym np. klonidyny. Jak każdy lek może ona powodować działanie niepożądane. Należy pamiętać o najczęstszych (suchość w jamie ustnej), ale również tych rzadszych działaniach niepożądanych klonidyny, jakimi są dolegliwości z przewodu pokarmowego, bóle głowy czy koszmary senne.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska  
Zakład Farmakologii Klinicznej  
Katedra Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań  
☎ (+48 61) 853 31 61  
✉ katakorz@wp.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5(1): 1–86.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018; 39(33): 3021-3104.
3. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia. Departament Analiz i Strategii. Warszawa, maj 2019
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Zhou B, Bentham J. et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19,1 million participants. *The Lancet* 2019;389, 37–55.
5. Wang C, Yuan Y, Zheng M, Pan A, Wang M, Zhao M, Li Y, Yao S, Chen S, Wu S, Xue H. Association of Age of Onset of Hypertension With Cardiovascular Diseases and Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75(23):2921-2930. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.038. PMID: 32527401.
6. <https://indeks.mp.pl/leki>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459124/>

8. Groom MJ, Cortese S. Current Pharmacological Treatments for ADHD. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;57:19-50.
9. Omimi D, Teymourian H, Zali A, et al. Effects of Clonidine Premedication on Intraoperative Blood Loss in Patients With and Without Opioid Addiction During Elective Femoral Fracture Surgeries. *Anesth Pain Med.* 2015;5(4):e23626.
10. Khakurel S, Sapkota S, Karki AJ. Analgesic Effect of Caudal Bupivacaine with or without Clonidine in Pediatric Patient. *J Nepal Health Res Counc.* 2019;16(41):428-433.
11. Byerley EM, Mohamed MW, Grindelndland CJ, Muzzy Williamson JD. Neonatal Abstinence Syndrome Practices in the United States. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(6):577-583.
12. Bello M, Oger S, Bedon-Cardé S, Vielstadte C, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38(5):499-505.
13. <https://www.urpl.gov.pl>
14. Keränen A, Nykänen S, Taskinen J. Pharmacokinetics and side-effects of clonidine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1978 May 17;13(2):97-101.
15. Houston MC. Clonidine hydrochloride. *South Med J.* 1982;75(6):713-9.
16. Lilja M, Huikuri H, Jounela AJ, Juustila HJ, Paalzow G. Clonidine twice daily in hypertension. Effects of two dosage regimens on blood pressure, side-effects and plasma clonidine concentrations. *Acta Med Scand.* 1983;214(2):111-7.
17. Golusinski LL Jr, Blount BW. Clonidine-induced bradycardia. *J Fam Pract.* 1995 ;41(4):399-401.
18. Isbister GK, Heppell SP, Page CB, et al. Adult clonidine overdose: prolonged bradycardia and central nervous system depression, but not severe toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55(3):187-92.
19. Seger DL, Loden JK. Naloxone reversal of clonidine toxicity: dose, dose, dose. *Clin Toxicol (Phila).* 2018 Oct;56(10):873-879.
20. Barbuto AF, Burns MM. Clonidine Compounding Error: Bradycardia and Sedation in a Pediatric Patient. *J Emerg Med.* 2020 Jul;59(1):53-55.
21. Delaney J, Spevack D, Doddamani S, Ostfeld R. Clonidine-induced delirium. *Int J Cardiol.* 2006 Nov 10;113(2):276-8.
22. <https://www.drugs.com/sfx/clonidine-side-effects.html>
23. Geyskes GG, Boer P, Dorhout Mees EJ. Clonidine withdrawal. Mechanism and frequency of rebound hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7(1):55-62.