

Od Redaktora działu

Dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

SARTANY — NAJDOSKONALSZY LEK HIPOTENSYJNY POD WZGLĘDEM DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

W kolejnej edycji naszego działu poświęconego działaniom niepożądanym leków w praktyce klinicznej przedstawiamy Państwu artykuł dr. Aleksandra Prejbisza i prof. Andrzeja Januszewicza, dotyczący działań niepożądanych sartanów.

Ten doskonały przegląd działań niepożądanych najnowocześniejszej grupy leków hipotensyjnych może być kanwą do dalszej dyskusji, w której warto przedstawić kilka argumentów i faktów niezaprezentowanych w artykule. Sartany wciąż stanowią stosunkowo nową grupę leków, stąd też doniesienia o ich działaniach niepożądanych są nieliczne. Warto o tym pamiętać, analizując raportowaną częstość tych działań z perspektywy farmakoepidemiologicznej. Czy rzeczywiście sartany są najlepiej tolerowane ze wszystkich obecnych na rynku leków hipotensyjnych?

Dla lekarza praktyka różnica w zakresie częstości działań niepożądanych między sartanami a ich „starszymi braćmi” (inhibitorami ACE) polega głównie na zmniejszonym ryzyku wystąpienia uciążliwego kaszlu. Badanie *Losartan Cough Study*, którym objęto 135 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, było pierwszym prospektywnym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym programem klinicznym, porównującym częstość występowania kaszlu po sartanach i inhibitorach ACE [1]. Wszyscy chorzy uczestniczący w tym programie, charakteryzujący się kasz-

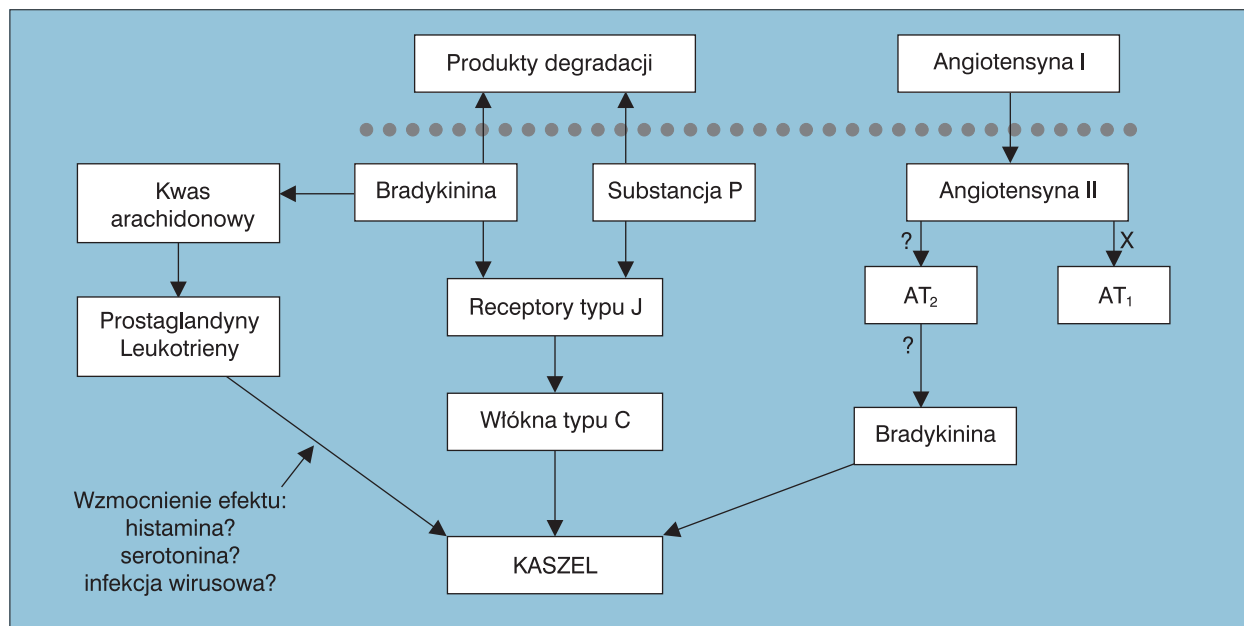
lem występującym po inhibitorach ACE w wywiadzie, zostali przydzieleni metodą randomizacji do trzech grup leczonych: losartanem (50 mg/24 h), lisinoprilem (20 mg/24 h) lub hydrochlorotiazidem (25 mg/24 h). Kaszel wystąpił ponownie w przypadku: 72% chorych otrzymujących lisinopril, 34% chorych przyjmujących hydrochlorotiazyd i 29% chorych stosujących losartan (różnica częstości między grupą leczoną losartanem a grupą leczoną hydrochlorotiazidem nieistotna statystycznie).

Z drugiej jednak strony postęp, jaki dokonał się w zakresie wiedzy o innych niż AT₁ typach receptorów dla angiotensyny II, pozwala na sugerowanie, że również w trakcie terapii sartanami może dochodzić do wzrostu stężeń bradykininy i prostaglandyn. Oznaczałoby to, że kaszel może wystąpić także i po tej grupie leków. Podsumowanie mechanizmów mogących odpowiadać za wystąpienie kaszlu u chorych stosujących leki antagonistujące układ renina–angiotensyna–aldosteron przedstawiono na rycinie 1.

Warto również przypomnieć — kazuistyczne co prawda, ale opisywane — działania niepożądane sartanów raportowane w literaturze medycznej, których nie wymieniają autorzy komentowanego artykułu. Co prawda rzadko obserwowano wzrost stężeń aminotransferaz wątrobowych w trakcie stosowania losartanu, ale opisano przypadki ostrego uszkodzenia wątroby miesiąc po rozpoczęciu terapii losartanem u pacjenta, któremu włączono ten lek z uwagi na nietolerancję kaszlu w trakcie leczenia enalaprilem. Objawy ustąpiły po odstawieniu leku, nawróciły jednak — wraz z ponownym wzrostem stężenia enzymów wątrobowych — przy ponownym rozpoczęciu terapii losartanem [4]. Opisywano przypadki pojawienia się nacieków limfoidalnych w skórze osób przyjmujących losartan z powodu nadciśnienia tętniczego. Zmiany te ustępowały w kilka tygodni po zaprzestaniu podawania leku [5].

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel.: 0 22 599 19 58, faks: 0 22 599 19 57
e-mail: krzysztof.filipiak@amwaw.edu.pl



Rycina 1. Mechanizmy mogące odpowiadać za kaszel jako objaw niepożądaný terapii lekami hamującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron; zmodyfikowano na podstawie Lacourciere’a i Lefebvre’a [2]; linią wykropkowaną zaznaczono miejsce działania inhibitorów konwertazy angiotensyny; x — miejsce działania antagonistów receptora angiotensynowego AT₁; ? — hipotetyczny mechanizm powodowania kaszlu przez antagonistów receptorów angiotensynowych AT₁; rycinę zaczerpnięto z podręcznika pod red. Opolskiego i Filipiaka z 2000 roku [3]

Stwierdzano przypadki postępującej utraty smaku w trakcie terapii losartanem. Smak powracał w kilka tygodni po zaprzestaniu przyjmowania losartanu [6]. Z uwagą należy również odnotować kazuistyczne doniesienia dotyczące zmniejszania się stężenia hemoglobiny i pojawienia się małopłytkowości u chorych leczonych sartanami. Warto pamiętać, że podobne doniesienia są potwierdzone dla inhibitorów ACE, stąd też możliwość takich działań niepożądanych w przypadku sartanów nie dziwi.

Co warte jest jeszcze skomentowania? Autorzy artykułu przypominają nam bardzo ważną cechę sartanów — w wielu obserwacjach nie wykazano związku między stężeniem leku we krwi a zgłaszanymi działaniami niepożądanymi. Z jednej strony jest to dowodem dobrego profilu bezpieczeństwa tych leków, z drugiej — przesłanką do stosowania coraz większych ich dawek, co może nieść za

sobą większe korzyści kliniczne. W kilku badaniach klinicznych wykazano, że bóle głowy u leczonych sartanami występowały nawet rzadziej niż w grupie przyjmującej placebo. To z kolei świadczyć by mogło o dodatkowym, nie w pełni poznanym jeszcze, działaniu sartanów na ośrodkowy układ nerwowy.

Na koniec warto się odnieść do jeszcze jednego stwierdzenia, jakie pada w komentowanym artykule: „nie wykazano niekorzystnego wpływu antagonistów receptora angiotensyny II na metabolizm lipidów”. Aktualnie stwierdzenie to można znacznie rozwinąć, wskazując, że niektóre z sartanów mogą nawet korzystnie oddziaływać na profil lipidowy, zmniejszać stężenie triglicerydów, wpływać na insulinoooporność. Cechy te przypisujemy sartanom posiadającym dodatkowe właściwości tiazolidinedionów, przede wszystkim — telmisartanowi [7].

PIŚMIENICTWO

- Lacourciere Y., Brunner H., Irvin R. i wsp. Losartan Cough Study. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J. Hypertens.* 1994; 12: 1387–1393.
- Lacourciere Y., Lefebvre J. Cough induced by pharmacological modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. W: Dhalia N.S., Zahradka P., Dixon I.M.C., Beamish R.E. (red.). *Angiotensin II receptor blockade: physiological and clinical implications.* Kluwer Academic Publishers, Boston 1998: 115–126.
- Opolski G., Filipiak K.J. (red.). *Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron.* Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2000.
- Bosch X. Losartan-induced hepatotoxicity. *JAMA* 1997; 278: 1572.
- Viraben R., Lamant L., Brousset P. Losartan-associated atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *Lancet* 1997; 350: 1366.
- Schlienger R.G., Saxer M., Haefeli W.E. Reversible ageusia associated with losartan. *Lancet* 1996; 347: 471–472.
- Filipiak K.J., Sławiński J., Opolski G. Sartany — czy wszystkie są takie same? *Terapia i Leki* 2006; 1: 5–16.