

## Działania niepożądane i środki ostrożności przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II

**Aleksander Prejbisz, Andrzej Januszewicz**

Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie

Niespełna 20 lat temu do stosowania klinicznego wprowadzono preparaty o działaniu antagonistycznym wobec receptorów AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II, potocznie nazywane sartanami. Obecnie w praktyce klinicznej stosuje się wiele leków z grupy wybiórczych antagonistów receptorów angiotensyny II: eprosartan, irbesartan, kandesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, walsartan i inne. Leki z grupy antagonistów receptorów angiotensyny II są zazwyczaj bardzo dobrze tolerowane. Częstość zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania antagonistów receptora angiotensyny II nie różni się na ogół od częstości obserwowanej u osób otrzymujących placebo. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: bóle głowy, zakażenia górnego odcinka dróg oddechowych, zawroty głowy oraz uczucie zmęczenia lub osłabienia. Według klasyfikacji *Food and Drug Administration* (FDA) leków stosowanych w ciąży antagoniści receptora angiotensyny II należą do kategorii C (I trymestr) i D (II i III trymestr). Należy zachować ostrożność podczas leczenia antagonistami receptorów angiotensyny II kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji. Ze względu na możliwość wystąpienia hiperkaliemii należy zachować ostrożność w trakcie rozpoczynania terapii lekami z tej grupy, zwłaszcza u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub w trakcie leczenia skojarzonego z inhibitorem konwertazy angiotensyny lub antagonistą aldosteronu. Ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w trakcie leczenia antagonistami receptora angiotensyny II jest prawdopodobnie większe u chorych z uogólnioną miażdżycą, niewydolnością serca i hipowolemią. Należy również zachować ostrożność w trakcie stosowania antagonistów receptora angiotensyny II i soli litu. Niektóre z preparatów należących do omawianej grupy charakteryzują się powinowactwem do izoenzymów cytochromu P-450 (losartan i irbesartan), co może się wiązać z wystąpieniem interakcji z innymi lekami. Podawanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane u chorych z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki.

**Słowa kluczowe:** antagoniści receptora angiotensyny II, działania niepożądane, farmakoterapia

### WPROWADZENIE

Na początku lat 90. ubiegłego wieku do terapii nadciśnienia tętniczego wprowadzono preparaty o działaniu antagonistycznym wobec receptorów AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II, potocznie nazywane sartanami. Obecnie w prakty-

ce klinicznej stosuje się wiele leków z grupy wybiórczych antagonistów receptora angiotensyny II: eprosartan, irbesartan, kandesartan, losartan, olmesartan, telmisartan i walsartan [1–5].

Autorzy zaleceń *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2003 roku zaliczają antagonistów receptora angiotensyny II do głównych grup leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego (obok diuretyków,  $\beta$ -adrenolityków, antagoni-

#### Adres do korespondencji:

lek. Aleksander Prejbisz  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii  
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa  
e-mail: aprejbisz@ikard.pl

stów wapnia oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*] [6, 7].

Hipotensyjne działanie leków z tej grupy to wynik selektywnej blokady receptora angiotensyny II typu 1 (AT<sub>1</sub>), prowadzącej do zmniejszenia oporu obwodowego. W większości przypadków nie dochodzi do zmian częstości rytmu serca. Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych wskazują, że antagoniści receptora angiotensyny II zwiększają aktywność reninową osocza i stężenie angiotensyny II, zmniejszają natomiast stężenie aldosteronu w osoczu. Ich długotrwałe podawanie zwiększa stężenia rozszerzającej naczynia angiotensyny (1–7) w osoczu [1, 3, 4].

Antagoniści receptora angiotensyny II to skuteczne leki stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego — zarówno w monoterapii, jak i w 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 [5–7]:

- cukrzycy typu 2;
  - i/lub nefropatii cukrzycowej;
  - i/lub mikroalbuminurii;
- białkomoczu;
- przerostu lewej komory serca;
- niewydolności serca;
- nietolerancji inhibitora ACE spowodowanej kaszlem.

W wielu badaniach klinicznych wykazano, że efekt hipotensyjny omawianej grupy leków w monoterapii u chorych na łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze jest porównywalny z działaniem innych grup leków hipotensyjnych, zwłaszcza diuretyków, leków  $\beta$ -adrenolitycznych, inhibitorów ACE i antagonistów wapnia [1, 3, 4, 8].

Coraz szerzej stosuje się antagonistów receptora angiotensyny II w niewydolności serca, czego potwierdzeniem są opublikowane w 2005 roku zalecenia europejskie i amerykańskie dotyczące postępowania w przewlekłej niewydolności serca. Zasady stosowania leków z tej grupy szczegółowo przedstawiono w wytycznych, a także w rodzimych opracowaniach [9–11].

Omawiana grupa leków zajmuje również ważne miejsce w terapii chorych na cukrzycę ze współistniejącą nefropatią oraz bez niej, a także u pacjentów z niewydolnością nerek o etiologii innej niż cukrzycowa [12, 13].

Nie jest jeszcze w pełni określona rola antagonistów receptora angiotensyny II w leczeniu osób ze stabilną chorobą wieńcową [14].

**Tabela 1. Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane w trakcie stosowania antagonistów receptora angiotensyny II [20, 24, 28, 47, 48, 52]**

Zdarzenie niepożądane	Częstość (%)
Bóle głowy	0,3–14,1
Zakażenia górnego odcinka dróg oddechowych	1,9–8
Zawroty głowy	0,2–5,5
Uczucie zmęczenia/braku siły	1,4–4
Kaszel	0,7–10
Biegunka	0,7–3
Mdłości	0,2–1,8

## PODSTAWOWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ANTAGONISTÓW RECEPTORA ANGIOTENSYNY II

Leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II są zazwyczaj bardzo dobrze tolerowane. W badaniach, którymi objęto zróżnicowane populacje pacjentów (chory na nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca oraz chory na cukrzycę z nefropatią), wykazano, że częstość zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania antagonistów receptora angiotensyny II nie różni się na ogół od częstości obserwowanej u osób otrzymujących placebo. Najczęstsze zdarzenia niepożądane, do których dochodzi w trakcie stosowania antagonistów receptora angiotensyny II, przedstawiono w tabeli 1. Poniżej omówiono zdarzenia niepożądane ze strony poszczególnych układów i narządów [3, 4, 15, 16].

W metaanalizie badań z zastosowaniem antagonisty receptora angiotensyny II, telmisartanu, nie wykazano związku między stężeniem leku we krwi a zgłaszaniem zdarzeń niepożądanych [17]. Nie stwierdzono wzrostu częstości działań niepożądanych wraz ze wzrostem stosowanej dawki antagonisty receptora angiotensyny II [17–21]. W kilku badaniach, w których porównywano ze sobą poszczególne preparaty należące do omawianej grupy, nie stwierdzono różnic w zakresie częstości zdarzeń niepożądanych między poszczególnymi preparatami [22, 23].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZE STRONY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

W trakcie leczenia antagonistami receptora angiotensyny II obserwowano występowanie między innymi hipotonii, omdleń, bradykardii i tachykardii, których częstość była porównywalna z obserwowaną u chorych otrzymujących placebo.

W badaniu *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE) wykazano, że bradykardia i duszność występowały rzadziej, natomiast hipotonia — częściej w grupie otrzymującej losartan w porównaniu z grupą przyjmującą atenolol [24, 25]. Obrzęki w trakcie leczenia antagonistami receptora angiotensyny II występowały u podobnego lub niższego odsetka chorych w porównaniu z placebo lub innymi lekami hipotensyjnymi [26, 27].

### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZE STRONY UKŁADU ODDECHOWEGO**

W trakcie leczenia antagonistami receptora angiotensyny II obserwowano występowanie między innymi następujących zdarzeń niepożądanych: zakażenia górnych dróg oddechowych oraz objawy grypopodobne. Ich częstość była porównywalna z częstością stwierdzoną u chorych otrzymujących placebo [28].

W metaanalizach badań z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II wykazano, że kaszel występuje u porównywalnego odsetka chorych jak w grupie osób otrzymujących placebo lub diuretyk tiazydowy. Kaszel występował rzadziej u chorych otrzymujących antagonistów receptora angiotensyny II niż u pacjentów leczonych inhibitorem ACE [21, 27, 29, 30]. Należy jednak zaznaczyć, że opublikowano doniesienia o przypadkach wystąpienia skurczu oskrzeli i obrzęku naczynioruchowego w trakcie leczenia antagonistami receptora angiotensyny II [29].

Bezpieczeństwo stosowania antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego oceniono w kilku badaniach. W badaniu *Dicpinigatis i wsp.* [31], do którego włączono chorych na astmę oskrzelową, wykazano, że losartan w dawce 50 mg na dobę w porównaniu z placebo nie wpływał istotnie na reaktywność oskrzeli. W badaniu *Tanaka i wsp.* [32], do którego również włączono chorych na astmę oskrzelową, stwierdzono, że kandesartan w porównaniu z antagonistami wapnia (nifedipiną lub manidipiną) charakteryzował się porównywalną skutecznością hipotensyjną. Nie wykazano wpływu porównywanych leków na parametry oceniane za pomocą spirometrii. W badaniu *Pavlishuka i wsp.* [33] wykazano brak niekorzystnego wpływu leczenia telmisartanem na przebieg przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Natomiast w badaniu *Andreas i wsp.* [34], do którego również włączono pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, wykazano, że leczenie irbesartanem było związane ze zmniejszeniem całkowitej objętości życiowej płuc i hematokrytu. Nie stwier-

dzono jednak zmian w zakresie innych parametrów ocenianych za pomocą spirometrii.

### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZE STRONY UKŁADU POKARMOWEGO I JAMY BRZUSZNEJ**

W trakcie leczenia antagonistami receptora angiotensyny II zaobserwowano między innymi następujące zdarzenia niepożądane: dolegliwości żołądkowo-jelitowe, dyspepsję, bóle brzucha, biegunki. Ich częstość była porównywalna z częstością stwierdzoną u chorych otrzymujących placebo [3, 4].

### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZE STRONY WĄTROBY**

Podczas terapii antagonistami receptora angiotensyny II sporadycznie obserwowano wzrost stężenia bilirubiny w surowicy i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Częstość tych zdarzeń niepożądanych była porównywalna z częstością stwierdzoną u chorych przyjmujących placebo [35, 36].

### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZE STRONY OŚRODKOWEGO I OBWODOWEGO UKŁADU NERWOWEGO ORAZ NARZĄDÓW ZMYŚŁÓW**

W trakcie leczenia antagonistami receptora angiotensyny II stwierdzono występowanie między innymi następujących zdarzeń niepożądanych: niepokoju, zaburzeń widzenia, bezsenności i depresji. Częstość tych objawów była porównywalna z częstością obserwowaną u chorych otrzymujących placebo.

W części badań wykazano częstsze zawroty głowy u chorych leczonych antagonistą receptora angiotensyny II w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo [18, 20, 28]. W badaniu LIFE w grupie otrzymującej losartan najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zawroty głowy, jednak ich częstość była porównywalna z częstością w grupie otrzymującej atenolol [24, 25]. W niektórych badaniach klinicznych wykazano również rzadsze występowania bólów głowy u chorych leczonych antagonistą receptora angiotensyny II w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo [18, 27, 37].

### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZE STRONY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO**

Podczas leczenia antagonistami receptora angiotensyny II sporadycznie obserwowano zmniejszenie liczby leukocytów i stężenia hemoglobiny, a także eozynofilię i małopłytkowość. Częstość tych zdarzeń niepożądanych była porównywalna z częstością stwierdzoną u chorych otrzymujących placebo [35, 36, 38].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZE STRONY UKŁADU KOSTNO-SZKIELETOWEGO

W trakcie terapii antagonistami receptora angiotensyny II występowały między innymi następujące zdarzenia niepożądane: bóle pleców, bóle mięśniowe, objawy przypominające zapalenie ścięgien. Częstość tych objawów była porównywalna z częstością obserwowaną u chorych otrzymujących placebo [35, 36, 38]. W badaniu LIFE uczucie zmęczenia i osłabienia zgłaszano istotnie rzadziej, natomiast bóle w okolicy lędźwiowej kręgosłupa — istotnie częściej w grupie otrzymującej losartan w porównaniu z grupą przyjmującą atenolol [24, 25].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZE STRONY SKÓRY I MIEJSC PODANIA LEKU

Podczas leczenia antagonistami receptora angiotensyny II sporadycznie występowały: wyprysk, pokrzywka, rumień i świąd. Ich częstość była porównywalna z częstością obserwowaną u chorych otrzymujących placebo [38].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE O CHARAKTERZE UCZULENIOWYM

Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II może być związane z wystąpieniem obrzęku naczyniowo-ruchowego. Niektórzy autorzy postulują, że pojawienie się takiego obrzęku w trakcie stosowania leków z omawianej grupy, w przeciwieństwie do inhibitorów ACE, nie jest związane ze zwiększonymi stężeniami bradykininy i substancji P. Inni autorzy wysunęli hipotezę, że wystąpienie obrzęku naczyniowo-ruchowego podczas terapii antagonistą receptora angiotensyny II może się wiązać ze zwiększeniem stężenia bradykininy w wyniku oddziaływania angiotensyny II na receptor AT<sub>2</sub> [3]. W badaniu *Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction Mortality and Morbidity* (CHARM) obrzęk naczyniowo-ruchowy wystąpił u 5 z 3803 chorych leczonych kandesartanem i u 3 z 3976 chorych otrzymujących placebo. W badaniu *CHARM-Alternative*, do którego włączono chorych źle tolerujących inhibitory ACE, obrzęk naczyniowo-ruchowy wystąpił u 3 osób, charakteryzujących się wywiadem wystąpienia obrzęku naczyniowo-ruchowego lub anafilaksji związanych z inhibitorem ACE. Należy zaznaczyć, że przypadki wystąpienia obrzęku naczyniowo-ruchowego są znacznie rzadsze w trakcie leczenia antagonistami receptora angiotensyny II niż inhibitorami ACE [3, 38].

## WPLYW ANTAGONISTÓW RECEPTORA ANGIOTENSYNY II NA METABOLIZM WĘGLOWODANÓW I LIPIDÓW

Wyniki metaanaliz i badań klinicznych wskazują, że stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II może być związane z korzystnym wpływem na metabolizm glukozy wyrażającym się zmniejszeniem częstości nowych przypadków cukrzycy. Nie wykazano niekorzystnego wpływu antagonistów receptora angiotensyny II na metabolizm lipidów [1, 3, 4].

## WPLYW ANTAGONISTÓW RECEPTORA ANGIOTENSYNY II NA FUNKCJE SEKSUALNE

Nie wykazano niekorzystnego wpływu omawianej grupy leków na funkcje seksualne [27]. W badaniu LIFE upośledzenie funkcji seksualnych zgłaszano znamienne rzadziej w grupie otrzymującej losartan niż w grupie przyjmującej atenolol [24, 25]. Korzystny wpływ na funkcje seksualne leczenia antagonistami receptora angiotensyny II w porównaniu z innymi grupami leków hipotensyjnych stwierdzono również między innymi dla telmisartanu i walsartanu [27, 39–41].

## OBJAWY ZATRUCIA ANTAGONISTAMI RECEPTORA ANGIOTENSYNY II

W przypadku spożycia zbyt dużej dawki antagonistów receptora angiotensyny II może dojść do znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i tachykardii (może wystąpić bradykardia). Stosuje się leczenie objawowe. W trakcie hemodializy antagoniści receptora angiotensyny II są usuwani z organizmu jedynie w niewielkim stopniu [15, 35].

## ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY STOSOWANIU ANTAGONISTÓW RECEPTORA ANGIOTENSYNY II

Ponieważ hamowanie układu renina–angiotensyna może spowodować poważne wady rozwojowe płodu lub jego śmierć, antagonistów receptora angiotensyny II nie powinno się podawać ciężarnym. Według klasyfikacji *Food and Drug Administration* (FDA) leków stosowanych w ciąży antagoniści receptora angiotensyny II należą do kategorii C (I trymestr) i D (II i III trymestr). Warto jednak w tym miejscu przytoczyć wyniki badania opublikowanego w 2006 roku na łamach „*New England Journal of Medicine*”, w którym wykazano, że stosowanie inhibitorów ACE w I trymestrze ciąży jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad rozwojowych u ludzi. Postuluje się, że wyniki tego badania mogą się odnosić również do antagonistów receptora angiotensyny II [42]. Dlatego należy zachować ostroż-

ność podczas terapii lekami z tej grupy u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji.

Ze względu na możliwość wystąpienia hiperkaliemii należy zachować ostrożność w trakcie rozpoczynania terapii lekami z tej grupy, zwłaszcza u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub w trakcie terapii skojarzonej z inhibitorem ACE lub antagonistą aldosteronu [13, 15]. W badaniu CHARM, którym objęto chorych z niewydolnością serca, hiperkaliemia (stężenie potasu w osoczu > 6 mmol/l) wystąpiła u istotnie większego odsetka chorych leczonych kandesartanem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [15, 43].

Ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w trakcie leczenia antagonistami receptora angiotensyny II jest prawdopodobnie większe u chorych z uogólnioną miażdżycą, niewydolnością serca i hipowolemią [13]. W szeroko zakrojonym badaniu CHARM, do którego włączono pacjentów z niewydolnością serca, stężenie kreatyniny w surowicy zwiększyło się ponad 2-krotnie u 5,5–7% chorych leczonych kandesartanem w porównaniu z 1,6–6% chorych otrzymujących placebo [15, 43]. Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy wystąpiło u 8 z 73 osób poddanych leczeniu skojarzonemu inhibitorem ACE, kandesartanem i spironolaktonem [15, 43].

Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane u chorych z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki [1–4].

Należy również zachować ostrożność w trakcie stosowania antagonistów receptora angiotensyny II i soli litu. Opisano klinicznie jawne interakcje między solami litu a losartanem, walsartanem i kandesartanem — dochodziło do rozwoju objawów toksyczności litu. Uważa się, że interakcja ta dotyczy wszystkich leków z omawianej grupy. W przypadku stosowania soli litu i antagonistów receptora angiotensyny II wskazane jest monitorowanie stężenia litu [44, 45].

Antagoniści receptora angiotensyny II są w większości wydalani z żółcią, dlatego u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek bez współistniejących schorzeń wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawek (losartan i irbesartan wydalani są w pewnej części przez nerki — u chorych z niewydolnością nerek może być konieczne dostosowanie dawki). Wskazane jest jednak rozpoczęcie leczenia od mniejszej dawki. W trakcie hemodializy antagoniści receptora angiotensyny II są usuwani z organizmu jedynie w niewielkim stopniu [13].

Niektóre z preparatów należących do omawianej grupy charakteryzują się powinowactwem do izoenzymów cytochromu P-450 (losartan i irbesartan). Inne preparaty z tej grupy wykazują bardzo nieznacznie wyrażone powinowactwo lub nie wykazują powinowactwa do izoenzymów cytochromu P-450 [46].

## **PRZEGLĄD WYBRANYCH, CHARAKTERYSTYCZNYCH DLA DANEGO LEKU, ŚRODKÓW OSTROŻNOŚCI PRZY STOSOWANIU ANTAGONISTÓW RECEPTORA ANGIOTENSYNY II**

### **Eprosartan**

Eprosartan nie jest metabolizowany i nie wykazuje powinowactwa do izoenzymów cytochromu P-450. Nie wykazano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych między eprosartanem a hydrochlorotiazylem, digoksyną, glibenklamidem, warfaryną, ranitidyną, ketokonazolem i flukonazolem [44, 47].

### **Irbesartan**

Irbesartan jest w niewielkim stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem izoenzymu CYP2C9, wykazuje też nieznacznie wyrażone powinowactwo do CYP3A4 i CYP1A2. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych między irbesartanem a tolbutamidem, hydrochlorotiazylem, nifedipiną, digoksyną, glibenklamidem, warfaryną i simwastatyną. Podanie flukonazolu może prowadzić do zwiększenia stężenia irbesartanu w osoczu, ale interakcja ta nie ma znaczenia klinicznego. U chorych hemodializowanych i w podeszłym wieku (> 75 rż.) zaleca się rozważenie zmniejszenia początkowej dawki leku [37, 38, 44, 48].

### **Kandesartan**

Kandesartan podaje się doustnie w postaci proleku — cilexetilu kandesartanu, który ulega przekształceniu do aktywnej postaci (kandesartanu) w trakcie absorpcji w żołądku i jelitach. Kandesartan jest wydalany w większości w postaci niezmienionej, w klinicznie nieistotnym stopniu ulega metabolizmowi z udziałem cytochromu CYP2C9 do nieaktywnego metabolitu. Nie wykazano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych między kandesartanem a hydrochlorotiazylem, nifedipiną, digoksyną, glibenklamidem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Hydrochlorotiazyd może zmniejszać stężenie kandesartanu w osoczu. Wykazano, że stosowanie kandesartanu może się wiązać z nieznacznie wyrażonym zmniejsze-

niem stężenia warfaryny w osoczu, obserwowana interakcja nie wpływała jednak na czas protrombinowy [15, 44]. Początkowa dawka kandesartanu powinna być zmniejszona u chorych na nadciśnienie tętnicze z hipowolemią, niewydolnością nerek oraz z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby [38]. U chorych na niewydolność serca początkowa dawka jest mniejsza niż stosowana u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i nie wymaga modyfikacji u osób w podeszłym wieku, z hipowolemią, niewydolnością nerek bądź wątroby [15, 38].

### Losartan

Losartan jest częściowo metabolizowany w wątrobie z udziałem enzymów CYP, głównie z udziałem izoenzymu CYP2C9 i z umiarkowanym udziałem CYP3A4 i CYP1A2. Przy udziale tego układu enzymatycznego powstaje aktywny metabolizm losartanu — EXP3174, decydujący o farmakodynamicznym działaniu losartanu. Leki będące stymulatorami, inhibitorami bądź substratami izoenzymów CYP mogą wpływać na metabolizm losartanu. Wykazano, że sok grejpfrutowy (inhibitor CYP3A4 w jelitach) może opóźnić absorpcję losartanu i zmniejszać pole powierzchni pod krzywą stężenie–czas w osoczu EXP3174. Stwierdzono różnicowany wpływ zarówno leków hamujących (flukonazol, itrakonazol, ketakonazol, erytromycyna, cimetdyna), jak i aktywujących (rifampicyna, fenytoina, fenobarbital) izoenzymy cytochromu P450 na farmakokinetykę losartanu [44, 46]. Znaczenie kliniczne interakcji należy oceniać indywidualnie, gdyż może wpływać na skuteczność hipotensyjną leku. Stwierdzono, że losartan może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu. W badaniu klinicznym, którym objęto chorych po przeszczepieniu nerki, nie stwierdzono jednak wpływu losartanu na stężenia cyklosporyny i FK-506 [49]. Nie wykazano znamienych interakcji między losartanem i warfaryną [24, 44, 45]. U chorych na nadciśnienie tętnicze stosowanie indometacyny wpłynęło na zmniejszenie efektu hipotensyjnego losartanu w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego. Nie stwierdzono takiej interakcji podczas stosowania losartanu i kwasu acetylosalicylowego. Nie wykazano istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas stosowania losartanu i digoksyny, a także hydrochlorotiazidu [24, 44]. U chorych z niewydolnością serca farmakokinetyka losartanu jest porównywalna z obserwowaną u osób zdrowych [24]. Stwierdzono, że u chorych, u których doszło do rozwoju hiperurykemii w trakcie leczenia diuretykami tiazydowymi, dołączenie losartanu było związane z obniżeniem stężenia kwasu moczowego [50].

U chorych z niewydolnością wątroby oraz hipowolemią leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki (25 mg) [24, 38]. W terapii niewydolności serca dawka początkowa jest mniejsza niż w leczeniu nadciśnienia tętniczego [38].

### Olmesaratan

Olmesaratan charakteryzuje się niskim powinowactwem do cytochromu P-450. Nie wykazano interakcji farmakokinetycznych między olmesartanem a digoksyną i warfaryną. Wpływ stosowania leków zobojętniających kwas solny na charakterystykę farmakokinetyczną olmesartanu był nieistotny [28, 51–54].

Wyniki badań wskazują, że nie jest konieczna zmiana dawki u chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek, a także z łagodnym upośledzeniem funkcji wątroby. U pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem funkcji wątroby i ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) początkowa dawka leku powinna być zmniejszona [28, 52, 55].

### Telmisaratan

Telmisaratan nie jest metabolizowany z udziałem izoenzymów cytochromu P-450 i charakteryzuje się bardzo nieznacznie wyrażonym wpływem hamującym na CYP2C19 [22, 27, 44, 55]. Lek ten w wątrobie ulega metabolizmowi do nieaktywnego metabolitu i prawie w całości jest wydalany z żółcią. Nie wykazano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych między telmisartanem a między innymi amlodipiną, simwastatyną, glibenklamidem, hydrochlorotiazidem, ibuprofenem i paracetamolem. Wykazano, że stosowanie telmisartanu może się wiązać z nieznacznie wyrażonym zmniejszeniem stężenia warfaryny w osoczu, obserwowana interakcja nie wpływa jednak na czas protrombinowy. Telmisartan może zwiększać stężenie digoksyny w osoczu, dlatego zaleca się ocenę tego stężenia przy rozpoczynaniu leczenia i modyfikowania dawki podczas terapii telmisartanem [22, 27, 44, 46, 56].

U chorych z niewydolnością nerek i przewlekłe dializowanych nie jest konieczne dostosowywanie dawki telmisartanu (u chorych z ciężką niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki początkowej). U osób z niewydolnością wątroby rozpoczynanie leczenia telmisartanem powinno się odbywać pod wnikliwą kontrolą lekarską [22, 27, 38].

### Walsartan

Walsartan jest w nieznacznym stopniu metabolizowany z udziałem CYP2C9. Wykazano, że lek ten może zwiększać

sząć stężenie cyklosporyny w osoczu. Jednoczesne stosowanie walsartanu i cimetidyny było związane ze zwiększeniem stężenia walsartanu w osoczu. Stwierdzono, że walsartan może powodować istotne obniżenie stężenia furosemidu w osoczu i zmniejszenie jego wydalania z moczem, interakcja ta nie wpływała jednak na diurezę. Nie wykazano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych między walsartanem a między innymi amlodipiną, atenolem, digoksyną, glibenklamidem, hydrochlorotiazidem, furosemidem i indometacyną [35, 36].

Podawanie walsartanu wraz z pokarmem może się wiązać ze zmniejszeniem jego dostępności biologicznej.

Niektórzy autorzy postulują, żeby lek ten podawać przed posiłkiem lub 2 godziny po nim [35, 44].

## PODSUMOWANIE

Antagoniści receptora angiotensyny II odgrywają istotną rolę w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Leki z omawianej grupy są zazwyczaj dobrze tolerowane. Częstość zdarzeń niepożądanych w trakcie ich stosowania nie różni się na ogół od częstości obserwowanej u osób otrzymujących placebo. Korzystny profil tolerancji antagonistów receptora angiotensyny II może się przekładać na współpracę z pacjentem i na wysoki odsetek chorych kontynuujących leczenie.

## PIŚMIENNICTWO

- Januszewicz W., Januszewicz A., Florczak E. Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 171–182.
- Gryglewski R. Historia sartanów. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 17–20.
- Voors A.A., Ruilope L.M. Angiotensin receptor blockers in 2005. Academic Pharmaceutical Productions, Utrecht 2005.
- Zanchetti A., Kjeldsen S.E. The role of angiotensin-receptor blockers in the management of hypertension. One Way Publishing, Milano 2006.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure The JNC7 report. *JAMA* 2003; 289: 2566–2572.
- 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (supl. A): A5–A20.
- Kaplan N.M. Nadciśnienie tętnicze — aspekty kliniczne. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
- Zieliński T. Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu niewydolności serca. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
- Swedberg K., Cleland J., Dargie H. i wsp. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1115–1140.
- Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. i wsp. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult — summary article. *Circulation* 2005; 112: 1825–1852.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2006. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2006; 6 (supl. A): A1–A50.
- Więcek A., Chudek J. Antagoniści receptora angiotensyny II a przewlekłe choroby nerek (z wyłączeniem nefropatii cukrzycowej). W: Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 299–312.
- Fox K., Garcia M., Ardissino D. i wsp. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. *Eur. Heart J.* doi:10.1903/eurheartj/ehl002.
- Fenton C., Scott L.J. Candesartan cilexetil. A review of its use in the management of chronic heart failure. *Drugs* 2005; 65: 537–558.
- Faulhaber H.D., Mann J.F., Stein G. i wsp. Effect of valsartan on renal function in patients with hypertension and stable renal insufficiency. *Curr. Ther. Res.* 1999; 69: 170–183.
- Neutel J.M., Smith D.H.G. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT<sub>1</sub> receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv. Therap.* 1998; 15: 206–217.
- Brunner H.R. Clinical efficacy and tolerability of olmesartan. *Clin. Ther.* 2004; 26: A28–A32.
- Smith D.H., Neutel J.M., Morgenstern P. Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension. *Adv. Ther.* 1998; 15: 229–240.
- Weber M. Clinical safety and tolerability of losartan. *Clin. Ther.* 1997; 19: 604–616.
- Tatami S., Sarashina A., Yamamura N., Igarashi T., Tanigawara Y. Relationship between pharmacokinetic parameters and occurrence of adverse events in clinical trials performed in Europe and United States for an angiotensin II receptor antagonist, telmisartan. *Drug Metab. Pharmacokin.* 2004; 19 (1): 24–32.
- Battershill A.J., Scott L.J. Telmisartan a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2006; 66 (1): 51–83.
- Oparil S., Williams D., Chrysant S.G., Marbury T.C., Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2001; 3: 283–291.
- Moen M.D., Wagstaff A.J. Losartan a review of its use in stroke reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Drugs* 2005; 65 (18): 2657–2674.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Lacourciere Y., Lenis J., Orchard R. i wsp. A comparison of the efficacy and duration of action of the angiotensin II receptor blocker telmisartan to amlodipine. *Blood Press Monit.* 1998; 3: 295–302.
- Sharpe M., Jarvis B., Goa K.L. Telmisartan a review of its use in hypertension. *Drugs* 2001; 61 (10): 1501–1529.
- Brouil J.A., Burke J.M. Olmesartan medoxomil an angiotensin II-receptor blocker. *Clin. Ther.* 2003; 25: 1041–1055.
- Kostka-Jeziorny K., Tykarski A. Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań u osób z chorobami płuc. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 351–366.
- Black H.R., Graff A., Shute D. i wsp. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 483–489.

31. Dicipinigitis P.V., Dobkin J.B. Effects of angiotensin II receptor blockade on bronchial responsiveness in asthmatic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 521–522.
32. Tanaka H., Teramoto S., Oashi K. i wsp. Effects of kandesartan on cough and bronchial hyperresponsiveness in mildly to moderately hypertensive patients with symptomatic asthma. *Circulation* 2001; 104: 281–285.
33. Pavlischuk S.A., Bolotova E.V., Porkhanov V. Efficacy of telmisartan in chronic obstructive lung disease with arterial hypertension. *Klin. Med. (Mosk.)* 2005; 83: 63–65.
34. Andreas S., Herrmann-Lingen C., Raupach T. i wsp. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 972–979.
35. Markham A., Goa K.L. Valsartan a review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 1999; 54 (2): 299–311.
36. Pawlik A. Walsartan — wybiórczy antagonist receptoru angiotensyny, typu AT<sub>1</sub>. W: Adamska-Dyniewska H. (red.). *Leki współczesne, które warto znać. Część V.* Wydawnictwo Towarzystwa Terapii Monitorowanej, Łódź 2000: 108–115.
37. Markham A., Spencer C.M., Jarvis B. Irbesartan an update review of its use in cardiovascular disorders. *Drugs* 2000; 59 (5): 1187–1206.
38. Indeks leków Medycyny Praktycznej 2006. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006.
39. Düsing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Pressure* 2003; 12 (supl. 2): 29–34.
40. Fogari R., Zoppi A., Poletti L. i wsp. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 27–31.
41. Fogari R., Preti P., Derosa G. i wsp. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 58: 177–180.
42. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G. i wsp. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE-inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2443–2451.
43. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. i wsp. Effects of kandesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
44. Chojnowska-Jezińska J. Interakcje lekowe antagonistów receptora angiotensyny II. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). *Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.* *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006: 397–410.
45. Bohler S., Pittrow D., Bramalage P. i wsp. Drug interactions with angiotensin receptor blockers. *Drug Saf.* 2005; 4: 7–18.
46. Flockhart D.A., Tanus-Santos J.E. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 405–412.
47. Robins G.W., Scott L.J. Eprosartan a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2005; 65 (16): 2355–2377.
48. Croom K.F., Curran M.P., Goa K.L., Perry C.M. Irbesartan a review of its use in hypertension and the management of diabetic nephropathy. *Drugs* 2004; 64 (9): 999–1028.
49. del Castillo D., Campistol J.M., Guirado L. i wsp. Efficacy and safety of losartan in the treatment of hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 1998; 54: 135–139.
50. Shahinfar S., Simpson R.L., Carides A.D. i wsp. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. *Kidney Int.* 1999; 56: 1879–1885.
51. Laeis P., Püchler K., Kirch W. The pharmacokinetic and metabolic profile of olmesartan medoxomil limits the risk of clinically relevant drug interaction. *J. Hypertens.* 2001; 19: S21–S32.
52. Wehling M. Can the pharmacokinetic characteristics of olmesartan medoxomil contribute to the improvement of blood pressure control? *Clin. Ther.* 2004; 26: A21–A27.
53. Warner G.T., Jarvis B. Olmesartan medoxomil. *Drugs* 2002; 62 (9): 1345–1353.
54. Drelicharz Ł., Jakubowski A., Chłopicki S. Zarys farmakologii antagonistów receptora angiotensyny II. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). *Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.* *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006: 149–170.
55. von Bergmann K., Laeis P., Püchler K. i wsp. Olmesartan medoxomil: influence of age, renal and hepatic function on the pharmacokinetics of olmesartan medoxomil. *J. Hypertens.* 2001; 19: S33–S40.
56. Januszewicz A., Kabat M., Prejbisz A. Telmisartan — selektywny inhibitor receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II. W: Adamska-Dyniewska H. (red.). *Leki współczesne, które warto znać. Część VI.* Wydawnictwo Towarzystwa Terapii Monitorowanej, Łódź 2003: 30–38.