
NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY SPIRONOLAKTONU PŘI DLOUHODOBÉ LÉČBĚ REZISTENTNÍ HYPERTENZE

¹Jan Václavík, ²Dominika Tavačová, ¹Eva Kociánová,
¹Monika Kamasová

*¹I. interní klinika - kardiologická, Fakultní nemocnice
a LF UP Olomouc*

² Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Úvod

- Výskyt nežádoucích účinků spironolaktonu v dosavadních krátkodobých klinických studiích byl poměrně nízký
- K dispozici je však velmi málo dat o výskytu nežádoucích účinků během dlouhodobé léčby

Nežádoucí účinky v krátkodobějších studiích

- ASPIRANT-EXT: během 2-měsíčního sledování nebyl u pacientů s rezistentní hypertenzí léčených spironolaktonem výskyt nežádoucích účinků častější než u placeba

ASPIRANT-EXT: výskyt nežádoucích účinků

Adverse events	Spironolactone (N=81)	Placebo (N=80)	P
Total	30	31	0.872
Severe adverse event, leading to treatment discontinuation	4 (2 patients acute gastroenteritis with symptomatic hypotension, 1 patient diarrhoea and dyspepsia, 1 patient dyspepsia)	1 (1 acute urinary colic)	0.367
Adverse events – relation to study medication unlikely	7 (2 noncardiac chest pain, 1 emotional distraction, 1 skin itching, 1 rise of BP, 1 migraine, 1 facial flushing after treatment initiation)	7 (2 dry cough, 1 rectal bleeding, 1 hand paraesthesia, 1 hand and feet dysaesthesia, 1 flushes and bad sleep, 1 fluctuations of glycaemia)	1.000
Adverse events – relation to study medication possible	10 (3 exertional dyspnoea, 4 fatigue, 1 tinnitus, 1 scruff pain, 1 transitory discomfort in the right subcostal region)	10 (3 exertional dyspnoea, 5 headache, 1 fatigue, 1 transient dyspepsia and pacemaker implantation because of AV block)	1.000
Adverse events – relation to study medication probable	9 (6 vertigo, 1 gouty attack, 1 transitory diarrhoea, 1 decreased potency)	13 (11 vertigo, 2 weakness)	0.368
Gynecomastia	0	0	0.000

Nežádoucí účinky u diabetiků s rezistentní hypertenzí

- Při 4-měsíčním sledování 112 diabetiků s rezistentní hypertenzí nebyl rovněž významný rozdíl mezi spironolaktonem a placebem
 - Studijní medikace musela být vysazena u 2 pacientů na spironolaktonu (1 pro hyperkalémii, 1 symptomatickou hypotenzi) ale u žádného pac. na placebo
 - U 3 pacientů na spironolaktonu musela být snížena dávka pro hyperkalémii

Studie ASCOT-BPLA

- Při sledování 1790 pacientů po dobu průměrně 1,3 roku vznikly po spironolaktonu nežádoucí účinky u 13% pacientů a spironolakton musel být vysazen u 6%
 - Nejčastějším nežádoucím účinkem u mužů byla gynekomastie (6%, nutnost vysazení u 3%); u žen 0
 - Biochemické abnormality - hyperkalémie (2%)

PRAGUE-15

- Nežádoucí účinky ve spironolaktonové větvi po 6 měsících: 35%

Pharmacological treatment arm

Hyperkalemia, 6 patients (11%)

Worsening of renal function, 1 patient (2%)

Antiandrogen effect of spironolactone, 7 patients (13%)

Refusal to continue treatment with spironolactone because of symptomatic blood pressure reduction, 5 patients (9%)

Refusal to start spironolactone treatment, 2 patients (4%)

PRAGUE-15

- Nežádoucí účinky ve spironolaktonové větvi po 12 měsících: 38%

Pharmacological treatment arm

- hyperkalemia, 6 patients (12 %)
 - worsening of renal function, 1 patient (2 %)
 - anti-androgen effect of spironolactone, 7 patients (14 %)
 - refusal to continue treatment with spironolactone because of symptomatic blood pressure reduction, 5 patients (10 %)
 - refusal to start spironolactone treatment, 2 patients (4 %)
-

Metodika

- Provedli jsme analýzu lékařských záznamů pacientů s rezistentní hypertenzí, v minulosti zařazených v randomizované klinické studii ASPIRANT-EXT, kterým byl po jejím ukončení nasazen spironolakton a kteří jsou dlouhodobě sledováni na našem pracovišti

Metodika

- Byla sledována délka užívání spironolaktonu, jeho dávka, výskyt nežádoucích účinků, krevní tlak a laboratorní nálezy během poslední klinické kontroly

Výsledky

- Do studie bylo zahrnuto 91 pacientů (31 žen a 60 mužů)
- Průměrná délka užívání spironolaktonu byla 41 (± 29) měsíců
- Průměrná dávka spironolaktonu byla 28,4 mg/den:
 - 79 pacientů užívalo dávku 25 mg denně
 - 9 pacientů dávku 50 mg denně
 - 1 pacient 100 mg denně
 - 2 pacienti 12,5 mg denně

Výsledky

- Hypertenze byla při poslední kontrole v ordinaci kompenzována u 62 % pacientů (TK $\leq 140/90$ mmHg)
- Průměrný počet užívaných tříd antihypertenziv byl $4,5 \pm 1,2$
- Průměrný TK v ordinaci byl $136,0/79,5$ ($\pm 16,4/9,9$) mmHg
- Průměrná kalémie $4,63 \pm 0,47$ mmol/l

Nežádoucí účinky - výskyt

- Nežádoucí účinky se během sledování vyskytly u 25 pacientů (27,5 %)
 - 20 mužů (33%)
 - 5 žen (16%)

- Průměrná doba vzniku nežádoucích účinků byla 26,2 ($\pm 25,5$) měsíců

- Interval vzniku byl 0,5-78 měsíců

Nežádoucí účinky - výskyt

- Nežádoucí účinky si u většiny s výjimkou jednoho pacienta vynutily vysazení spironolaktonu (u 24 pacientů, tj. 26,4 %)

Nežádoucí účinky - druh

- Nejčastějšími nežádoucími účinky byly:
 - Symptomatická hypotenze (9 pacientů)
 - Hyperkalémie (7 pacientů)
 - Gynekomastie (5 pacientů)
 - Mastodynies (2 pacienti)
 - Poruchy potence (2 pacienti)

Závěr

- Během dlouhodobé léčby rezistentní hypertenze spironolaktonem dojde u více než čtvrtiny pacientů ke vzniku nežádoucích účinků, častěji u mužů
- Pro nežádoucí účinky bývá zpravidla nezbytné spironolakton vysadit