

# Нежелани реакции, свързани с приложение на антихипертензивни лекарства

Доц. Румен Николов

Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет,  
Медицински университет, София

## Резюме

Целта на антихипертензивната лекарствена терапия е предотвратяване на заболяемостта и смъртността, свързани с повишеното артериално налягане. Основните групи антихипертензивни лекарства са диуретици, бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин II-рецепторни блокери и калциеви антагонисти. Постигането на желаните стойности на систолното и диастолното налягане обикновено изисква приемане на две или повече антихипертензивни лекарства. Обзорът представя нежеланите реакции, предизвикани от антихипертензивни лекарства.

**Ключови думи:** нежелани реакции, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин II-рецепторни блокери, бета-блокери, калциеви антагонисти, диуретици, алфа-блокери, централни симпатолитици.

## Adverse reactions associated with administration of antihypertensive drugs

Rumen Nikolov

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

## Abstract

The aim of antihypertensive drug therapy is to prevent morbidity and mortality associated with raised blood pressure. The major classes of antihypertensive drugs are diuretics, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, beta-blockers, and calcium channel antagonists. Achieving systolic and diastolic blood pressure to an acceptable level usually requires two or more antihypertensive drugs. This review presents adverse reactions induced by antihypertensive drugs.

**Key words:** adverse reactions, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, beta-blockers, calcium channel antagonists, diuretics, alpha-blockers, centrally acting sympatholytic drugs.

Антихипертензивните лекарства се прилагат за лечение на пациенти с повишено систолно и/или диастолно артериално налягане. Основните принципи при провеждане на антихипертензивна терапия са: 1) лечението има непрекъснат характер (по правило пожизнено), но в хода на лечението е възможна смяна на лекарството; 2) лечението започва с ниска доза на антихипертензивното лекарство, като при необходимост денонощната доза се увеличава до оптималната или максималната терапевтична доза; 3) използване на антихипертензивни препарати с продължително действие, които дават възможност за 1 или 2 приема на 24 часа. Понижаването на артериалното налягане до нормални (оптимални) стойности води до значимо намаляване на заболяемостта и смъртността от инсулт (35–40%), инфаркт на миокарда (20–25%) и сърдечна недостатъчност (> 50%).<sup>1</sup>

Класификацията на съвременните антихипертензивни лекарства е представена в табл. 1. Блокерите на симпатиковия неврон (напр. reserpine, guanethidine) имат ограничено клинично приложение.

Антихипертензивните лекарства предизвикват нежелани реакции, които ограничават терапевтичните възможности на препарата и намаляват съчастието на пациента в лечението. За постигане на прицелните стойности на артериалното налягане (<140/90 mmHg; за болните от захарен диабет <130/80 mmHg; при бъбречна недостатъчност с протеинурия >1 g/24 h <125/75 mmHg) обикновено е необходимо прилагането на 2 или повече антихипертензивни лекарства. Използването на повече от един препарат увеличава риска от проява на нежелани реакции.

## Антихипертензивни диуретици

Нежеланите реакции на тиазидните диуретици са ортостатична хипотония, хипокалиемия, хипонатриемия, хиперурикемия, повишени нива на общия холестерол и триглицеридите, импотентност.

Хипокалиемията се дефинира като намаляване на серумната концентрация на калий под 3.5 mmol/L. Най-честа причина за лекарствено предизвикана хи-

Лекарствена група	Представители
1. Антихипертензивни диуретици А. Тиазидни и тиазидоподобни диуретици Б. Бримкови диуретици В. Калий-запазващи диуретици	<i>Hydrochlorothiazide, Clopamide, Chlorthalidone, Indapamide Furosemide, Bumetanide, Torsemide Amiloride, Triamterene, Spironolactone, Eplerenone</i>
2. Средства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система А. Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим Б. Ангиотензин II-рецепторни (тип AT1) антагонисти В. Директни ренинови инхибитори	<i>Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril, Perindopril, Trandolapril Losartan, Valsartan, Irbesartan, Telmisartan, Candesartan Aliskiren</i>
3. Агрениргични рецепторни антагонисти А. Бета-агрениррецепторни блокери Б. Алфа-агрениррецепторни блокери В. Алфа- и бета-агрениррецепторни блокери	<i>Propranolol, Pindolol, Oxprenolol, Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol Phentolamin, Phenoxybenzamine, Prazosin, Doxazosin Carvedilol, Labetalol</i>
4. Симпатиколитици с централно действие	<i>Clonidine, Methyldopa, Guanfacine, Guanabenz, Rilmenidine, Moxonidine</i>
5. Калциеви антагонисти	<i>Nifedipine, Amlodipine, Verapamil, Diltiazem</i>
6. Директни вазодилататори	<i>Hydralazine, Minoxidil, Sodium nitroprusside</i>
7. Допаминови агонисти	<i>Fenoldopam</i>

Табл. 1. Класификация на антихипертензивните лекарства

покалиемия е използването на тиазидни или бримкови диуретици, като степента на хипокалиемия е по-тежка при прилагане на по-високи дози на диуретика и приемане на повече натриев хлорид с храната.<sup>2</sup> Типични симптоми на хипокалиемията са слабост, умора и мускулни крампи. Хипокалиемията може да бъде причина за проява на опасни сърдечни аритмии и повишен кардиоваскуларен риск.<sup>3</sup> Обикновено хипокалиемията, предизвикана от диуретици, се наблюдава в първите няколко седмици след започване на приемането им.<sup>4</sup> Рискът от хипокалиемия е по-висок при пациенти в старческа възраст, независимо от по-честото приложение на тиазидни и бримкови диуретици в тази възрастова група.<sup>5</sup>

Хипонатриемия, предизвикана от диуретици, се развива предимно при лечение с тиазидни диуретици.<sup>6</sup> Определящо значение за възникване на тежка хипонатриемия имат 3 рисков фактори: старческа възраст, ниско телесно тегло и хипокалиемия.<sup>7</sup>

Предизвиканата от тиазидни диуретици хипергликемия се наблюдава поради намаляването на серумния калий и понижаване на инсулиновата секреция.<sup>8,9</sup> Този нежелан ефект е доза-зависим и може да бъде предотвратен чрез внасяне на калий или прекъсване на приема на тиазидния диуретик.

Клинични проучвания демонстрират, че импотентност се наблюдава по-често при използване на тиазидни диуретици в сравнение с другите групи антихипертензивни лекарства.<sup>10</sup>

При използване на калий-съхраняващи диуретици (амилорид, триамтерен, спиронолактон) е възможно да се наблюдава развитието на хиперкалиемия.<sup>11</sup>

При използването на бримкови диуретици (пре-

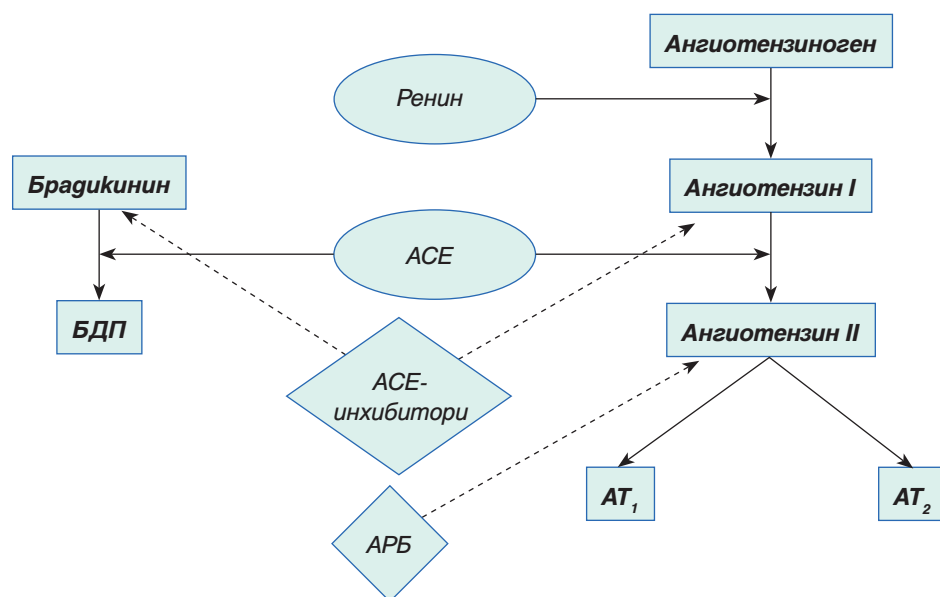
димно фуросемид или етакринова киселина) съществува риск от ототоксичност. Предразполагащи фактори са бъбречна недостатъчност, използването на високи дози и едновременно приложение на аминогликозидни антибиотици. Експериментални данни показват увреждане на *stria vascularis* на cochleata, представляващи специализирани капилляри и участващи в образуването на ендолимфа.<sup>12</sup> Ототоксичността, предизвикана от фуросемид, се характеризира със загуба на слуха за тонове със средна и висока честота.<sup>13</sup>

### Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим

Най-честите странични ефекти на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим са ортостатична хипотония, суха кашлица (поради отлагането на брадикинин или субстанция Р в бронхиалната мукоза) и хиперкалиемия. Суха кашлица се среща при 5–40% от пациентите, приемащи инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, като при жените се наблюдава по-често, отколкото у мъжете.<sup>14</sup> Този страничен ефект е дозо-независим и се получава и при използване на ниски дози на лекарството.

Остра бъбречна недостатъчност на фона на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим може да се развие при пациенти с двустранна стеноза на *a. renalis*, хронична бъбречна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност и хиповолемия.

При прилагането на каптоприл във високи дози е възможно да се наблюдава протеинурия и неутропе-



Фиг. 1. Механизъм на действие на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим и на ангиотензин II-рецепторните блокери. ДП – брадикинин-деградационни продукти; AT<sub>1</sub> – ангиотензин II-ергични рецептори тип 1; AT<sub>2</sub> – ангиотензин II-ергични рецептори тип 2; АРБ – ангиотензин-рецепторни блокери

ния. Нарушенията на вкуса са обусловени от наличие на сулфхидрилни групи в молекулата на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (напр. сарторил). Рядко се наблюдават уртикария и алергичен ангиодем (0.1–0.68%), лекарствена треска.<sup>14</sup>

### Ангиотензин II рецепторни блокери

Ангиотензин II-рецепторните блокери са производни на имидазол-5-оцетната киселина и притежават специфичен афинитет към AT<sub>1</sub> рецепторите.

Нежеланите реакции, свързани с приложение на ангиотензин II-рецепторни блокери, са ортостатична хипотония, замаяност, умора, гастроинтестинални (диария, диспепсия, коремна болка), миалгия, болка в гърба, фарингити и/или назална конгестия. Хиперкалиемия се наблюдава обикновено при наличие на други фактори, като нарушения на калиевата хомеостаза, бъбречна недостатъчност, повишен прием на калий.<sup>15</sup>

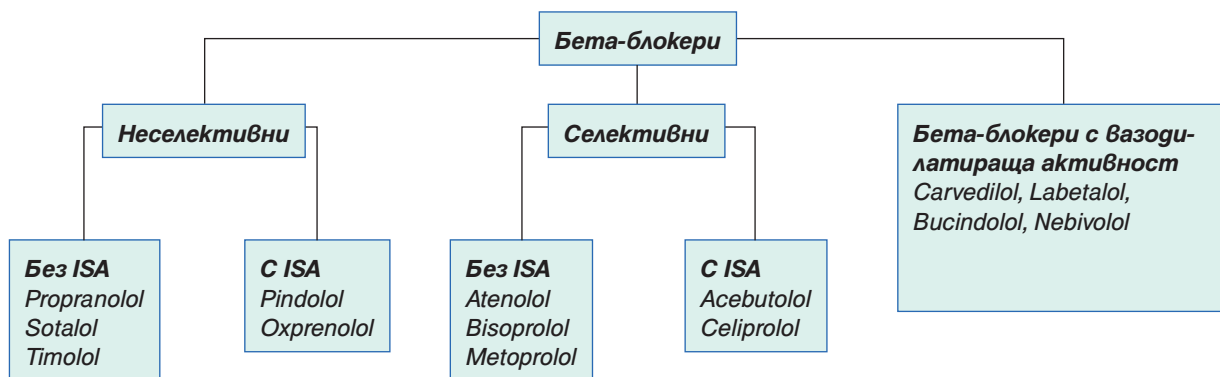
### Бета-блокери

Бета-адренорецепторните блокери са лекарства, които действат като конкурентни антагонисти на β-адренергичните рецептори. Бета-блокери се класифицират в 3 групи (фиг. 2). Първата група бета-блокери (пропранолол, надолол, пиндолол, охренолол, соталол, тимолол), които блокират β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>-адренергичните рецептори, са неселективни. Втората група бета-блокери (атенолол, метопролол, бисопролол, селипролол) блокират предимно β<sub>1</sub>-адренергичните рецептори, са кардиоселективни, но във високи дози е възможно да блокират и β<sub>2</sub>-адренергичните рецептори. Третата група бета-блокери

(carvedilol, labetalol, nebivolol, bucindolol) проявяват вазодилатираща активност, свързана с блокиране на α<sub>1</sub>-адренергичните рецептори (carvedilol, labetalol и bucindolol) или освобождаване на азотен оксид от съдовия ендотел (nebivolol и carvedilol).<sup>16</sup>

Основните нежелани реакции, свързани с приложение на бета-адренорецепторни блокери, са брадикардия, предсърдно-камерен блок, артериална хипотония, сърдечна недостатъчност (поради отрицателен инотропен ефект), студени крайници поради спазъм на периферните съдове (предимно неселективните бета-блокери), бронхоспазм (предимно неселективните бета-блокери), умора и намалена работоспособност, кошмарни сънища, хиперлипидемия (повишаване на триглицеридите и липопротеините с ниска плътност и намаляване на липопротеините с висока плътност), хипогликемия при лица с инсулино-зависим захарен диабет, сексуални нарушения (импотентност и развитие на фиброзни плаки в кавернозните тела на пениса, което предизвиква деформацията му и еректилна дисфункция), загене, запек или диария.<sup>17</sup>

Продължителното прилагане (достатъчно е приемане в продължение на 3 месеца) предимно на бета-блокери без вътрешна симпатикомиметична активност (напр. пропранолол, соталолол, надолол, атенолол, метопролол, бисопролол) предизвиква повишена плътност на β-адренорецепторите. При внезапно прекъсване на бета-блокери е възможно да се наблюдава *синдром на отнемането*, който се проявява със засилване на симптомите на исхемия на миокарда. Синдромът на отнемането възниква от 1 до 3 седмици след рязка отмяна на бета-блокери (обикновено в първите 7 дни).



Фиг. 2. Класификация на бета-блокери. ISA - intrinsic sympathomimetic activity (вътрешна симпатомиметична активност)

Бета-блокери могат да индуцират появата на псориазис вулгарис или да предизвикат екзацербация на съществуващ псориазис.<sup>18</sup> В патогенезата на провокирания от бета-блокери псориазис се обсъждат няколко механизма: забавен тип хиперсензитивна реакция, нарушена трансформация на лимфоцитите или промяна в концентрацията на цикличен аденозинмонофосфат (сАМФ) в епидермиса.<sup>19</sup>

### Блокери на калциевите канали (калциеви антагонисти)

Калциевите антагонисти потискат трансмембрания поток на калциеви йони като блокират  $\alpha_1$ -субединицата на потенциал-зависимите калциеви канали. В резултат на намалената концентрация на свободен калций в цитоплазмата настъпва релаксация на гладката мускулатура на съдовата стена, вазодилатация, понижаване на общото периферно съпротивление и редуциране на артериалното налягане. Блокери на калциевите канали, използвани в клиничната практика, се класифицират в 3 групи: 1) дихидропиридинови – nifedipine, amlodipine, felodipine, isradipine, nitrendipine, nicardipine, nisoldipine; 2) дифенилалкиламини – verapamil; и 3) бензотиазепини – diltiazem. Недихидропиридиновите калциеви антагонисти предизвикват отрицателен инотропен и хронотропен ефекти. Дихидропиридиновите калциеви антагонисти стимулират симпатиковата нервна система, което неутрализира отрицателните инотропен и хронотропен ефекти.

Основните странични ефекти на калциевите антагонисти са периферни отоци, главоболие и чувство на затопляне на лицето (при прием на дихидропиридинови), брадикардия и предсърдно-камерен блок (верапамил, дилтиазем), замаяност, хипотония и констипация.

Дихидропиридиновите калциеви антагонисти (нифедипин, фелодипин, нитрендипин и амлодипин) и недихидропиридиновите калциеви антагонисти

верапамил и дилтиазем могат да доведат до развитие на хиперплазия на венците.<sup>20, 21</sup> Предразполагащ фактор е наличието на гингивит. Предполага се директен ефект на калциевите антагонисти или на техните метаболити върху гингивалните фибробласти.<sup>22</sup> Хиперплазията на венците, предизвикана от калциеви антагонисти, се наблюдава 3 пъти по-често при мъжете в сравнение с жените.<sup>23</sup>

### Алфа-блокери

Алфа-адренорецепторните блокери се разделят на неселективни, които блокират  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -рецепторите (phentolamine, phenoxybenzamine) и селективни  $\alpha_1$ -блокери (prazosin, doxazosin, terazosin). Уроселективните  $\alpha$ -адренорецепторни блокери (tamsulosin, alfuzosin) блокират  $\alpha_{1A}$ -рецепторите в простата и се прилагат за повлияване на уринарните симптоми при пациенти с доброкачествена хиперплазия на простатата.

При лечение с алфа<sub>1</sub>-блокери най-често се наблюдава феномен на първата доза (рязко настъпваща хипотония при изправено положение на пациента след първата доза на препарата). Според обобщени данни от много клинични изследвания след използването на празозин този феномен се наблюдава при 16% от случаите.<sup>17</sup> При алфа<sub>1</sub>-блокери с удължено действие, като напр. доксазозин и теразозин, феноменът на първата доза се наблюдава по-рядко. Други странични ефекти са хипотония, световъртеж, главоболие и рефлекторна тахикардия.

### Симпатиколитици с централно действие

Към симпатиколитиците с централно действие се отнасят централните  $\alpha_2$ -рецепторни агонисти (clonidine, methyl dopa, guanfacine, guanabenz) и агонистите на имидазолиновите рецептори тип 1 (rilmenidine, moxonidine).

Нежеланите реакции на клонидин включват умора, сънливост, депресия, ксеростомия, сексуални



разстройства, брадикардия и атрио-вентрикуларен блок.<sup>24</sup> При монотерапия клонидинът може да предизвика задръжка на вода, което намалява хипотензивния му ефект (псевдотолерантност) и налага да се комбинира с тиазиден диуретик.

Страничните ефекти на метилдопа са седация, световъртеж, кошмарни сънища, депресия, галакторея. Рядко се наблюдава хепатотоксичност. При 10–20% от пациентите, приемали за продължителен период метилдопа, се установява положителен тест на Кумбс (при необходимост от хемотрансфузия се затруднява интерпретацията на пробата за индивидуална съвместимост с еритроцитите на донора).

Нежеланите реакции, предизвикани от моксонидин, включват ксеростомия, световъртеж, главоболие, умора, безпокойство и нарушения на съня.<sup>24</sup>

Важна и опасна нежелана реакция е синдромът на отнемането, който се развива при прекъсване на лечението с високи дози централен симпатолитик. Проявява се с безпокойство, тахикардия и повишаване на артериалното налягане, като обикновено стойностите на систолното и диастолното налягане превишават тези преди началото на лечението. Синдромът на отнемането се наблюдава през първия ден след прекъсване на лечението при 6% от болните, приемали моксонидин, и при 14% от болните, приемали клонидин.<sup>25</sup>

## Литература

1. Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L. Jr, Jones, D.W., Materson, B.J., Oparil, S., Wright, J.T. Jr, Roccella, E.J. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289 (19), 2560–2572.
2. Liamis, G., Milionis, H., Elisaf, M. Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances. *Int J Clin Practice* 2008; 62 (10), 1572–1580.
3. Moser, M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA* 1998; 279 (22), 1813–1816.
4. Militiadous, G., Mikhailidis, D.P., Elisaf, M. Acid-base and electrolyte abnormalities observed in patients receiving cardiovascular drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8 (4), 267–276.
5. Zuccala, G., Pedone, C., Cocchi, A. et al. Older age and in-hospital development of hypokalemia from loop diuretics: results from a multi-center survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55 (4), M232–238.
6. Spital, A. Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol* 1999; 19, 447–452.
7. Chow, K.M., Szeto, C.C., Wong, T.Y.-H., Leung, C.B., Li, P.K.-T. Risk factors for thiazide-induced hyponatremia. *QJM* 2003; 96, 911–917.
8. Luna, B., Feinglos, M.N. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA* 2001; 286 (16), 1945–1948.
9. Zillich, A.J., Garg, J., Basu, S., Bakris, G.L., Carter, B.L. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48 (2), 219–24.
10. Grimm, R.H.Jr, Grandits, G.A., Prineas, R.J., McDonald, R.H., Lewis, C.E., Flack, J.M., Yunis, C., Svendsen, K., Liebson, P.R., Elmer, P.J. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997; 29 (1), 8–14.
11. Indermitte J, Burkolter S, Drewe J, Krähenbühl S, Hersberger KE. Risk factors associated with a high velocity of the development of hyperkalaemia in hospitalised patients. *Drug Saf* 2007; 30(1), 71–80.
12. Rybak, L.P. Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26 (5), 829–844.
13. Baldwin, K.A., Budzinski, C.E., Shapiro, C.J. Acute Sensorineural Hearing Loss: Furosemide Ototoxicity Revisited. *Hospital Pharmacy* 2008; 43(12), 982–987.
14. Zamora, S.G., Parodi, R. Cough and Angioedema in Patients Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Are They Always Attributable to Medication? *Rev Argent Cardiol* 2011; 79, 157–163.
15. Burnier, M. Angiotensin II type I receptor blockers. *Circulation* 2001; 103, 904–912.
16. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, Jankowski M, Martyniec L, Angielski S, Malinski T. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107 (21), 2747–2752.
17. Метелица, В. И. Антиангиалные и антиишемические средства. β-адреноблокаторы. В: Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2 издание, Бином, Москва, 2002; 134–164.
18. Steinkraus, V., Steinfath, M., Mensing, H. Beta-adrenergic blocking drugs and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27, 266–267.
19. Kim, G.K., Del Rosso, J.Q. Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated? Understanding Pathophysiology and Clinical Relevance. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2010; 3 (1), 32–38.
20. Marshall, R.I., Bartold, P.M. A clinical review of drug-induced gingival overgrowths. *Austr Dental J* 1999; 44 (4), 219–232.
21. Prisant, L.M., Hermans, W. Calcium channel blocker induced gingival overgrowth. *J Clin Hypertension* 2002; 4 (4), 310–311.
22. Seymour R.A., Thomason J.M., Ellis J.S. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1996; 23, 165–175.
23. Ellis, J.S., Seymour, R.A., Steele, J.G., Robertson, P., Butler, T.J., Thomason, J.M. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: A community-based study. *J Periodontol* 1999; 70, 63–67.
24. van Zwieten, P.A. Centrally acting antihypertensives: a renaissance of interest. Mechanisms and haemodynamics. *J Hypertens* 1997; 15 (suppl.1), S3–7.
25. Prichard, B.N., Owens, C.W., Graham, B.R. Pharmacology and clinical use of moxonidine, a new centrally acting sympatholytic antihypertensive agent. *J Hum Hypertens* 1997; 11, S29–S45.