

# Nuspojave antihipertenziva

## *Adverse Drug Reactions Associated with Antihypertensive Drugs*

**ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ**

Opća bolnica Zadar, Sveučilište u Zadru

**SAŽETAK** Nuspojave antihipertenzivnih (AH) lijekova su česte, a to posljedično smanjuje mogućnost izbora prikladnog lijeka i ograničava ustrajnost uzimanja terapije u bolesnika. Smatra se da ustrajnost uzimanja (adherencija) raznih klasa AH izravno ovisi o njihovim nuspojavama. Za dobru kontrolu hipertenzije, tj. postizanje ciljnih vrijednosti potrebno je istodobno uzimanje više AH lijekova, što povećava mogućnost njihovih interakcija, a time i nastajanja nuspojava.

**KLJUČNE RIJEČI:** antihipertenzivi, nuspojave

**SUMMARY** Adverse drug reactions (ADR) associated with antihypertensive drugs are common which makes the selection of the appropriate antihypertensive drug challenging and limits the adherence to medication. It is believed that the adherence to antihypertensive medication is directly related to their ADR. For a good hypertension control, i.e. achieving target values, it is necessary to combine more antihypertensive drugs at the same time, thus increasing the risk of their interactions and the emergence of ADR.

**KEY WORDS:** antihypertensives, adverse drug reactions



Spoznaja o važnosti hipertenzije u razvoju kardiovaskularnih bolesti, kao i njezino liječenje bitno su unaprijeđeni u posljednjih dvadesetak godina. U tom periodu u liječenje hipertenzije uvedeno je dosta novih lijekova, što je dovelo do boljeg liječenja te bolesti i sukladno tomu (uz prevenciju i ostale načine liječenja) smanjenja smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Usprkos tomu kardiovaskularna smrtnost i dalje je visoka, poglavito u tranzicijskim zemljama kao što je i Hrvatska.

Prevalencija hipertenzije kao jednog od najvažnijih rizičnih čimbenika za kardiovaskularne bolesti u Hrvatskoj je, prema studiji EH-UH, 37,5% i u skladu je s rezultatima dobivenim u drugim europskim državama. U nas se 59% hipertoničara liječi antihipertenzivima, što je nešto više od europskog prosjeka, a u svega 19,4% bolesnika s hipertenzijom postignuta je kontrola arterijskog tlaka (1).

Glavni razlog za ovako lošu kontrolu hipertenzije jest loša suradljivost bolesnika pri uzimanju antihipertenzivnih lijekova, kao i malena ustrajnost (adherencija) u liječenju. Prema raznim ispitivanjima, činitelji koji djeluju na suradljivost i ustrajnost u terapiji jesu: dob bolesnika, režim doziranja (više lijekova, uzimanje lijeka u više doza), cijena, a najvažniji je čimbenik podnošljivost lijeka. Metaanaliza kontroliranih kliničkih ispitivanja u kojima je sudjelovalo 29.000 bolesnika s hipertenzijom pokazala je da 15,3% ispitanika prestaje uzimati terapiju zbog nuspojava (2).

Nuspojave antihipertenziva su česte, što smanjuje moguć-

nost njihova izbora i ograničava ustrajnost uzimanja terapije. Smatra se da ustrajnost uzimanja raznih klasa antihipertenziva izravno ovisi o njihovim nuspojavama. Kako dobra kontrola hipertenzije često nalaže uzimanje više lijekova, to povećava mogućnost njihovih interakcija, a time i nastanak nuspojava (3, 4).

Najčešća nuspojava svih antihipertenziva jest ortostatska hipotenzija, i zbog uzimanja više doze lijeka te interakcije među lijekovima i zbog slabije hidracije bolesnika, posebno starijih. Ona može biti blaga uz vagusnu simptomatiku: slabost, vrtoglavica, umor i anksioznost. Navedeno se često previdi pri ambulantnom pregledu bolesnika zbog kontraindiciranih mehanizama za održanje krvnog tlaka, hipertenzije „bijelog ogrtača“ posebno u starijih te rijetkog mjerenja krvnog tlaka stojeći. I porast razine kreatinina u plazmi zajednička je osobina većine antihipertenziva (5).

### Diuretici

Tiazidski diuretici imaju mnogo nuspojava kao što su: hipokalemija, hipomagnezemija, hiponatremija, urički artritis, intolerancija glukoze, erektilna disfunkcija te blaga hiperkalcemija. Ove su nuspojave ovisne o dozi i uporabom niskih doza diuretika u kombinaciji s drugim antihipertenzivima uglavnom se preveniraju. Posebno se to odnosi na ACE-inhibitore i blokatore angiotenzinskih receptora (ARB). U slučaju potrebe za davanjem viših doza tiazidskih diuretika posebno treba pratiti razine kalija i urične kiseline (6).

Hipokalemija može dovesti do aritmija i iznenadne smrti, posebno u bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke kao posljedicom neliječene ili loše liječene hipertenzije. Uporaba visokih doza tiazida (50 i više mg hidroklorotiazida posebno u kombinaciji s amiloridom 5 mg) može dovesti do produljene hipokalemije, hiperkalcemije i hiponatremije koje mogu ugroziti život.

Hiponatremija izazvana tiazidskim diureticima liječi se njihovim izostavljanjem iz terapije, dijetom bogatom kalijem, ograničenjem unosa vode te primjenom infuzija s natrijem (7).

Od svih klasa antihipertenziva tiazidski diuretici najčešće dovode do hiperglikemije primarno izazivanjem hipokalemije, a posebno unutarstanične koja nije nužno u korelaciji s razinom kalija u plazmi. Niska stanična razina kalija dovodi do smanjenog lučenja inzulina te posljedične hiperglikemije. Hiperglikemija izazvana tiazidima reverzibilna je (8, 9).

Prije uporabe tiazida trebalo bi kontrolirati razinu urične kiseline jer je u tih bolesnika visok rizik od razvoja uričnog artritisa, što dovodi do potrošnje nesteroidnih antireumatika s posljedičnom lošijom kontrolom krvnog tlaka. Također zbog interakcije s litijem i mogućeg izazivanja toksičnosti tiazidski se diuretici ne bi trebali upotrebljavati istodobno s ovim psihofarmakom.

Uz metaboličke nuspojave koje su najčešće, tiazidi imaju i rijetke nuspojave kao što su imunosne reakcije sulfonamidskog tipa (intrahepatalna kolestaza, pankreatitis, hemodiskrazije, vaskulitis, pneumonitis, intersticijski nefritis).

Od svih vrsta antihipertenziva erektilna je disfunkcija najizraženija uz primjenu tiazidskih diuretika.

Antagonisti aldosterona kao što su spironolakton i eplerenon mogu dovesti do fatalne hiperkalemije, poglavito u bolesnika s kroničnim oštećenjem bubrega te istodobnom uporabom ACE-inhibitora, ARB-a ili nesteroidnih antireumatika. Ovi diuretici mogu izazvati i ginekomastiju, nepravilne menstruacijske cikluse, ulkusnu bolest i erektilnu disfunkciju. Ipak, ove se nuspojave mogu izbjeći primjenom doze od maksimalno 50 mg spironolaktona te izbjegavajući njegovu uporabu u bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega, ali i u onih koji rabe više doze nesteroidnih anti-reumatika (10).

Zbog svoje veće selektivnosti eplerenon ima manje nuspojave od spironolaktona. Eplerenon ima manji afinitet za progesteronske, androgene i glukokortikoidne receptore zbog čega izaziva manje ginekomastije od spironolaktona, a manji mu je i utjecaj na seksualnu funkciju. Oba izazivaju hiperkalemiju, ali u preporučenim dozama eplerenon manje. Premda nisu rađena ispitivanja u kojima su izravno uspoređivana oba lijeka, eplerenon ima bolji sigurnosni profil i podnošljivost od spironolaktona te u ovom trenutku samo cijena ograničava njegovu širu primjenu (11).

## ACE-inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora

Najčešća nuspojava ACE-inhibitora jest kašalj (najvjerojatnije zbog povišene razine bradikinina i prostaglandina), dok su puno rjeđi za život opasan angioedem, metalni okus u ustima i neutropenija (uz kaptopril koji se u nas više ne rabi) te akutno zatajivanje bubrega poglavito u bolesnika s interkurentnim bolestima koje dovode do dehidracije. Također akutno zatajivanje bubrega može nastati u bolesnika s bilateralnom stenozom renalnih arterija (poznata kontraindikacija za primjenu ACE-inhibitora), a hiperkalemija najčešće u dijabetičara koji se liječe zbog kroničnog zatajivanja bubrega. Veći rizik od angioedema imaju bolesnici crne rase te oni s alergijama u anamnezi.

Angioedem je nagli otok kože ili sluznice izazvan prolaznim porastom endotelne propusnosti, što dovodi do ekstravazacije plazme. Edemi i crvenilo kože karakteristični su za angioedeme izazvane ACE-inhibitorima, a bez pojave urtikarije. Uglavnom su locirani oko usta i u gornjim dišnim putovima, a javljaju se u 0,1 – 0,5% bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore. Mehanizam nastanka je nejasan, premda je najlogičnija bradikininska teorija jer liječenje ACE-inhibitorima dovodi do smanjene degradacije bradikinina te njegova nakupljanja u tkivima. Poznato je da tijekom angioedema koncentracija bradikinina u plazmi poraste i do 12 puta. Liječenje se sastoji u obustavi primjene ACE-inhibitora, a u težim slučajevima u primjeni kortikosteroida i adrenalina te osiguranju prohodnosti dišnih putova. Također se može uporabiti ikatibant koji je specifični antagonist bradikinina (12). ARB imaju vrlo sličan sigurnosni profil kao ACE-inhibitori uz nižu učestalost javljanja kašlja i angioedema te se radi o antihipertenzivima najbolje podnošljivosti (13).

## Blokatori kalcijских kanala (BKK)

Najčešća nuspojava BKK jesu periferni edemi, poglavito u žena. Navedena nuspojava ovisna je o dozi, a može se prevenirati istodobnom uporabom ACE-inhibitora i ARB-a.

Prema raznim studijama, incidencija edema iznosi od 5 do 70%, a veća im je učestalost uz primjenu dihidropiridinskih antagonista kalcija, poglavito nifedipina, dok je najniža stopa uz primjenu lerkandipina. Najniža je incidencija javljanja perifernih edema uz primjenu diltiazema.

Periferni edeme uzrokuje povišeni kapilarni hidrostatski tlak, koji nastaje zbog veće dilatacije prekapilarnih od postkapilarnih žila kao posljedica različite osjetljivosti na miorelaksaciju izazvanu s BKK. Mogu se korigirati promjenom BKK, uporabom nedihidropiridinskih umjesto dihidropiridinskih pripadnika klase, primjenom diuretika ili postupnim izostavljanjem antagonista kalcija iz terapije te zamjenom diureticima, beta-blokatorima, ACE-inhibitorima ili ARB-om (14).

Dihidropiridinski BKK kao što su nifedipin ili amlodipin mogu izazvati glavobolju, palpitacije, osjećaj vrućine, hipertrofiju desni, zatajivanje srca, alopeciju, opstipaciju i alergijske reakcije.

Hipertrofija desni uzrokovana s BKK dovodi do estetskih i funkcionalnih problema, a njezina je prevalencija nepoznata uz tri puta veću učestalost u muškaraca nego u žena. Ne postoji mogućnost liječenja, ali se BKK mogu zamijeniti beta-blokatorima, ACE-inhibitorima ili diureticima jer ove skupine lijekova ne izazivaju tu nuspojavu. Ako nema mogućnosti prestanka terapije s BKK, tada se mogu primjenjivati oni s manjim rizikom od ove nuspojave, a to su verapamil ili isradipin. Naravno, kirurška intervencija ostaje kao posljednja mogućnost (15).

Nedihidropiridinski BKK kao verapamil i diltiazem imaju slične nuspojave, s tim što je osjećaj vrućine manji, a opstipacija izraženija. Dodatno mogu izazvati smetnje provođenja u srcu s posljedičnom bradikardijom i srčanim blokom pogotovo ako se kombiniraju s beta-blokatorima, premda to nije kombinacija koja se preporučuje.

## Beta-blokatori

Beta-blokatori imaju široku lepezu nuspojave kao što su: bradikardija, bronhokonstrikcija, prikrivanje simptoma hipoglikemije, poremećaji spavanja, osjećaj slabosti, intolerancija napora, erektilna disfunkcija, intolerancija glukoze, pogoršanje periferne cirkulacije („hladne noge i ruke“), mamurnost, Raynaudov fenomen, zatajivanje srca, dislipidemija, dobitak na tjelesnoj težini te provociranje anginoznih napadaja naglim prestankom liječenja.

Četiri su glavna mehanizma povezana s nuspojavama beta-blokatora. To su: spazam glatkih mišića (bronhospazam, hladni ekstremiteti), prejak osnovni utjecaj na srce (bradikardija, srčani blok, izraženi negativni inotropni učinak), penetracija u središnji živčani sustav (nesanica, depresija) i neželjeni metabolički učinci. Mehanizam nastanka slabosti nije jasan. Premda kardioselektivni beta-blokatori imaju manje nuspojave od neselektivnih (koji se praktično više i ne rabe u liječenju hipertenzije), a navedeno posebice vrijedi za one s vazodilatatornim osobinama (nebivolol, karvedilol), ipak se pri primjeni viših doza ta razlika može izgubiti. Također nastanak ili pogoršanje zatajivanja srca nastaje kad se naglo započne beta-blokada u bolesnika koji ovise o aktivaciji simpatikusa za održanje udarnog volumena srca.

Postoji hipoteza o lipofilnosti beta-blokatora i izazivanju centralnih nuspojave. Tako atenolol koji je hidrofilan izaziva manje nuspojave od propranolola koji je izrazito lipofilan; ipak, on i dalje može izazivati depresiju. Tu hipotezu narušava metoprolol koji je lipofilniji od atenolola, a manje interferira s procesima u SŽS-u te čak može poboljšati neka fiziološka stanja.

Eretilna disfunkcija je nuspojava beta-blokatora ovisna o dobi. U jednoj studiji u kojoj je prosječna životna dob ispitanika bila 48 godina erektilnu disfunkciju imalo je 11% bolesnika koji su uzimali beta-blokatore u odnosu prema 3% onih koji su uzimali placebo, ali i 26% onih na terapiji diureticima. Beta-blokatori općenito smanjuju seksualni potencijal u odnosu prema ACE-inhibitorima i ARB-u (koji ga čak povećavaju). Ipak, ima mišljenja, a i studija koje potvrđuju kako je erektilna disfunkcija zbog uporabe beta-blokatora (i ostalih antihipertenziva) zapravo malena te je povezana s informiranosti bolesnika o nuspojavama lijekova i da jednako dobro reagira na primjenu sildenafilu i placebo (16).

Poznata je mogućnost da beta-blokatori mogu provocirati nastanak dijabetesa, kao jednog od najvažnijih čimbenika kardiovaskularnog rizika te su ih autori nekih smjernica (JNC VIII, NICE) izostavili iz prve linije liječenja nekomplikirane hipertenzije. Stoga je preporuka mnogih autora provesti oralni test opterećenja glukozom (OGTT) prije započinjanja kronične beta-blokade te ga ponavljati jedanput na godinu dok bolesnik uzima beta-blokator.

Vazodilatatorni beta-blokatori imaju bolji metabolički profil od ostalih, no još nije dokazano u velikim kliničkim ispitivanjima da to utječe na dugoročne ishode pri liječenju hipertenzije (17).

Također se sve više izvještava o mogućnosti provociranja, odnosno pogoršanja psorijaze primjenom beta-blokatora. Mehanizam kojim beta-blokatori utječu na psorijazu povezan je s blokadom aktivacije cAMP-a, što dovodi do niže unutarstanične koncentracije kalcija, a to uzrokuje ubranu proliferaciju keratinocita i polimorfnih nuklearnih leukocita koji mogu imati ulogu u induciranju psorijaze. Pogoršanje psorijaze uz primjenu beta-blokatora učinak je klase, tako da u tom slučaju umjesto beta-blokatora trebamo rabiti druge antihipertenzive, poglavito diuretike i BKK. Tretman psorijaze izazvane beta-blokatorima isti je kao drugih oblika (18).

Izgleda da najmanje nuspojava imaju visokoselektivni beta-blokatori, a pogotovo ako imaju i dodatni vazodilatatorni učinak. Beta-blokatore treba pažljivo rabiti u bolesnika s astmom u anamnezi te u dijabetičara sklonih hipoglikemijama. Zaključno, beta-blokatori imaju širok spektar nuspojave, što može ograničiti njihovu primjenu u liječenju hipertenzije, premda ih apsolutno ne isključuje iz terapije ove bolesti. Pri tome, što je veća njihova selektivnost, a posebno vazodilatatorni učinak, to im je bolja i podnošljivost.

## Alfa-blokatori

Najčešća je nuspojava ortostatska hipotenzija, a posebno u starijih te zbog retencije tekućine lakši nastanak zatajivanja srca. S druge strane, povoljno djeluju na lipidni profil i seksualnu funkciju. Manji se broj bolesnika žali na mamurnost, dijareju i tahikardiju.

## Centralni antihipertenzivi

Imaju dosta nuspojava, pretežno na središnjem živčanom sustavu (sedacija, suha usta, depresija), a metildopa još može izazvati i jake autoimunosne reakcije s posljedičnim hematološkim i hepatalnim učincima (19).

## Zaključak

Sigurna, učinkovita i jednostavna terapija hipertenzije bitna

je za dobro liječenje, a time i sprečavanje kardiovaskularnih komplikacija ove bolesti. Stoga je prijeko potrebno poznavati i nuspojave antihipertenziva koje su česte, a katkad i opasne. Poznavanjem nuspojava možemo prilagoditi terapiju svakom bolesniku te time pridonijeti većoj suradljivosti i ustrajnosti bolesnika na terapiji. Primjena fiksnih kombinacija antihipertenziva u niskim dozama najviše pridonosi dobroj podnošljivosti antihipertenzivne terapije te prevenciji nuspojava.

## LITERATURA

- Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i u svijetu. *Medicus* 2007;16:137–45.
- Hughes D, McGuire A. The direct costs to the NHS of discontinuing and switching prescriptions for hypertension. *J Hum Hypertens* 1998;12:533–7.
- Kronish J, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011;123:1611–21.
- Moise N, Schwartz J, Bring R, Dhimbo D, Kronish IM. Antihypertensive drug class and adherence: an electronic monitoring study. *Am J Hypertens* 2015;28:717–21.
- Qvarnström M, Kahan T, Kieler H i sur. Persistence to antihypertensive drug classes. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4908.
- Sica DA. Diuretics related side effects: development and treatment. *J Clin Hypertens* 2004;6:532–40.
- Egom EE, Chirico D, Clark AL. A review of thiazide-induced hyponatraemia. *Clin Med* 2011;11:448–51.
- Mandal AK, Hiebert LM. Is Diuretic-Induced Hyperglycemia Reversible and Inconsequential? *J Diabetes Res Clin Metab* 2012;1:1–4.
- Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:247–55.
- Trinder Y. Common and less common adverse effects of antihypertensives: a general practitioner's perspective. *S Afr Pract* 2012;54 (Suppl1):S31-S32.
- Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol* 2008;31:153–8.
- Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-induced Angioedema – a Dangerous New Epidemic. *Acta Derm Venereol* 2014;94:260–4.
- Sabbah ZA, Mansoor A, Kaul U. Angiotensin Receptor Blockers-Advantages of the New Sartans. *J Assoc Physicians India* 2013;61:464–70.
- Trayes KP, Studdiford JS, Pickle S, Tully AS. Edema: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2013;88:102–10.
- Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Hum Hypertens* 2014;28:10–4.
- Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E i sur. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side-effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003;24:1928–32.
- McGill JB. Optimal use of beta-blockers in high-risk hypertension: a guide to dosing equivalence. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:363–72.
- Lyford J. Hypertension and beta-blockers may raise risk of psoriasis. *The Pharmaceutical Journal* 2014; 293. doi: 10.1211/PJ.2014.20065732
- NICE clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. Dostupno na: [www.nice.org.uk/guidance/CG127](http://www.nice.org.uk/guidance/CG127). Datum pristupa: 11. 4. 2017.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Aleksandar Knežević, dr. med.  
Opća bolnica Zadar  
23000 Zadar,  
Bože Peričića 5  
e-mail: [aleksandar.knezevic@zd.t-com.hr](mailto:aleksandar.knezevic@zd.t-com.hr)

### PRIMLJENO/RECEIVED:

9. 4. 2017. / April 9, 2017

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

1. 5. 2017. / May 1, 2017

