

Leczenie nadciśnienia tętniczego – część 1

Treatment of hypertension – part 1

Ewa Kaźmierczak, Anna Jabłecka, Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Artykuł przedstawia ogólne zasady leczenia hipotensyjnego oraz trzy grupy leków hipotensyjnych - diuretyki, β -blokery i α -blokery. (*Farm Współ* 2009; 2: 143-150)

Słowa kluczowe: leki hipotensyjne, zasady leczenia hipotensyjnego

Summary

The part I of article presents management of hypertension and antihypertensive agents such as: diuretics, β -blockers and α -blockers. (*Farm Współ* 2009; 2: 143-150)

Keywords: antihypertensive agents, rules of hypertension therapy

Postęp w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest niezwykle dynamiczny, a każda z dekad przynosi bardzo istotne zmiany. I jeśli w latach czterdziestych XX-wieku możliwości terapii farmakologicznej były bardzo niewielkie, to już 10 lat później oferta rynku farmaceutycznego była znacząco większa.

Wprowadzenie nowych grup leków powiązane zostało ze ścisłym monitorowaniem ich farmakologicznego działania, a także śledzeniem występujących działań niepożądanych. Przyczynia się do tego konstruowanie rozmaitych programów badawczych, mających na celu zobiektywizowanie pełnego bezpieczeństwa farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.

Współcześnie odkrywane i badane leki hipotensyjne opierają swoje działanie na nowo poznanych mechanizmach odpowiedzialnych za rozwój nadciśnienia, część z nich jest natomiast nadal w fazie eksperymentalnej (np. związki hamujące aktywność obojętnej endopeptydazy, enzymu odpowiedzialnego za unieczynnianie przedsionkowego peptydu natriuretycznego) [1].

Współcześnie nabierają również coraz większego znaczenia preparaty złożone [2], w tym badane związki hamujące aktywność enzymu przekształcającego

angiotensynę I w angiotensynę II oraz leki blokujące działanie obojętnej endopeptydazy.

Inny kierunek badań związany jest z postępowaniem w coraz lepszym poznawaniu czynności hormonalnej śródbłonna i substancji przez niego wydzielanych - w tym naczynioskurczowej endoteliny czy rozszerzającego naczynia tlenu azotu (NO) [3].

Wszystkie te metody oraz działania mają na celu przede wszystkim zmniejszenie chorobowości i umieralności związanej z chorobą nadciśnieniową, poprzez uzyskanie trwałego efektu hipotensyjnego.

Ogólne zasady leczenia hipotensyjnego

Leczenie nadciśnienia tętniczego nie ogranicza się wyłącznie do farmakoterapii, ale jest ściśle związane ze zmianą lub co najmniej modyfikacją stylu życia.

Zarówno postępowanie nefarmakologiczne, jak i stosowana farmakoterapia jest przewlekłą i bezterminową.

Ważną kwestią jest wykluczenie wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego, albowiem usunięcie znanej przyczyny najczęściej prowadzi do uzyskania trwałego efektu hipotensyjnego.

Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESC/ESH) z 2007 [4] roku wyraźnie określają, że głównym celem terapeutycznym jest maksymalne zmniejszenie odległego całkowitego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu. Wiąże się to ze zwalczaniem odwracalnych czynników ryzyka (dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość brzuszna, nieuregulowany profil glikemii) oraz obniżeniem podwyższonego ciśnienia krwi.

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego, do których powinno ono zostać obniżone w wyniku leczenia hipotensyjnego zostały określone w wytycznych ESC/ESH i wynoszą:

1. <140/90 mm Hg i niższe, jeżeli są dobrze tolerowane u wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze,
2. <130/80 mmHg u chorych na nadciśnienie tętnicze i współistniejącą cukrzycę oraz u chorych z grup dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak: przebyty udar mózgu, zawał serca, niewydolność nerek lub białkomocz.

Optymalne cechy leku hipotensyjnego

Najważniejszą sprawą w wyborze właściwej terapii jest jej indywidualizacja - w zależności od potrzeb i możliwości stosowania leku przez chorego. Przyjmowany lek powinien być stosowany raz na dobę, efekt jego działania powinien obejmować całą dobę, co zapewnia równomierne obniżenie ciśnienia. Jednocześnie takie dawkowanie upraszcza leczenie i poprawia współpracę z pacjentem. Inną cechą optymalnego leku jest ograniczenie przez niego zmienności ciśnienia w ciągu doby, co wpływa na poprawę rokowania [5].

Współczesne leki hipotensyjne powinny być obójne metabolicznie, a jednocześnie wpływać hamująco na powikłania narządowe. Nie powinny upośledzać funkcji intelektualnej ani sprawności fizycznej, w tym seksualnej [6].

Leczenie niefarmakologiczne nadciśnienia tętniczego

Modyfikacja stylu życia, czyli zmiana niektórych nawyków życiowych ma ugruntowaną pozycję w leczeniu każdej postaci nadciśnienia tętniczego, od ciśnienia prawidłowego wysokiego aż po ciężkie nadciśnienie tętnicze. Wdrożenie niektórych metod leczenia nie-

farmakologicznego wpływa korzystnie zarówno na ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i prowadzi do obniżenia ciśnienia.

W skład leczenia niefarmakologicznego wchodzi zaprzestanie palenia tytoniu, zmniejszenie masy ciała, ograniczenie spożycia alkoholu, zwiększenie aktywności fizycznej, zmiany dietetyczne - ograniczenie spożycia soli, zwiększenie spożycia warzyw i owoców i zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych [7].

Chory z wysokim prawidłowym ciśnieniem krwi (130-139/85-89) - czy i jak leczyć farmakologicznie?

Najnowsze wytyczne ESH/ESC z 2007 roku utrzymały definicje nadciśnienia tętniczego zaproponowane w 2003 roku, uznając za ciśnienie prawidłowe wysokie: ciśnienie skurczowe 130-139 mm Hg, rozkurczowe zaś: 85-89 mm Hg, rezygnując z pojęcia stanu przednadciśnieniowego (prehypertension).

Można przypuszczać, że stan przednadciśnieniowy jest początkowym etapem historii naturalnej nadciśnienia tętniczego i zmian w układzie sercowo-naczyniowym, a także predysponuje do niekorzystnych zmian humoralnych i hemodynamicznych, które usposabiają do rozwoju miażdżycy.

Z danych pochodzących z badań NATPOL III PLUS [8] wynika, że u 30% dorosłych Polaków stwierdza się ciśnienie wysokie prawidłowe, podczas gdy tylko u 21% - prawidłowe.

U osób z ciśnieniem prawidłowym wysokim stwierdzono częstsze występowanie otyłości, zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz zespołu metabolicznego niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Wykazano ponadto, że przy ciśnieniu wysokim prawidłowym często w ciągu 4 lat rozwija się nadciśnienie tętnicze, szczególnie u osób w wieku podeszłym i starych [9]. W greckim badaniu ATTICA, do którego zakwalifikowano 1188 osób z ciśnieniem prawidłowym wysokim, stwierdzono dodatkowo wzrost czynników prozapalnych, co może prowadzić do rozwoju subklinicznie wyrażonej miażdżycy [10].

Ostatecznie autorzy zaleceń ESH/ESC z 2007 roku wyrazili opinię, że leczenie hipotensyjne połączone z intensywną modyfikacją stylu życia należy rozpocząć już u tych chorych z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym, u których występują co najmniej 3 czynniki ryzyka lub zespół metaboliczny względnie powikłania narządowe [11].

Grupy leków stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego

I. Leki moczopędne

Leki tej grupy - zgodnie z zaleceniami ESH/ECS 2007 należą do najważniejszych przy rozpoczynaniu terapii nadciśnienia tętniczego, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym [12].

Hipotensyjne działanie diuretyków wynika z ich wpływu na wydalanie wody i sodu w nerkach w różnych częściach nefronu. Zahamowanie wychwytu zwrotnego sodu prowadzi do jego wzmożonego wydalania z moczem, co pociąga za sobą zwiększone wydalanie wody. Zjawisku temu towarzyszy także zwiększone wydalanie potasu [13].

W początkowym okresie działania leków moczopędnych efekt hipotensyjny jest wynikiem zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i pojemności minutowej serca, z towarzyszącym temu zwiększeniem oporu obwodowego umiarkowanego stopnia. Po kilku tygodniach natomiast objętość krwi i pojemność minutowa serca normalizuje się i efekt hipotensyjny wynika przede wszystkim ze zmniejszenia oporu obwodowego.

Zgodnie z wytycznymi, leki moczopędne można i należy stosować w skojarzeniu z innymi grupami leków hipotensyjnych, zwłaszcza z inhibitorami enzymu konwertującego lub antagonistami receptora angiotensyny II, co może wpływać na występowanie objawów niepożądanych, do których należą m.in. zaburzenia elektrolitowe [14].

Oprócz hipokaliemii, hipomagnezemia, hiponatremii i hiperkalcemii leki moczopędne mogą wywoływać hiperurykemię, zaburzenia przemiany węglowodanowej i lipidowej oraz zaburzenia potencji.

Jednakże omawiana grupa leków wykazuje znaczne korzyści podczas przewlekłego stosowania, które wynikają ze znacznej skuteczności hipotensyjnej, zmniejszenia chorobowości i śmiertelności. Zazwyczaj występuje dobra tolerancja tych leków u chorych [15].

Wyróżnia się pięć podstawowych grup leków moczopędnych:

1. leki tiazydowe

Działanie tiazydów zlokalizowane jest głównie w cewce dalszej, gdzie hamują wchłanianie zwrotne jonów sodu i wody, a także nasilają wydalanie jonów potasowych. Ich działanie hipotensyjne i moczopędne jest stosunkowo łagodne, a pożądany efekt osiąga się już przy stosowaniu nawet małych dawek, dla hydrochlorotiazidu np. 12,5 mg/dobę.

Hydrochlorotiazyd jest najczęściej stosowanym lekiem tej grupy [16].

2. leki tiazydopodobne

Przedstawicielem tej grupy jest indapamid, który różni się od diuretyków tiazydowych budową chemiczną i właściwościami farmakologicznymi. Mechanizm jego działania dotyczy wazodilatacji prowadzącej do zmniejszenia oporu obwodowego i działania moczopędnego. Ze względu na wydłużony czas połowicznej eliminacji, lek podaje się jeden raz na dobę. Powszechnie stosowana jest postać o przedłużonym działaniu, co pozwala na redukcję stosowanej dawki z 2,5 do 1,5 mg. Dawka 1,5 mg rzadziej niż 2,5 mg oraz stosowane tiazydy wywołuje hipokaliemię i inne zaburzenia elektrolitowe. Lek można bezpiecznie stosować u chorych ze współistniejącą cukrzycą i zaburzeniami lipidowymi.

Skuteczność terapeutyczna indapamidu została potwierdzona licznymi badaniami klinicznymi - LIVE, HYVET, NESTOR, PIXCEL, PREMIER, ADVANCE [17-21]. W części z nich indapamid występuje w preparatach złożonych z innymi lekami hipotensyjnymi. Obecnie na rynku farmaceutycznym dostępne są następujące preparaty: Apo-Indap [2,5], Diuresin SR, Indapen [2,5], Indapen SR, Indapres [2,5], Indix SR, Ipres long [1,5], Rawel SR, Tertensif SR, Co-Prenessa (perindopryl+indapamid), Noliprel (perindopryl+indapamid), Tertensif Kombi (perindopryl+indapamid).

Innym lekiem omawianej grupy jest chlortalidon (hygroton), różniący się od preparatów tiazydowych znacznie wydłużonym czasem działania - wynoszącym ponad 48 godzin, co pozwala na stosowanie leku w dawce 12,5-25 mg jeden raz na dobę.

3. diuretyki pętlowe

Aktywność moczopędna diuretyków pętlowych jest większa niż tiazydów. Można stosować je doustnie oraz parenteralnie, co szczególnie przydatne jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego współistniejącego z upośledzoną funkcją nerek. Diuretyki pętlowe oddziałują na ramię wstępujące pętli Henlego [22].

Stosowane są:

- Furosemid (w dawce doustnej: 20-80 mg),
- Torasemid (preparat: Diuver 5 i 10 mg, Trifas 10 mg) – lek cechuje duża skuteczność hipotensyjna, dłuższy czas działania (12 h), neutralność metaboliczna, stosowana dawka w nadciśnieniu niepowikłanym wynosi: 2,5-10 mg,
- Kwas etakrynowy.

4. *diuretyki oszczędzające potas*

Triamteren – stosowany w dawce 50-100 mg/d działa po 2 h od podania,

Amilorid (Tialorid: 5 mg amiloridu + 50 hydrochlorotiazynu, Tialorid mite: 2,5 mg amiloridu + 5 mg hydrochlorotiazynu, Moduretic: 5 mg amiloridu + 50 mg hydrochlorotiazynu).

Działa po 2 h po podaniu, utrzymuje swoje działanie przez 12-24 h. Najczęstsza dawka: 5 mg.

5. *antagoniści receptora aldosteronu*

Leki tej grupy wykazują łagodne działanie moczopędne i hipotensyjne. Oddziałują na cewkę dalszą nefronu, powodują zmniejszenie wchłaniania zwrotnego sodu i zapobiegają utracie potasu. Antagoniści receptora aldosteronu stosowane są głównie we wtórnych postaciach nadciśnienia, przebiegających z utratą potasu, np. hiperaldosteronizmie pierwotnym. Opublikowane badania wskazują na częste przełamanie oporności w leczeniu nadciśnienia po włączeniu spironolaktonu [23].

Podkreśla się jednak możliwość wystąpienia hiperkaliemii u chorych na cukrzycę typu 2 i niewydolność serca, a także zaleca się ostrożność podczas terapii tą grupą leków w przypadku chorób nerek oraz przy jednoczasowym podawaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny bądź antagonistów receptora angiotensyny II.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii antagonistami receptora aldosteronu została potwierdzona wieloma badaniami klinicznymi: ASCOT, 4E-LVH, badania Weinbergera i innymi [24-26].

Należą tu spironolakton (Spironol 25 mg, 100 mg, Veropiron 25 mg, 50 mg, 100 mg), który osiąga pełne działanie po kilku-kilkunastu dniach; stosowana dawka: 25-50 mg/dobę.

Eplerenon (preparat: Inspra 0,25 mg, Inspra 50 mg) – w leczeniu nadciśnienia tętniczego stosowany jeden raz na dobę w dawkach 50-100 mg, w dysfunkcji lewej komory serca natomiast leczenie rozpoczyna się od dawki 25 mg/d i stopniowo zwiększyć do 50 mg/d w ciągu 4 tyg.

Eplerenon jest nowym, wysoce selektywnym antagonistą aldosteronu, pozbawionym działań niepożądanych typowych dla spironolaktonu, takich jak ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, bolesność i powiększenie gruczołów piersiowych, zaburzenia potencji. Różnica w działaniu obu leków wynika z ich powinowactwa do receptorów dla androgenów i progesteronu [27].

II. *Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne*

Leki tej grupy są najczęściej stosowanymi w terapii nadciśnienia tętniczego. W ostatnim okresie pojawiły się beta-adrenolityki nowej generacji, charakteryzujące się wydłużonym czasem działania hipotensyjnego i neutralnością metaboliczną, a także - w niektórych przypadkach – korzystnym wpływem na funkcję śródbłonna czy właściwościami antyoksydacyjnymi.

Mechanizm działania tej grupy leków jest złożony i wynika z ich oddziaływania na czynniki humoralne i hemodynamikę układu naczyniowego. Wiąże się on ze zmniejszeniem pojemności minutowej serca, hamowaniem wydzielania reniny, zwiększeniem wytwarzania przedsionkowego peptydu natriuretycznego, zwiększeniem wytwarzania prostacykliny, czy hamowaniem uwalniania noradrenaliny (w wyniku blokady presynaptycznych receptorów beta 2) [28].

Preparaty nowej generacji beta-blokerów wykazują działanie naczyniorozszerzające, nie wpływając w początkowym okresie na opór obwodowy, w dalszej jednak terapii zmniejszają go w sposób umiarkowany, w przeciwieństwie do starszej generacji, która powodowała wzrost oporu obwodowego [29].

Leki tej grupy są niejednorodne pod względem farmakologicznym. Różnice dotyczą selektywności względem receptora beta oraz rozpuszczalności w tłuszczach. Uważa się, że właściwości te nie mają znaczenia dla ich działania hipotensyjnego, jednak należy je uwzględnić przy wyborze dla każdego pacjenta w zależności od występowania chorób współistniejących [30].

Beta-adrenolityki dzielą się zasadniczo na selektywne i nieselektywne, przy czym jedne i drugie mogą posiadać wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną bądź nie. Ponadto wyróżnia się grupę beta-adrenolityków łączących zdolność blokady receptorów zarówno beta, jak i alfa.

Aktualnie obowiązuje następujący podział leków beta-adrenolitycznych:

1. *nieselektywne*

1a. *nieselektywne z WAS (wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna):*

Pindolol, oksprenolol, alprenolol;

1b. *nieselektywne bez WAS:*

Propranolol, nadolol, sotalol, tymolol;

2. *selektywne*

2a. *selektywne z WAS:*

Acebutolol (preparat: Sectral, 200-400 mg/d), celiprolol (preparat: Celipres; bezpośrednie działanie

naczyniorozszerzające, bez wpływu na metabolizm węglowodanów i lipidów, raz na dobę 200-400 mg);

2b. selektywne bez WAS:

Atenolol (25-100 mg/d), metoprolol, esmolol (stosowany iv w zaburzeniach rytmu, zwłaszcza okołoperacyjnych), bisoprolol (preparaty: bisocard, bisohexal, corectin, bisoratio, bisopromerck, concor, bisoprolol nie wykazuje wpływu na przemianę lipidową i węglowodanową, dawkowanie: 2,5-10 mg 1 raz na dobę), betaksolol (preparat: Lokren o długim czasie działania, stosowany 5-20 mg 1 raz na dobę, neutralny metabolicznie), nebiwolol.

3. beta-adrenolityki łączące zdolność blokady receptorów beta i alfa

Labetalol (dawkowanie: 200-800 mg 2 razy na dobę; hipotonia ortostatyczna, osłabienie, bóle głowy, nudności), bucinalol, karwedilol (leki te wykazują właściwości antyoksydacyjne, 12,5-50 w jednej lub w dwóch dawkach podzielonych).

Wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna leków beta-adrenolitycznych określa zdolność jednoczesnej stymulacji receptorów beta-adrenergicznego, oprócz ich hamowania. Przyjmuje się, że w grupie beta-adrenolityków z WAS niekorzystne działania metaboliczne są mniej nasilone i mniejsze zwolnienie częstości serca mniejsze. Natomiast termin „kardio-selektywność” oznacza bardziej wybiórcze działanie blokujące receptory beta wobec podtypu beta-1, zlokalizowanego w sercu. Beta-adrenolityki kardio-selektywne również wykazują mniejsze niekorzystne działania metaboliczne niż nieselektywne [31].

Najlepszy profil wykazywałby lek, którego czas działania byłby wydłużony, posiadałby działanie naczyniorozszerzające, neutralność metaboliczną, miałby działanie antyoksydacyjne i wywierał korzystny wpływ na działanie śródbłonna naczyniowego. Takie cechy posiadają leki nowej generacji - karwedilol, nebiwolol.

Ponadto - leki beta-adrenergiczne korzystnie oddziałują na powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego - zmniejszając przerost mięśnia sercowego czy mikroalbuminurię [32].

Zgodnie zatem z wytycznymi ESH/ESC 2007 leki beta-adrenolityczne stosuje się w leczeniu nadciśnienia tętniczego współistniejącego z dławicą piersiową, przebyłym zawałem serca, tachyarytmią, niewydolnością serca, jaskrą i ciążą. Labetalol i karwedilol (leki blokujące jednocześnie receptory alfa) znajdują poza tym zastosowanie w przedoperacyjnym przygotowaniu chorego z guzem chromochłonnym nadnerczy.

Uwalnianie katecholamin podczas zabiegu operacyjnego może wyzwać zaburzenia rytmu; skuteczne w tym przypadku pozostają beta-blokery, a zwłaszcza esmolol (Brevibloc), który działa krótko i szybko [33].

Podobnie jak inne leki, beta-andrenolityki wywołują działania niepożądane, wśród nich bradykardię, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, ujemne działanie inotropowe, a preparaty starsze także niekorzystne działania metaboliczne oraz niekorzystny wpływ na jakość życia (zmęczenie, senność, zaburzenia potencji, upośledzenie tolerancji wysiłku).

W związku z licznymi badaniami klinicznymi oraz metaanalizami pojawiły się kontrowersje co do wskazań do stosowania beta-blokerów. I tak, w opublikowanej w 2004 roku metaanalizie Lindholma zakwestionowano skuteczność leczenia chorych na nadciśnienie tętnicze atenololem, co potwierdziła kolejna metaanaliza z 2005 roku [34]. Nie przeprowadzono jednak badań oceniających wpływ nowszych beta-adrenolityków w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Należy podkreślić, że w zaleceniach ESH/ESC 2007 leki blokujące receptory beta-adrenolityczne, obok diuretyków, antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów - zalecane są jako leki pierwszego rzutu w monoterapii lub terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego. Istniejące zastrzeżenia dotyczą leków przede wszystkim starszych, takich jak np. atenolol.

Należy podkreślić, że nagłe odstawienie leków tej grupy może wiązać się z niekorzystną reakcją - wzrostem aktywności układu współczulnego, ciśnienia krwi, tachykardią czy możliwością ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego [35].

Przeciwwskazania do stosowania tych leków dotyczą głównie współistniejących stanów spastycznych oskrzeli, astmy oskrzelowej, zaburzeń przewodzenia w postaci bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia, w przypadku preparatów starszych - miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych, a także łuszczyca.

Leczenie skojarzone przy użyciu beta-blokerów

Łączne stosowanie beta-adrenolityków (zwłaszcza starszej generacji) z diuretykami tiazydowymi może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy. Podkreśla się konieczność unikania połączenia diuretyku tiazydowego z beta-adrenolitykiem

u pacjentów z zespołem metabolicznym, choć i tu zastrzeżenie dotyczy głównie preparatów starszych.

Zgodnie z opublikowanym w 2008 roku stanowiskiem ESC dotyczącym postępowania w zespole metabolicznym współistniejącym z nadciśnieniem tętniczym w leczeniu należy wykorzystywać leki z grupy antagonistów wapnia, a z grupy beta-adrenolityków - leki naczyniorozszerzające: karwedilol, nebiwolol.

III. Leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne

Leki należące do tej grupy blokują postsynaptyczne receptory alfa-adrenergiczne i w tym mechanizmie wywołują efekt hipotensyjny. Dzieli się na blokujące selektywnie receptory alfa 1 oraz nieselektywne blokery alfa 1 i alfa 2.

Do grupy pierwszej zalicza się prazosynę, doksazosynę, terazosynę i trimazosynę, do drugiej – fenoksybenzaminę i fentolaminę.

Wytyczne ESH/ESC 2007 podają, że leki alfa-adrenolityczne skutecznie obniżają ciśnienie krwi i wykazują korzystne działania metaboliczne. Można je stosować w leczeniu skojarzonym, zwłaszcza u mężczyzn z łagodnym przerostem prostaty. W aktualizacji stanowiska AHS z 2008 roku dotyczącej leczenia chorych ze współistniejącą cukrzycą, podkreśla się, że możliwe jest zastosowanie alfa-adrenolityków w leczeniu hipotensyjnym jako leków czwartego lub piątego rzutu. Istotną niekorzystną cechą jest wywoływanie przez nie hipotonii ortostatycznej, zwłaszcza u chorych z cukrzycą [36].

Nie należy zatem stosować alfa-adrenolityków u pacjentów, u których współistnieje neuropatia cukrzycowa ze znacznym obniżeniem ciśnienia krwi lub objawową hipotonią po pionizacji, a także leczonych blokerami receptora adrenergicznego alfa i beta.

Do innych działań niepożądanych należą: senność, uczucie zmęczenia, bóle głowy i obrzęk błony śluzowej nosa.

Ze względu na korzystny wpływ na niektóre wskaźniki gospodarki lipidowej, uzasadnione jest ich stosowanie u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z zaburzoną przemianą lipidową [37].

Podczas przewlekłego stosowania nie stwierdzono niekorzystnego działania na przemianę węglowo-

danową, a nawet wzrost tkankowej wrażliwości na insulinę. Leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne mogą być bezpiecznie stosowane u chorych ze współistniejącym stanem spastycznym oskrzeli czy astmą oskrzelową.

Nie upośledzają przepływu nerkowego ani filtracji kłębuszkowej, można zatem stosować je u chorych z upośledzoną wydolnością nerek, a także - ze względu na zmniejszenie objawów łagodnego przerostu prostaty - u mężczyzn ze współistniejącą hiperplazją narządu.

Doksazosyna (preparaty: Cardura, Zoxon, Apodoxan, Doxanorm, Kamiren, Prostatic) - cechuje się łagodnym początkiem działania, wydłużonym czasem i mniej nasilonymi objawami niepożądanymi, w porównaniu z prazosyną). Początkowa dawka dobową wynosi 1 mg i może być zwiększona do maksymalnej - 8 mg/dobę. Przewlekłe stosowanie doksazosyny zmniejsza masę lewej komory serca, a ponadto korzystnie wpływa na profil lipidowy i oporność na insulinę [38].

Wprowadzenie do stosowania u chorych doksazosyny o przedłużonym działaniu (GITS, XL) umożliwiło kontrolowane i powolne uwalnianie leku, stałe jego stężenie i długotrwałe działanie hipotensyjne. Można w tym wypadku rozpocząć terapię dawką wynoszącą 4 mg, bez konieczności jej zwiększania.

Stosowane są następujące preparaty:

Terazosyna (Kornam, Setegis, Tesin) - wykazuje długi okres półtrwania, co umożliwia stosowanie jej w jednorazowej dawce od 5 do 20 mg;

Fentoksybenzamina, Fentolamina - tylko w leczeniu nadciśnienia tętniczego w przebiegu guza chromochłonnego;

Urapidil (Ebrantil) - lek wykazujący dodatkowe działanie ośrodkowe. Stosowany dożylnie w celu doraźnego obniżenia ciśnienia krwi.

Adres do korespondencji:

Ewa Kaźmierczak

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

tel.: (+48 22) 627 39 86

E-mail: ewacog@vip.wp.pl

Piśmiennictwo

1. Januszewicz A, Januszewicz W, Szczepańska-Sadowska E, Sznajderman M (red.). Nadciśnienie tętnicze. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2007.
2. Januszewicz A, Pęczkowska M. Pola preparatów będących połączeniem małych dawek leków hipotensyjnych w aspekcie najnowszych zaleceń dotyczących terapii nadciśnienia tętniczego. *Folia Kardiol* 2000;7:1-6.
3. Dhakam Z, McEniery CM i wsp. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26:351-6.
4. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A i wsp. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of European Society of Hypertension (ESC) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
5. Kawecka-Jaszcz K, Klocek M, Tobiasz-Adamczyk B (red.). Jakość życia w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Metody pomiaru i znaczenie kliniczne. Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2006.
6. Chen K, Chiou CF, Plauschinat CA i wsp. Patient satisfaction with antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 2005;19:793-99.
7. Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak WB. Żywność a choroby sercowo-naczyniowe. *Forum Profilaktyki* 2008;11-3.
8. Badanie kliniczne NATPOL III.
9. Ishikawa-Takata K, Ohta T. Physical activity. W: Whelton PK, He J, Louis GT (red). Lifestyle modification for the prevention and treatment of hypertension. New York: Marcel Dekker;2003:191-212.
10. Badanie kliniczne ATTICA.
11. Wyrzykowski B, Zdrojewski T, Bandosz P. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. *Kardiologia Pol* 2005;62:30-35.
12. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A i wsp. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of European Society of Hypertension (ESC) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
13. Franse LV, Pahor M, Di Bari M i wsp. Hypokaliemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Hypertension* 2000;35:1025-30.
14. Mancia G, Seravalle G i wsp. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertens* 2003;16:1066-73.
15. Messerli FH, Grossman E i wsp. Do thiazide diuretics confer specific protection against stroke? *Arch Intern Med* 2003;163:2557-60.
16. Franse LV, Pahor M i wsp. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000;35:1025-30.
17. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
18. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D i wsp. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
19. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study *J Hypertens* 2004;22:1613-22.
20. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S i wsp. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003;41:1063-71.
21. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B i wsp. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
22. Bała T. Torasemid – długo działający diuretyk pętlowy. W: Adamska-Dynińska H (red). Leki współczesne, które warto znać. Łódź: Wydawnictwo TTM; 2000:7-17.
23. Weinberger MH, White WB i wsp. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am Heart J* 2005;150:426-33.
24. Weinberg AJ, Zappe DH i wsp. Long-term safety of high-dose angiotensin blocker therapy in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2006;24 Suppl 1: S95-99.
25. Schrader J, Luders S i wsp. The ACCESS study. *Stroke* 2003;34:1699-703.
26. Wienberger MH. The use of selective aldosterone antagonists. *Curr Hypertens Rep* 2004;6:342-5.
27. Januszewicz A, Prejbisz A. Eplerenon w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2007.
28. Januszewicz A, Prejbisz A. Rola nowych beta-adrenolityków w leczeniu chorych na nadciśnienie tętnicze. *Terapia* 2008;16:36-40.
29. Januszewicz W, Januszewicz A. Leki beta-adrenolityczne w terapii nadciśnienia tętniczego. W: Grodzicki T, Januszewicz A, Opolski G (red.). Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Gdańsk: Wydawnictwo Via Medica; 2004: 61-87.
30. Bakris GL, Fonseca V i wsp. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36.
31. Dandona P, Ghanim H, Brooks DP. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. *J Hypertens* 2007;25:731-41.

32. Grodzicki T, Januszewicz A, Opolski G. Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Gdańsk: Wydawnictwo Via Medica; 2004.
33. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze w praktyce lekarza rodzinnego. Zarys podstawowych zasad diagnostyki i leczenia. Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2003.
34. Linholm LH, Carlberg B i wsp. Beta blockers In primary hypertension: do age and type of beta-blocker matter? *J Hypertens* 2006;24:2143-45.
35. Bradley HA, Viysonge CS i wsp. How strong is the evidence of use of beta-blockers as first – line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006;24:2131-41.
36. Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S i wsp. Effect of doxazosin on the left ventricular structure and function in morning hypertensive patients: the Japan morning surge 1 study. *J Hypertens* 2008;26:1463-71.
37. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM i wsp. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.
38. Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S i wsp. Doxazosin and heart failure: to be or not to be. *J Hypertens* 2009;27:434-5.