

Leczenie nadciśnienia tętniczego – część 2

Treatment of hypertension – part 2

Ewa Kaźmierczak, Anna Jabłecka, Katarzyna Korzeniowska

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

Streszczenie

W części pierwszej artykułu poświęconego współczesnej terapii nadciśnienia tętniczego omówiono ogólne zasady leczenia hipotensyjnego, optymalne cechy leku hipotensyjnego, a także trzy pierwsze grupy leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego: leki moczopędne, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne oraz blokujące receptory alfa-adrenergiczne. W niniejszej części przedstawione zostaną kolejne grupy leków hipotensyjnych, możliwości i niebezpieczeństwa kojarzenia grup między sobą, a także aktualne trendy terapeutyczne. (*Farm Współ 2009; 2: 197-204*)

Słowa kluczowe: nadciśnienie, leki hipotensyjne

Summary

The first part of the article about current therapy of hypertension presented general rules of hypotensive treatment, optimal features of hypotensive drug and three groups of these drugs: diuretics, β -blockers and α -blockers. In this part, the next groups of hypotensive drugs, possibilities and dangers of combining therapy and actual therapeutics trends are presented. (*Farm Współ 2009; 2: 197-204*)

Keywords: hypertension, hypotensive drugs

IV. Inne leki hamujące układ współczulny

Leki tej grupy wykorzystują różne mechanizmy działania, jak również odmienne właściwości. Mimo niekwestionowanych zasług w leczeniu nadciśnienia tętniczego w latach 40. i 50. XX wieku, obecnie stosowane są rzadziej, ze względu na uciążliwe działania niepożądane.

Należą tu pochodne *Rauwolfia serpentina*, które jednak obecnie są rzadko stosowane. Inną grupę stanowi guanetydyna i jej pochodne. Guanetydynę stosuje się w wybranych przypadkach opornego nadciśnienia tętniczego, w leczeniu skojarzonym. Efekt hipotensyjny leku ujawnia się po ok. 7 dniach, należy również pamiętać o możliwości kumulacji w organizmie. Niekorzystne działania niepożądane to znaczna hipotonia ortostatyczna, mogąca prowadzić do upośledzenia krążenia mózgowego i wieńcowego. Stosowanie guanetydyny jest przeciwwskazane u chorych z guzem

chromochłonnym nadnerczy [1].

Kolejnym lekiem hamującym układ współczulny jest metyldopa, a jej działanie związane jest z przemianą do alfa-metylonoradrenaliny, zastępującej noradrenalinę w zakończeniach nerwowych (pełni rolę fałszywego neuroprzekaźnika). Efekt hipotensyjny jest wynikiem zmniejszenia oporu obwodowego, bez zmian w pojemności minutowej serca. Nie wpływa na przepływ nerkowy i można ją stosować u chorych ze współistniejącą niewydolnością nerek. Początkowa dawka dobową wynosi 500-750 mg na dobę i można ją zwiększyć do 1-2 g/d. Korzystne jest łącznie metyldopy z lekiem moczopędnym - ze względu na retencje wody i sodu [2]. (Metyldopa, prep. **DOPEGYT**).

Do grupy leków hamujących układ współczulny należy także klonidyna, która może być stosunkowo bezpiecznie stosowana u chorych ze współistniejącą niewydolnością nerek. Dawki leku wynoszą 0,15-1,2,

podawane dwukrotnie na dobę. Lek jednak wywołuje szereg działań niepożądanych, do których należą m.in. suchość w jamie ustnej, upośledzenie sprawności intelektualnej, a także zaburzenia erekcji. U pacjentów z chorobą węzła zatokowego może dojść do bradykardii; nagle odstawienie leku może spowodować gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego [3].

W latach 90. XX wieku przeprowadzono wiele badań nad pochodnymi imidazolowymi - rylmenidyną i moksonidyną – które to substancje wpływają na receptory imidazolowe, zlokalizowane w części przednio-bocznej rdzenia przedłużonego.

Efekt hipotensyjny tych leków wynika ze zmniejszenia oporu obwodowego, któremu nie towarzyszą zmiany częstości rytmu i pojemności minutowej, a ponadto leki te wykazują działanie wewnątrznerkowe, tj. hamują resorpcję sodu w cewkach zbiorczych [4].

Czas działania tej nowej grupy leków jest przedłużony, co chroni pacjenta przed niekorzystnym, porannym wzrostem ciśnienia tętniczego, a lek można podawać w dawce jednokrotnej [5]. Szczególnie korzystny wpływ wywierają u chorych podczas wykonywania pracy fizycznej. Objawy niepożądane, charakterystyczne dla całej grupy leków hamujących układ współczulny, w tym przypadku występują rzadziej niż przy stosowaniu pozostałych. Należy jednak zachować ostrożność w przypadku upośledzonej czynności nerek [6]. (Rylmenidyna; moksonidyna, prep.: **MOXOGAMMA 0,3 i 0,4 mg** oraz **PHYSIOTENS 0,2 i 0,4 mg**)

V. Leki rozszerzające tętniczki

W grupie tej wyróżnia się pochodne ftalazyny i – bardzo rzadko obecnie stosowany minoksydyl, a także - stosowane w leczeniu parenteralnym - diazoksyd i nitroprusydek sodu.

Działanie tej grupy leków związane jest ze zmniejszeniem napięcia ściany tętniczek naczyń, co prowadzi do ich rozszerzenia i w efekcie - do zmniejszenia oporu obwodowego. Wpływa to na zwiększenie przepływu nerkowego [6]. Jednakże ze względu na pobudzenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, a także odruchowego pobudzenia aktywności układu współczulnego przydatność leków tej grupy w monoterapii jest ograniczona. Preferuje się połączenie z lekiem beta-adrenolitycznym i/lub moczopędnym.

Lekiem rozszerzającym tętniczki najczęściej stosowanym jest dihydrałazyna (prep. **DIHYDRALAZINUM**), stosowana - ze względu na

stosunkowo krótki efekt hipotensyjny (4-6 h) – w 3-4 dawkach dobowych. Korzystnie jest łączyć lek z blokerami beta-adrenergicznymi oraz diuretykami.

U około 5-10% chorych, zwłaszcza przyjmujących wysokie dawki pochodnych ftalazyny mogą wystąpić objawy przypominające toczkę układową, ustępujące po odstawieniu leku.

VI. Antagoniści wapnia

Grupa leków zwana antagonistami wapnia dzieli się na trzy podstawowe podgrupy: pochodne dihydropirydyny, benzotiazepiny oraz pochodne fenylalkilaminy. Dwie ostatnie mają bardziej wyrażony wpływ na układ bodźcoprzewodzący i inotropizm serca. Główny mechanizm działania tej grupy leków polega na zmniejszeniu oporu obwodowego, do którego dochodzi na drodze rozszerzenia tętniczek. Zwiększając przepływ krwi przez nerki, wywołują dodatkowo niewielki efekt natriuretyczny [7].

Antagoniści wapnia są grupą leków skuteczną w monoterapii łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego, a także w politerapii postaci cięższych. Znaczna część leków tej grupy posiada działanie rozciągające się na całą dobę, co umożliwia stosowanie jednokrotne oraz zapobiega porannemu wzrostowi ciśnienia.

Istnieją zastrzeżenia co do bezpieczeństwa stosowania w przewlekłej terapii nadciśnienia tętniczego krótkodziałającej nifedypiny, ze względu na nadmierną aktywację układu współczulnego i związaną z tym niekorzystną tachykardią, wynikającą z gwałtownego spadku ciśnienia. Jednakże zastrzeżenia te nie dotyczą preparatów o przedłużonym działaniu, w tym także nifedypiny długodziałającej.

Wyniki licznych randomizowanych badań wskazują, że skuteczność antagonistów wapnia jest większa u pacjentów w starszym wieku, kojarzenie ich z diuretykiem wywołuje większy efekt hipotensyjny, a także - u rasy czarnej - efekt ten jest bardziej wyrażony niż podczas monoterapii inhibitorami angiotensyny, beta-blokerami i sartanami [8]. Ponadto wiadomo, że antagoniści wapnia wpływają na cofanie się powłok narządowych nadciśnienia, np. przerost mięśnia sercowego [9]. Podczas stosowania niektórych z nich zmniejsza się stosunek grubości warstwy środkowej ściany drobnych naczyń do ich światła, a przewlekłe ich stosowanie zwiększa podatność dużych naczyń [10].

W 2001 r. ogłoszono wyniki badania ELSA, w którym porównywano wpływ leczenia nadciśnienia

lacydypiną i atenololem na rozwój miażdżycy w obrębie tętnicy szyjnej; stwierdzono zwolnienie progresji zmian miażdżycowych w grupie chorych leczonych lacydypiną [11].

Interesujące są również wnioski wynikające z opublikowanego w 2005 badania ASCOT [12]. Autorzy podsumowują, że leczenie amlodypiną i ewentualnie dołączonym inhibitorem konwertazy w porównaniu z terapią atenololem + diuretykiem tiazydowym związane jest z mniejszą częstością powikłań sercowo-naczyniowych, a także mniejszą ilością występowania cukrzycy w tej grupie chorych.

Podobne wnioski wyciągnięto z badania ACCOMPLISH, w którym wykazano większe korzyści ze stosowania antagonisty wapnia (amlodypina) i inhibitora konwertazy (benazapryl) w porównaniu z chorymi leczonymi benazaprylem i hydrochlorotiazidem [13].

Działania niepożądane występujące podczas stosowania tej grupy leków to najczęściej bóle głowy, zaczerwienienie skóry, głównie twarzy, tachykardia, obrzęki wokół kostek, a przypadku werapamilu - zaparcia.

VI.1. pochodne dihydropirydyny – zalecane są w izolowanym nadciśnieniu skurczowym, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, a także przy współistniejącej dławicy piersiowej, przerście mięśnia sercowego, miażdżycy tętnic szyjnych i wieńcowych oraz w leczeniu nadciśnieniu u kobiet, w ciąży, a także u rasy czarnej. Przedstawiciele tej grupy to: amlodypina (prep.: **AGEN, ALDEN, AMLOPIN, AMLORATIO, CARDILOPIN, NORMODYPINE, NORVASC, TENOX, VILPIN i inne**), charakteryzująca się dużą selektywnością wobec naczyń obwodowych i korzystnym działaniem wobec naczyń wieńcowych, wpływa na regresję przerostu lewej komory serca. Podawana jest w jednokrotnej dawce dobowej wynoszącej 2,5-10 mg.

Felodypina (prep. **PLENDIL**) charakteryzuje się brakiem niekorzystnego działania na układ bodźco-przewodzący serca, nie wywołuje zatem odruchowej tachykardii. Działa długotrwale, a początek jej działania jest łagodny. Była lekiem stosowanym w badaniu HOT, w którym wykazano jej skuteczność hipotensyjną [14].

Isradypina (prep. **LOMIR**) wykazuje okres połowicznego półtrwania wynoszący 8 godzin i wymaga stosowania dwukrotnego w ciągu doby w dawce 2,5-10 mg.

Lacydypina (prep. **LACIPIL**) cechuje się łagodnym

początkiem działania, korzystnie wpływa na krążenie mózgowe, nerkowe i wieńcowe. Dawki w przewlekłej terapii wynoszą 2-6 mg/dobę. Lacydypina była oceniana w dużych badaniach wielośrodkowych: ELSA, SHELL [15].

Nifedypina (prep.: **ADALAT, CORDAFEN, CARDIPIN RETARD**) podawana w podjęzykowo działa bardzo szybko - po 6-8 godzinach i stosowana jest wyłącznie doraźnie przy zwyżkach ciśnienia. Natomiast do leczenia przewlekłego stosuje się preparaty o powolnym uwalnianiu - postać retard, SR (*slow release*), GITS (*gastrointestinal therapeutic system*), CC (*coat core*), umożliwiające kontrolowane i powolne uwalnianie leku przez całą dobę.

Nimodypina (prep. **NIMOTOP**) cechuje się szczególnym powinowactwem do naczyń mózgowych.

Nitrendypina (prep. **NITRENDYPINA**) ze względu na okres półtrwania wynoszący ok. 12 godzin podawana jest w 1 do 2 dawkach dobowych. W badaniu Syst-Eur wykazano, że lek wykazuje rzadsze występowanie demencji w porównaniu z grupą kontrolną [16].

Inne leki należące do pochodnych dihydropirydyny to nisoldypina, nikardypina

VI.2. pochodne benzotiazepiny – zalecane, gdy nadciśnienie tętnicze współistnieje z częstoskurczem nadkomorowym, dławicą piersiową, czy miażdżycą tętnic szyjnych.

Przedstawicielem tej grupy jest diltiazem (prep.: **DILTIAZEM, DILZEM, DILOCARD, OXYCARDIL**), który wykazuje mniejszy wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego i układ bodźco-przewodzący. Należy stosować go ostrożnie w przypadku zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i upośledzonej wydolności serca. Badania wykazują korzyści ze stosowania tego leku u chorych po zawale serca bez załamka Q i prawidłową funkcją lewej komory, a także w leczeniu niektórych zaburzeń rytmu serca [17].

VI.3. pochodne fenylalkiloaminy:

Werapamil, werapamil retard (prep.: **ISOPTIN, STAVERAN i inne**) - w przewlekłym leczeniu nadciśnienia tętniczego podawany jest w dawce 120-480 mg w dawkach podzielonych lub - jako postać retard raz na dobę 120 lub 240 mg.

VII. Inhibitory konwertazy angiotensyny

Leki tej grupy należą do najczęściej stosowanych

w terapii nadciśnienia tętniczego, ale nie tylko w tej chorobie. W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z roku 2007 (ESH/ESC 2007) podano zmodyfikowane wskazania do leczenia tą grupą leków [18]. Zgodnie z tym zaleceniami stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego wskazane jest, gdy nadciśnieniu tętniczemu towarzyszy niewydolność serca, przebyty zawał serca, dysfunkcja lewej komory, przerost mięśnia sercowego, nefropatia cukrzycowa i niecukrzycowa, białkomocz, mikroalbuminuria, zespół metaboliczny, miażdżycy tętnic szyjnych, czy migotanie przedsionków.

Mechanizm działania tych leków związany jest przede wszystkim z zahamowaniem aktywności enzymu, który przekształca angiotensynę I w II, a tym samym ograniczeniem wpływu angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy (zmniejszenie oporu obwodowego) [19]. Istnieją również inne mechanizmy, w jakich inhibitory konwertazy angiotensyny obniżają ciśnienie, a także wykazujące działanie pozahipotensyjne, wykraczające jednakże poza ramy tego artykułu.

Leki tej grupy różnią się między sobą budową chemiczną i farmakokinetyką. Najczęściej wyróżnia się związki działające w postaci niezmienionej (kaptopryl, lizinopryl), bądź w postaci proleku (benazapryl, chinapryl, cilazapryl, enalapryl, fozynopryl, peryndopryl, ramipryl, trandalopryl i inne). Inną ważną cechą jest zdolność penetracji tkankowej, a największe powinowactwo do konwertazy tkankowej mają chinapryl, peryndopryl, ramipryl [20].

Wykazano skuteczność inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA) zarówno w leczeniu nadciśnienia łagodnego, w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Skojarzenie IKA z innymi lekami omówione zostanie w rozdziale pt. Zasady leczenia farmakologicznego i politerapia.

IKA działają korzystnie w leczeniu chorych na nadciśnienie tętnicze poprzez wpływ na naczynia krwionośne, zwiększając ich podatność, modulując funkcję śródbłonna i działając prawdopodobnie przeciwmiażdżycowo. Ponadto zmniejszają mikroalbuminurię i wykazują neutralne działanie metaboliczne, nie wpływając na przemianę lipidową i węglowodanową [21]. IKA są grupą leków będącą wielokrotnie i w różnych aspektach przebadaną (m.in. HOPE, UKPDS, MARPLE, ALLHAT, ASCOT, ACCOMPLISH, PROGRESS, ONTARGET, HYVET i inne). Są one dobrze tolerowane, w przeciwieństwie

do niektórych innych leków hipotensyjnych nie upośledzają one sprawności intelektualnej, nie powodują senności i znużenia, a także nie ograniczają zdolności do wykonywania pracy fizycznej [22]. Objawy niepożądane wiążą się najczęściej z występowaniem suchego kaszlu, który występuje nawet u kilkunastu procent leczonych. Objaw ten częściej występuje u kobiet, osób starszych, a także u rasy żółtej i czarnej. Kaszel może wystąpić nawet po długim czasie leczenia i nie zależy od dawki przyjmowanego leku, a bardziej podatni są chorzy na POCH i same oskrzelową. Ten niekorzystny objaw ustępuje w ciągu kilku tygodni od odstawienia leku i nie ma znaczenia stosowanie leków przeciwkaszlowych. Poza tym IKA mogą powodować zaburzenia smaku, zmiany skórne, obrzęk naczynioruchowy, wzrost stężenia potasu we krwi czy leukopenię. Leków tej grupy nie należy stosować w ciąży - są w tym przypadku bezwzględnie przeciwwskazane, również u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji (teratogenne działanie na płód). Ponadto nie należy stosować IKA przy obustronnym zwężeniu tętnic nerkowych bądź zwężeniu jednej tętnicy nerkowej [23].

Najczęściej stosowanymi lekami tej grupy są:

- Benazepryl (prep.: **LOTENSIN, LISONID**) jest prolekiem, podawanym w dawce 10-40 mg jeden lub dwa razy na dobę.
- Chinapryl (prep.: **ACCUPRO i inne**) także prolek, podawany najczęściej w jednorazowej dawce dobowej nie większej niż 40 mg.
- Cilazapryl (prep.: **CILAN, INHIBACE**) - kolejny prolek, dawka dobową, najczęściej jednorazową, do 5 mg.
- Enalapryl (prep.: **BENALAPRYL, EDNYT, ENAPRIL, ENAP, ENARENAL, MAPRYL**) metabolizowany w wątrobie o aktywnego metabolitu, dawka dobową wynosi 2,5-40 mg raz lub dwa razy.
- Fozynopryl (prep. **MONOPRIL**) podawany raz na dobę w dawce 10-40 mg.
- Peryndopryl (prep: **PRENESSA, PRESTARUM, IRPAX**) podawany raz na dobę w dawce 4-8 mg.
- Ramipryl (prep.: **AXTIL, MITRIP, PIRAMIL, POLPRIL, RAMICOR, TRITACE, VIVACE**) stosowany jednokrotnie w ciągu doby w dawce do 20 mg.
- Trandalapryl (prep. **GOPTEN**) - jedna dawka dobową 1-4 mg.
- Kaptopryl (prep. **CAPTOPRIL**) nie jest prole-

kiem, zawiera grupę sulfhydrylową, podaje się go zazwyczaj 2 razy na dobę w dawce 25-100 mg, zwykle przed posiłkiem.

- Lizynopryl (prep.: **DIROTON, LISDENE, LISIHEXAL, LISINORATIO, LISIPROL, PRINIVIL, RANOPRIL**) również nie jest prolekiem, można go podawać niezależnie od spożycia pokarmu w jednorazowej dawce dobowej 10-40 mg.

VIII. Antagoniści receptora angiotensyny II

Antagoniści receptora angiotensyny II (ARB, sartany) są stosunkowo młodą grupą leków wprowadzoną do leczenia nadciśnienia tętniczego. Ich efekt hipotensyjny zależy od selektywnej blokady receptorów AT1, co prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego. Blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron jest pełniejsza niż w przypadku IKA, ze względu na m.in. hamowanie dodatkowych szlaków enzymatycznych, np. poprzez działanie chymazy [24]. Ponadto podawanie sartanów zwiększa stężenie naczyniorozszerzającej angiotensyny (1-7) w osoczu.

Badania autorów japońskich [25] wykazały, że IKA oraz jeden z ARB - kandesartan poprawiały insulinooporność u chorych na nadciśnienie tętnicze, a także zwiększały stężenie adiponektyny w osoczu, zwiększając tym samym insulino-wrażliwość, działając przeciwmiażdżycowo i przeciwzapalnie.

Poza działaniem hipotensyjnym, postuluje się szereg innych kierunków działania sartanów, np. korzystny wpływ na funkcję śródbłonna i strukturę tętniczek, hemostazę, hamowanie miażdżycy itd. [26].

Efekt hipotensyjny tej grupy leków jest długotrwały, a początek działania łagodny. Nie wywołują one niekorzystnej tachykardii oraz hipotonii ortostaticznej, a dawkowanie jeden raz w ciągu doby ułatwia systematyczność leczenia i – tym samym – zapewnia skuteczność.

Wytyczne ESH/ESC z 2007 podają zweryfikowaną w stosunku do tych z 2003 roku listę wskazań do stosowania ARB. Oprócz leczenia nadciśnienia tętniczego leki te wskazane są w niewydolności serca, po przebytym zawale serca, w przeroście lewej komory, migotaniu przedsionków, w nefropatii cukrzycowej typu 1 i 2, w białkomoczu/mikroalbuminurii, w zespole metabolicznym oraz w przypadku nietolerancji IKA objawiającej się suchym kaszlem.

Przeciwwskazania do stosowania ARB są podobne jak w IKA - obustronne zwężenie tętnicy nerkowej,

zwężenie tętnicy nerkowej jedynej nerki oraz ciąży.

Sartany skuteczne są zarówno w monoterapii łagodnego nadciśnienia tętniczego, jak i terapii złożonej w cięższych postaciach choroby.

Niniejsza grupa leków jest przedmiotem licznych badań klinicznych, zakończonych bądź trwających. Szczególnie interesujące jest zakończone niedawno badanie ONTARGET, które miało na celu porównanie skuteczności IKA (ramiprylu), ARB (telmisartan) oraz skojarzenia obu leków jednocześnie [27]. W badaniu uczestniczyło ponad 25 tys. chorych na nadciśnienie tętnicze, obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, bez klinicznie jawnej niewydolności serca, a główny punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, hospitalizację z powodu niewydolności serca oraz udar mózgu. Ostatecznie nie stwierdzono różnic w zakresie punktu końcowego pomiędzy chorymi leczonymi ramiprylem bądź telmisartanem.

Terapia skojarzona obu leków nie przyniosła więcej większej korzyści niż monoterapia, natomiast częściej występowały działania niepożądane.

ARB brały udział ponadto w takich badaniach, jak: HOPE, TRANSCEND, LIFE, VALUE, CHARM, MARVAL, IDNT, DETAIL, MOSES i innych.

Poniżej omówiono sartany stosowane najczęściej:

- Eprosartan (prep. **TEVETEN**) - lek dobrze tolerowany, częstość bólów głowy porównywalna jest z placebo; podawany jeden raz na dobę w dawkach 400-800 mg. Najważniejszym badaniem przeprowadzonym z użyciem eprosartanu było badanie MOSES.
- Irbesartan (prep.: **APROVEL, KARVEA, AVAPRO**) - podawany raz na dobę w dawkach 150-300 mg.
- Kandesartan (prep.: **ATACAND**) - jest inhibitorem receptorowym o cechach proleku. Dawka dobową wynosi 8-32 mg.
- Losartan (prep.: **COZAAR, HYZAAR, LAKEA, LORISTA, LOSACOR, LOSARTIC, LOZAP, RASOLTAN, XARTAN**) - przekształcany jest w aktywny metabolit, który wykazuje większe powinowactwo i selektywność wobec receptora AT1 niż substancja macierzysta. Działa urykorycznie, co wyróżnia go z grupy sartanów. Stosowany jest 1-2 razy dziennie w dawkach 25-100 mg.
- Olmesartan (prep.: **BENICAR, OLMETEC**) cechuje go długotrwały efekt hipotensyjny

i łagodny początek działania, podawany raz na dobę 20-40 mg.

- Telmisartan (prep.: **MICARDIS, PRITOR**) - duża skuteczność w monoterapii łagodnego nadciśnienia tętniczego oraz w terapii skojarzonej w cięższych postaciach choroby. Dawka wynosi 20-80 mg, podawana jeden raz na dobę.
- Walsartan (prep.: **DIOVAN, VALSACOR**) dawkowany w jednej dawce dobowej, wynoszącej 80-320 mg.

IX. Inhibitory reniny

Kolejnym miejscem, które można „zablokować” w obrębie układu renina –angiotensyna –aldosteron pozostaje renina. W ostatnich latach poświęca się wiele uwagi nowej grupie leków hipotensyjnych – wybiórczych inhibitorów reniny, spośród której znaczenie kliniczne posiada aliskiren (prep.: **TEKTURNA**) [28]. Przeprowadzono dotąd kilka badań klinicznych, inne są w toku, które potwierdziły skuteczność aliskirenu w leczeniu nadciśnienia tętniczego (ALLOFT, ALLAY, AVOID) [29,30].

Wytyczne ESH/ESC z 2007 roku podkreślają, że „aliskiren, nowy lek działający na poziomie układu reninowego, jest już dostępny w USA i wkrótce może być dostępny w krajach UE (już jest – przyp. autorów). Lek ten skutecznie obniża ciśnienie krwi u chorych na nadciśnienie, zarówno w monoterapii, jaki i w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym, a w badaniach przedklinicznych zmniejszył białkomocz. Sugeruje się, że renina może powodować efekty niezwiązane z klasyczną kaskadą renina-angiotensyna i być czynnikiem rokowniczym niezależnym od wytwarzania angiotensyny II” [31].

Istotne wydaje się również wprowadzenie preparatu złożonego, który stanowi połączenie aliskirenu z diuretykiem tiazydowym.

X. Nowe leki hipotensyjne

Nowe leki hipotensyjne, będące w trakcie badań przed- i klinicznych, opierają swoje działanie na nowo poznanych mechanizmach biorących udział w regulacji ciśnienia tętniczego [32]. Należą tu:

- antagoniści obojętnej endopeptydazy (następujące związki: omapatrylat, sampatrylat, fasidotrylat i inne),
- leki otwierające kanały potasowe - powodują hiperpolaryzację błony komórkowej i zamknięcie kanałów wapniowych, co prowadzi do rozsze-

rzenia naczyń krwionośnych i obniżenia ciśnienia krwi. Należą do tej grupy znane od wielu lat minoksydyl i diazoksyd oraz nowe substancje kromakalin i pinacydyl,

- antagoniści receptorów endoteliny – należą tu bosentan, darusentan i inne; bosentan znajduje również zastosowanie w leczeniu nadciśnienia płucnego,
- agoniści receptorów dopaminowych, związki zwiększające syntezę prostacykliny oraz syntezę tlenu azotu, antagoniści wazopresyny, antagoniści neuropeptydu Y.

Należy również wspomnieć o immunoterapeutycznej szczepionce przeciw angiotensynie II. Po podaniu szczepionki uzyskano stałe miano przeciwciał swoistych wobec angiotensyny II oraz blokadę układu renina-angiotensyna. Efekt hipotensyjny był porównywalny z działaniem małych dawek IKA. Dotąd jednak w badaniach uczestniczyła mała grupa osób i konieczne są dalsze badania, pozwalające ocenić bezpieczeństwo i skuteczność tego rodzaju leczenia.

Zasady leczenia farmakologicznego + politerapia

Decyzję o rozpoczęciu leczenia hipotensyjnego podejmuje się na podstawie dwóch zasadniczych kryteriów: wysokości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. U chorych dużego i bardzo dużego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych leczenie rozpoczyna się niezwłocznie po rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego. W każdym przypadku należy zalecić choremu modyfikację stylu życia.

Monoterapia dotyczy chorych na łagodne nadciśnienie tętnicze [32], a grupami leków stosowanymi w tym wypadku są leki moczopędne, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, antagoniści wapnia, IACE i sartany. Zaletami monoterapii jest prosty schemat leczenia, co sprzyja systematyczności i współpracy z lekarzem, a działania niepożądane są słabiej wyrażone. Leki można przyjmować zazwyczaj w jednej dawce dobowej.

Politerapia dotyczy licznej grupy pacjentów, u których zawodzi leczenie jednym lekiem, tym bardziej, że patofizjologia nadciśnienia tętniczego posiada wiele punktów uchwytu.

Wyniki programów klinicznych potwierdzają skuteczność stosowania co najmniej dwóch leków

hipotensyjnych [33], a zgodnie z zaleceniami ESH/ESC z 2007 roku, leczenie można rozpocząć od stosowania preparatu złożonego, którym jest połączenie małych dawek dwóch leków hipotensyjnych, których mechanizm działania jest odmienny.

Najkorzystniejsze są następujące połączenia leków:

1. diuretyń tiazydowy i ICE
2. diuretyń tiazydowy i ARB
3. antagonistę wapnia i ICE
4. antagonistę wapnia i ARB
5. antagonistę wapnia i diuretyń tiazydowy
6. antagonistę wapnia (poch. dihydropirydyny) i beta-adrenolityk

W przypadku zastosowania dwóch leków hipotensyjnych wykorzystuje się odmienne ich mechanizmy działania, a jednocześnie - efekt synergistyczny. Ponadto w większym stopniu wykorzystane jest działanie nefro- i kardioprotekcyjne, a częstotliwość objawów niepożądanych jest mniejsza.

Na rynku farmaceutycznym dostępne są preparaty zawierające dwa leki w jednej tabletkę, co ułatwia dawkowanie i poprawia skuteczność terapeutyczną (antagonista wapnia z inhibitorem konwertazy angiotensyny, inhibitor konwertazy angiotensyny z lekiem moczopędnym itd.).

Farmakoterapia nie zwalnia jednak z konieczności zmiany bądź modyfikacji stylu życia. Związane jest to z zachowaniem odpowiedniej, niskokalorycznej diety, zwiększoną aktywnością fizyczną, zaprzestaniem palenia tytoniu itd.

Adres do korespondencji:

Ewa Kaźmierczak

Zakład Farmakologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

Tel.: (+48 22) 627 39 86

E-mail: ewacog@vip.wp.pl

Piśmiennictwo

1. Louis WJ, Howes LG. Guanethidine and related compounds. In: *Textbook of Pharmacology*; 39. Pharmacology of Antihypertensive Therapeutics. Ganten D (ed.). Berlin: Springer Verlag; 1990. p. 287-300.
2. Januszewicz A, Florczak E. Inne leki hamujące aktywność układu współczulnego. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2004. p. 839-42.
3. Klocek M, Kawecka-Jaszcz K, Rymkiewicz A, Sobiczewski W. Wpływ rilmenidyny na jakość życia chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999;3:27-43.
4. Januszewicz A, Sieradzki J, Więcek A. Nadciśnienie tętnicze i diabetologia w pytaniach i odpowiedziach. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2009.
5. Adamska-Dyniewska H. Rilmenidyna – pierwszy przedstawiciel nowej grupy leków hipotensyjnych. *Leki współczesne, które warto znać*. Łódź: Wydanie TTM; 1998. p. 7-14.
6. Black RN, Hunter SJ, Atkinson AB. Usefulness of vasodilator minoxidil in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1102-03.
7. Januszewicz A, Kabat M. Amlodypina – współczesne miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego. *PTM* 2001; 12 Supl. 2:46-50.
8. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
9. Meredith PA. Dihydropyridinecalcium channel blockers: basic pharmacological similarities but fundamental therapeutic differences. *J Hypertens* 2004;22:1641-8.
10. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-54.
11. ELSA: *Circulation* 2002;106:2422-7.
12. *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym*. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008;5:317-43.
13. Sznajderman M. *Nadciśnienie tętnicze*. W: Sznajderman M, Rewerski W (red.). *Antagoniści wapnia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2000.
14. *Badanie HOT - Hypertension Optimal Treatment*
15. Głuszek L. *Lacydypina*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2000.
16. *Badanie Systolic Hypertension in Europe Trial (Syst-Eur)*
17. Januszewicz A, Prejbisz A. *Nadciśnienie tętnicze*. *Vademecum lekarza praktyka*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2008.

18. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 207 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arteria Hypertension: ESH-ECS Task Force on the Management of Arteria Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
19. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting inhibition in type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
20. McMurray J J. ACE inhibitors In cardiovascular disease – unbeatable? *N Engl J Med* 2008;358:1615-6.
21. Effect of ramipryl on cardiovascular andmicrovascular outcomes in peoplewith diabetes mellitus: result of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
22. Januszewicz A i wsp. Leki hipotensyjne o złożonym mechanizmie działania. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2003. p. 47-55.
23. Grodzicki T, Januszewicz A, Januszewicz W. (red.). Terapia nadciśnienia tętniczego. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2004.
24. Benndorf RA, Böger RH. Pleiotropic effects of telmisartan: still more to come? *J Hypertens* 2008;26:854-6.
25. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to IACE: the CHARM–alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
26. Januszewicz A i wsp. Telmisartan – selektywny inhibitor receptora AT-1 dla angiotensyny II. Leki współczesne, które warto znać (cz. VI). Łódź: Wydawnictwo TTM; 2003. p. 30-38.
27. Liakishv AA. Telmisartan, ramipril or both in patienta at high risk for vascular events. The ONTARGET investigation. *N Engl J Med* 2008;48:72.
28. Januszewicz W i wsp. Inhibitory reniny. *Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze* 2006;27:9-14.
29. Nussberger J i wsp. Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis progression. Comparison with irbesartan, atenolol and amlodypine. *Hypertens* 2008;51:1306-11.
30. Andersen K i wsp. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct rennin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2008;26:589-99.
31. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O’Keefe Jr JH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trias. *J Am Coll Kardiol* 2005;46:821-6.
32. Chobanian AV. Does it matter how is hypertension is controlled? *N Engl J Med* 2008;359:2485-8.
33. Kawecka-Jaszcz K, Jankowski P. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. W: Januszewicz A, Naaruszewicz M, Różyło W. (red.). Postępowanie z chorym o dużym ryzyku sercowo-naczyniowym. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2005. p. 33-45.