

Leki α -adrenolityczne i działające centralnie

Leki α -adrenolityczne

Wstęp (Historia odkrycia i stosowania w medycynie)

W 1948 roku Raymond P. Ahlquist sformułował teorię receptorową i, opierając się na kryteriach farmakologicznych, podzielił receptory adrenergiczne na dwa typy — α i β . W następnych latach wykazano, że receptory α nie tworzą jednorodnej grupy i istnieją dwa ich podtypy: α_1 i α_2 . Obecnie, dzięki metodom wykorzystującym biologię molekularną i klonowanie, wyróżniono po trzy podgrupy receptorów α_1 i α_2 . Wiadomo, że receptory α_1 zlokalizowane są postsynaptycznie, natomiast α_2 — w większości presynaptycznie. Głównym efektem pobudzenia receptorów α_1 -adrenolitycznych jest zwężenie naczyń i wzrost ciśnienia tętniczego. Natomiast stymulacja receptorów α_2 hamuje uwalnianie noradrenaliny w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego [1].

Pierwsze nieselektywne preparaty α -adrenolityczne pojawiły się w latach 50 XX wieku. Były to fenoksybenzamina i fentolamina. Leki te bardzo znacznie obniżały ciśnienie tętnicze, lecz było to działanie krótkotrwałe, w wyniku rozwoju zjawiska tolerancji. Powodem tej szybko rozwijającej się tolerancji było zablokowanie receptora α_2 z następowym wzrostem uwalniania noradrenaliny i wszystkimi tego konsekwencjami, czyli: tachykardią, retencją sodu i wody, wzrostem pojemności minutowej i zmniejszeniem aktywności reninowej osocza, co w efekcie prowadziło do zmniejszenia skuteczności hipotensyjnej. Dwa nieselektywne α -adrenolityki: fentolamina i fenoksyzbenzamina, są obecnie stosowane jedynie w leczeniu guza chromochłonnego.

Na początku lat 70. XX wieku zsyntetyzowano prazosynę, będącą prototypem selektywnych leków α_1 -adrenolitycznych. Początkowo sądzono, że działa ona hipotensyjnie bezpośrednio, rozszerzając tętniczki obwodowe. Później jednak okazało się, że podstawowym mechanizmem jej działania jest blokada receptorów α -adrenergicznych. W 1976 roku wprowadzono prazosynę do leczenia, a dopiero w następnym roku wykazano, że jest blokerem receptorów α_1 . Do 1987 roku prazosyna była jedynym dostępnym α_1 -adrenolitykiem. W kolejnych latach pojawiły się nowocześniejsze analogi prazosyny: terazosyna (1987 r.) i doksazosyna (1991 r.) [1]. Różnią się one od prazosyny budową chemiczną i farmakokinetyką. Wszystkie te leki łączą wspólne właściwości farmakodynamiczne i podobny efekt hipotensyjny. Terazosyna i doksazosyna są gorzej rozpuszczalne w tłuszczach i charakteryzuje je co najmniej dwa razy mniejsze powinowactwo do receptorów α_1 -adrenergicznych niż w przypadku prazosyny. Dzięki temu leki te wywołują, w porównaniu z prazosyną, wolniejszy i mniej nasilony spadek ciśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki, zwłaszcza przy pionizacji, co skutkuje mniejszą liczbą hipotonii ortostatycznych [2, 3].

W ostatnich latach wprowadzono także indoraminę, alfuzosynę i tamsulosynę. Preparaty te charakteryzują się większą selektywnością w stosunku do receptorów α w gruczole krokowym oraz mniejszą skutecznością hipotensyjną [4].

Budowa i własności farmakologiczne (farmakokinetyka, interakcje)

W tabeli I przedstawiono podział leków blokujących receptory α -adrenergiczne.

Prazosyna

Prazosyna, chlorowodorek 1-4(amino-6,7-dimektoksychinazolin-2-yl)-(4)-furoilo)-piperazyny, jest pochodną chinazolinu o wybiórczym działaniu na receptory postsynaptyczne α_1 . Lek wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego i osiąga największe stężenie we krwi po około 3 godzinach. Okres

Adres do korespondencji: dr hab. med. Krystyna Widecka
Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego
i Chorób Przemiany Materii PAM
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
tel. (0 91) 431-62-41, faks (0 91) 431-62-43
e-mail: widecka@o2.pl



Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428-5851

Tabela I. Podział leków blokujących receptory α -adrenergiczne

Nieselektywne (blokada receptorów $\alpha 1$ i $\alpha 2$)
Fenoksybenzamina
Fentolamina
Selektywne (blokada receptorów $\alpha 1$)
Prazosyna
Doksazosyna
Terazosyna
Trimazosyna
Indoramina
Alfuzosyna
Tamsulozyna
Selektywna blokada $\alpha 1$ + działanie ośrodkowe
Urapidyl

półtrwania biologicznego wynosi średnio 2–3 godziny. Dobowa dawka prazosyny mieści się w przedziale 2–12 mg, w wyjątkowych przypadkach — 20 mg. Ważne jest, aby pierwsza dawka nie przekraczała 0,5–1 mg i była podana przed spoczynkiem nocnym. Zmniejsza to ryzyko wystąpienia tak zwanego efektu pierwszej dawki leku. Prazosyna nie zmienia przepływu krwi przez nerki ani przesączania kłębuszkowego, w związku z czym może być stosowana u chorych z niewydolnością nerek [2, 3].

Terazosyna

Terazosyna jest pochodną chinazoliny, o podobnej budowie do prazosyny i zbliżonych do niej właściwościach farmakologicznych oraz skuteczności leczniczej. Zaletą leku jest dłuższy okres półtrwania, wynoszący około 12 godzin, co umożliwia podawanie go w jednorazowej dawce wynoszącej zwykle 5–20 mg. Powolne uwalnianie leku zmniejsza ryzyko wystąpienia efektu pierwszej dawki; ze względu na ostrożność zaleca się jednak rozpoczynanie leczenia od dawki 1 mg podanej przed spoczynkiem nocnym [4].

Doksazosyna

Doksazosyna wywodzi się chemicznie z prazosyny. Jest monometanosiarczanem 1-[4-amino-6,7-dimetoksy-2-chinazolinyl(-4-)-1,4-benzodioksano-2-karbonylo]-piperazyny. Lek jest rozpuszczalny w wodzie. *In vitro* w stosunku wagowym doksazosyna wykazuje około połowę siły działania prazosyny na receptory $\alpha 1$ -adrenergiczne. W badaniach eksperymentalnych doksazosyna wykazuje 400 razy większe powinowactwo do receptorów $\alpha 1$ niż $\alpha 2$ [5, 6].

Podstawowe wskaźniki farmakokinetyczne doksazosyny zamieszczono w tabeli II.

Tabela II. Podstawowe wskaźniki farmakokinetyczne doksazosyny

Wskaźniki farmakokinetyczne doksazosyny	
Dostępność biologiczna	62–69%
Czas stężenia maksymalnego	2–3,6 godziny
Okres półtrwania	22 godziny
Objętość dystrybucji	0,97–1,69 l/kg
Wiązanie z białkami osocza	98–99%
Klirens całkowity	88–140 ml/min

Wchłanianie doksazosyny w przewodzie pokarmowym jest dość dobre. Dostępność biologiczna wynosi 62–69%. Maksymalne stężenie leku obserwuje się po 2–3,6 godziny po podaniu doustnym, a więc wcześniej niż wynosi czas maksymalnego działania hipotensyjnego. Pomimo że stężenie maksymalne wzrasta proporcjonalnie do dawki (1–16 mg), to jednak podczas długotrwałego leczenia obserwuje się kumulację leku. Stężenie maksymalne oraz pole pod krzywą stężeń po dawce 2 mg doksazosyny jest wówczas większe niż po tej samej dawce podanej jednorazowo. Doksazosyna silnie wiąże się z białkami osocza w 98–99%. Objętość dystrybucji waha się w przedziale 0,97–1,69 l/kg mc. Lek jest w dużej części metabolizowany. Obserwuje się 0-demetylację części chinazolowej oraz hydroksylację cząsteczki benzodioksanu. Metabolity 6- i 7-0-demetylowe stanowią 16 i 7%, zaś 6- i 7-hydroksylowe — 5 i 7% dawki doustnej. Metabolity te nie są farmakologicznie czynne. Doksazosyna jest eliminowana głównie z kałem, w postaci metabolitów lub w małej ilości w postaci niezmienionej (5%), tylko 9% wydalą się z moczem. Całkowity klirens doksazosyny waha się, według różnych autorów, i wynosi 88–140 ml/min [6]. Okres półtrwania doksazosyny jest oceniany różnie, w zależności od długości okresu pobierania próbek, a mianowicie od 9 do 12,6 godziny, gdy próbki zbierano przez 36 godzin, zaś 22 godziny, gdy badania przedłużono do 96 godzin. Dowodzi to istnienia fazy powolnej eliminacji leku i sprzyja kumulacji. Okres półtrwania doksazosyny nie zmienia się w zależności od wieku i niewydolności nerek [8, 9].

W ostatnich latach opracowano preparat doksazosyny (forma XL) o kontrolowanym uwalnianiu (GITS, *gastrointestinal therapeutic system*). System GITS jest pompą osmotyczną, powoli uwalniającą aktywny lek, który osiąga maksymalne stężenie po 10–12 godzinach od podania doustnego. Spadek stężenia preparatu XL w osoczu jest wolniejszy w porównaniu ze standardową postacią doksazosyny, co zapewnia duże stężenie we krwi nawet po 24 godzi-

nach od przyjęcia leku. Dostępność biologiczna tego preparatu wynosi 60% i jest nieco zwiększana przez jednoczesne przyjmowanie pokarmu. Stan równowagi stężenia doksazosyny XL w osoczu zostaje osiągnięty w ciągu 7 dni leczenia. Nie stwierdzono różnic farmakokinetycznych między młodszymi i starszymi pacjentami ani też między mężczyznami i kobietami [7].

Leki $\alpha 1$ -adrenolityczne zwiększają działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych. Podczas jednoczesnego stosowania prazosyny i chlorpromazyny lub amitryptyliny mogą wystąpić objawy nadmiernego pobudzenia. Wykazano, że niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają działanie prazosyny. Natomiast werapamil zwiększa jej stężenie w surowicy. Należy pamiętać, że duże dawki prazosyny powodują fałszywie zawyżone wyniki oznaczania amin katecholowych i kwasu wanilino-migdałowego w moczu, dlatego przed wykonaniem badania lek należy odstawić na miesiąc [2–5].

Urapidyl

Urapidyl — 6- $\{[3-4-(2\text{-metoksyfenilo})-1\text{-piperazylo}]-\text{propylo}\}$ -amino $\}$ -1,3-dimetylouracylo-2,4(1H,3H)-pirydynodion — jest selektywnym $\alpha 1$ -adrenolitykiem, ale także wykazuje wpływ na ośrodkową regulację układu krążenia. Podany doustnie wchłania się szybko z 70–80-procentową biodostępnością. Jest metabolizowany przez wątrobę w procesie hydroksylacji, a wydalany głównie z moczem w postaci metabolitów oraz w 10–20% w postaci niezmienionej. W 80% wiąże się z białkami osocza. Okres półtrwania wynosi około 5 godzin po

podaniu doustnym i 3 godziny po podaniu dożylnym. Jego działanie zwiększają inne leki hipotensyjne i etanol [2, 3].

Mechanizm działania

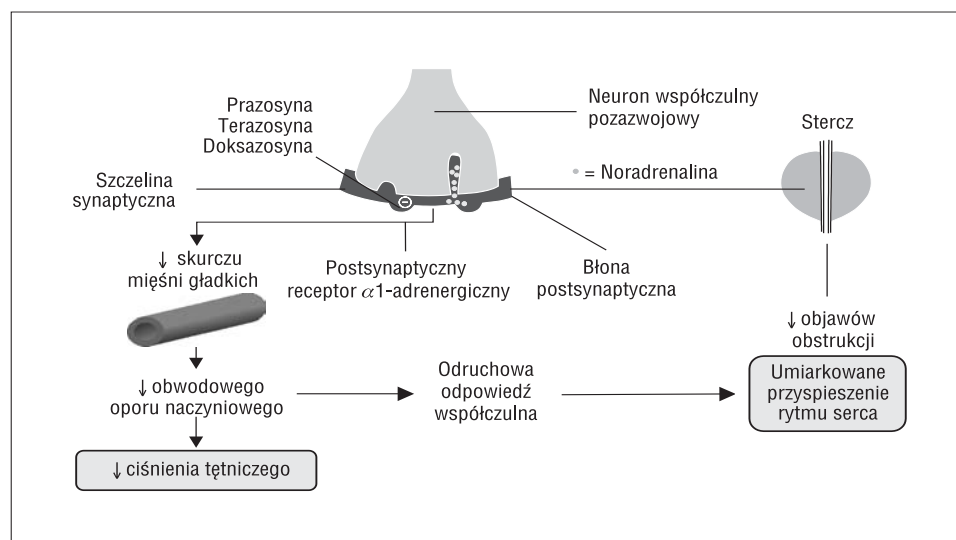
Rozmieszczenie receptów adrenergicznych w narządach oraz wpływ ich pobudzenia zamieszczono w tabeli III.

Schemat mechanizmu działania leków $\alpha 1$ -adrenolitycznych przedstawiono na rycinie 1.

Receptory $\alpha 1$ -adrenergiczne są obecne w mięśniówce gładkiej naczyń, w wątrobie i w dolnej części układu moczowego, to jest w mięśniówce gładkiej szyi pęcherza moczowego, proksymalnej części cewki moczowej, w torebce gruczołu krokowego i tkance śródmiąższowej stercza. Blokowanie postsynaptycznych receptorów $\alpha 1$ powoduje rozkurcz zarówno oporowych naczyń tętniczych, jak i żył pojemnościowych. Działanie to jest proporcjonalne do liczby receptorów $\alpha 1$ w danym obszarze naczyńniowym, zatem w narządach silnie unerwionych przez receptory $\alpha 1$, takich jak nerki i skóra, jest większe, zaś w trzewiach, płucach i mózgu — mniejsze. Hemodynamicznym następstwem tej blokady jest obniżenie całkowitego oporu obwodowego i ciśnienia tętniczego. Natomiast pojemność minutowa, pomimo zmniejszenia obciążenia wstępnego (na skutek rozszerzenia naczyń żylnych), nie ulega większym zmianom [9]. W przeciwieństwie do leków bezpośrednio rozszerzających naczynia, takich jak hydralazyna, $\alpha 1$ -adrenolityki nie przyspieszają wyraźnie czynności serca. Wykazano, że częstość rytmu serca po zastosowaniu doksazosyny i prazosyny może się

Tabela III. Rozmieszczenie receptorów adrenergicznych w narządach oraz wpływ ich pobudzenia

Rozmieszczenie receptorów					Wpływ pobudzenia
Mięsień sercowy	$\beta 1$	$\beta 2$	–	–	Kurczliwość $\uparrow$
Erytrocyty	$\beta 1$	$\beta 2$	–	–	Pompa Na-K $\uparrow$
Mięśnie gładkie naczyń	$\beta 1$	$\beta 2$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	Rozszerzenie (β); skurcz (α)
Nerki	$\beta 1$	–	–	–	Uwalnianie reniny
Ośrodkowy układ nerwowy	$\beta 1$	$\beta 2$	–	$\alpha 2$	Wzrost ciśnienia (β ?); obniżenie ciśnienia ($\alpha 2$)
Tkanka tłuszczowa	$\beta 1$	$\beta 2$	–	$\alpha 2$	Lipoliza $\uparrow$ (β); lipoliza $\downarrow$ ($\alpha 2$)
Oko, limfocyty	–	$\beta 2$	–	–	Wzrost ciśnienia śródgałkowego, odporność (?)
Mięśnie oskrzeli	–	$\beta 2$	–	–	Rozszerzenie oskrzeli
Mięśnie szkieletowe	–	$\beta 2$	–	–	Tremor; pompa Na-K $\uparrow$
Drogi moczowo-płciowe	–	$\beta 2$	$\alpha 1$	–	Rozkurcz mięśni ($\beta 2$); skurcz ($\alpha 1$)
Wątroba	–	$\beta 2$	$\alpha 1$	–	Glikogenoliza, glikoneogeneza
Trzustka	–	$\beta 2$	–	$\alpha 2$	Wyrzut insuliny ($\beta 2$); hamowanie wyrzutu ($\alpha 2$)
Płytki krwi	–	–	–	$\alpha 2$	Agregacja



Rycina 1. Schemat mechanizmu działania leków α_1 -adrenolitycznych

zwiększać o 5–6,5%. Przyczyny tej istotnej różnicy nie są dokładnie znane. Pod uwagę bierze się hamowanie dodatkowego uwalniania noradrenaliny przez niezablokowane receptory α_2 -adrenergiczne (w wyniku ujemnego sprzężenia zwrotnego) lub modulację czynności baroreceptorów. Być może odruchowej aktywacji układu adrenergicznego, objawiającej się tachykardią, zapobiega spadek powrotu żylnego. Względnie niewielka tachykardia zależy od nieznacznej wpływu doksazosyny i prazosyny na presynaptyczne receptory α_2 [10, 11].

Wykazano, że doksazosyna powoduje istotne obniżenie wskaźnika całkowitego oporu naczyniowego. Po jednorazowym podaniu leku wskaźnik ten w pozycji leżącej średnio o 5%, w pozycji siedzącej — o 9%, zaś podczas wysiłku na rowerze — o 14%. Odpowiednie wartości po rocznym leczeniu doksazosyną wynosiły 19%, 20%, 18% [11].

Przepływ nerkowy zwiększa się po pod wpływie doksazosyny podanej do tętnicy nerkowej, w dawce $1 \mu\text{g/kg} \times \text{min}^{-1}$ o blisko 11%, natomiast po dawce małej ($0,1\text{--}0,3 \mu\text{g/kg} \times \text{min}^{-1}$) nie ulega zmianie. W wyniku zastosowania dużych dawek ($3\text{--}10 \mu\text{g/kg} \times \text{min}^{-1}$) wzrasta przepływ nerkowy oraz obniża się ciśnienie tętnicze. U chorych leczonych doksazosyną nie obserwowano zmian klirensu kreatyniny endogennej [11]. Brak receptorów α_1 w mięśniu przedsionków i komór serca powoduje, że wpływ doksazosyny na kurczliwość i chronotropizm serca jest znikomy. Obserwuje się jedynie działania pośrednie, wynikające ze zmniejszenia obciążenia przed i poza sercem [12]. Doksazosyna nie wpływa na prawidłowe odruchy z baroreceptorów ani też na układ renina–angiotensyna–aldosteron [13]. Można natomiast się spodziewać zmniejszonego uwalniania

przedsionkowego peptydu natriuretycznego na skutek zmniejszenia napływu żylnego i zmniejszonego rozciągnięcia prawego przedsionka [12].

Istotne znaczenie kliniczne ma wpływ leków α_1 -adrenolitycznych na przemianę lipidów. Jednak nie wyjaśniono w pełni mechanizmu hipolipemicznego ich działania. W hodowli tkankowej wykazano, że doksazosyna, proporcjonalnie do dawki, pobudza aktywność receptorów LDL komórki wątrobowej. Stwierdzono ponadto, że hamuje ona syntezę cholesterolu i jego estrów wewnątrz hepatocyta, co na drodze sprzężenia zwrotnego dodatkowo wzmacnia aktywność receptora LDL i nasila wychwytywanie cholesterolu z krwi [14]. Poza tym doksazosyna hamuje bezpośrednio wytwarzanie cholesterolu w fibroblastach, w których nie ma receptorów LDL, co może przemawiać za tym, że wzrost aktywności receptorów LDL w wątrobie ma częściowo charakter wtórny do zmniejszonej syntezy cholesterolu [6]. W badaniach eksperymentalnych wykazano pobudzający wpływ α_1 -adrenolityków na lipazę lipoproteinową w tkance tłuszczowej oraz w wątrobie i w surowicy. Wysoka aktywność lipazy lipoproteinowej odgrywa ważną rolę w zapobieganiu miażdżycy, gdyż powoduje sprawne wychwytywanie przez wątrobę cholesterolu frakcji HDL. Częsteczki HDL przenoszą cholesterol z tkanek do wątroby. W procesie tym uczestniczy hydrolaza estrów cholesterolu oraz acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa (L-CAT). Blokada α_1 -adrenergiczna pobudza L-CAT [15]. W piśmiennictwie dowiedziono, że doksazosyna istotnie obniża stężenia triglicerydów, cholesterolu, glicerolu i mleczanów oraz zwiększa stężenia β -hydroksymaślanów i glukozy. Ponadto hamuje wpływ insuliny na wzrost stężenia trigli-

cerydów, lecz nie zmienia hipoglikemicznego działania insuliny. Autorzy tych doniesień sugerują, że hipolipemiczne następstwa blokady receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych mogą obejmować mechanizm insulinowy [16].

Sądzi się, że doksazosyna obniża stężenie cholesterolu we krwi, gdyż fosforyluje reduktazę HMG-CoA, co powoduje unieczynnienie enzymu. Podobnie działa glukagon. Insulina przeciwnie — defosforyluje reduktazę HMG-CoA. Fakt, że doksazosyna przeciwstawia się działaniu insuliny i wzmacnia działanie glukagonu, przemawia za tym, że powoduje ona fosforylację reduktazy HMG-CoA i na tej drodze zmniejsza syntezę cholesterolu i triglicerydów. Doksazosyna może nasilać usuwanie triglicerydów z krwi także poprzez pobudzanie lipazy lipoproteinowej i L-CAT. Ponadto wpływa na odwrócony transport cholesterolu przez makrofagi i hamuje syntezę kolagenu w mięśniach gładkich naczyń. Oba te działania mają znaczenie przeciwmiażdżycowe [6]. Wykazano, że długotrwałe stosowanie doksazosyny powoduje obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy o 13%, cholesterolu frakcji LDL i VLDL — o 14%, apolipoproteiny B — o 15% i nie wpływa na stężenia cholesterolu frakcji HDL i apolipoproteiny A-1 [5, 6, 11].

Reasumując, główne mechanizmy wpływu na gospodarkę lipidową i działania przeciwmiażdżycowe doksazosyny polegają na: pobudzeniu receptora LDL oraz wzmaganiu aktywności lipazy lipoproteinowej i acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej, hamowaniu syntezy cholesterolu i jego estrów w komórkach wątrobowych, a ponadto na ingerowaniu w funkcjonowanie makrofagów i hamowaniu tworzenia kolagenu i komórek piankowych [6, 12].

Wykazano, że długotrwałe stosowanie $\alpha 1$ -adrenolityków wpływa korzystnie na przemianę węglowodanową poprzez zmniejszenie insulinooporności. W piśmiennictwie dowodzi się, że katecholaminy są głównymi mediatorami nadmiernego skurczu naczyń mikrokrążenia w mięśniach szkieletowych, który sprzyja upośledzeniu wychwytu glukozy przez tkanki pod wpływem insuliny. Wzrost stężenia insuliny w osoczu, związany z tą opornością tkanek na insulinę, może wtórnie prowadzić do zaburzeń lipidowych, a także, poprzez troficzne działanie insuliny, nasilać zmiany w układzie sercowo-naczyniowym i nerkach [2].

Leki $\alpha 1$ -adrenolityczne powodują szybki wzrost maksymalnej prędkości przepływu moczu i zmniejszają objawy u około 60% pacjentów z jawnym klinicznie przerostem prostaty. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu receptorów $\alpha 1$ w mięśniach gładkich gruczołu krokowego, które są obecne zwłaszcza w obszarze szyi pęcherza moczowego. Szacuje się,

że około 40% całkowitego ciśnienia w moczowodzie zależy od napięcia układu adrenergicznego, a około 55% — od statycznego ciśnienia przerośniętej prostaty. Zmniejszenie napięcia mięśniowego przez zahamowanie napięcia układu współczulnego powoduje zwiększenie przepływu moczu i zmniejszenie klinicznych objawów przerostu prostaty [5].

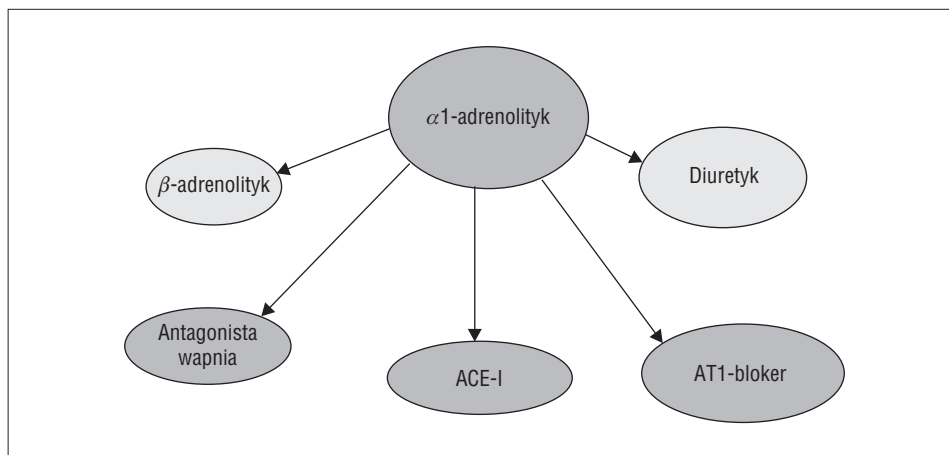
Urapidyl

Urapidyl jest lekiem hipotensyjnym o złożonym mechanizmie działania: selektywnie blokuje receptory $\alpha 1$ -adrenergiczne, wykazuje działanie ośrodkowe, pobudzając receptory serotoninowe, oraz wpływa bezpośrednio na naczynia krwionośne, rozszerzając je. Lek ten nie powoduje odruchowej tachykardii, nie zwiększa zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen i nie wywołuje zaburzeń lipidowych. Dobowa dawka wynosi 30–90 mg i jest podawana w 2 dawkach podzielonych. Do najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych należą bóle i zwroty głowy, suchość w jamie ustnej oraz uczucie zmęczenia. Postać pozajelitową stosuje się w celu doraźnego obniżania nadciśnienia tętniczego. Preparat ten podaje się wówczas w iniekcji dożylniej (w dawce 10–15 mg) lub we wlewie kroplowym (w ilości 200–250 mg w 500 ml 5-procentowej glukozy). Działanie hipotensyjne ujawnia się po 3–5 minutach i utrzymuje się przez 3–6 godzin po wstrzyknięciu dożylnym lub podczas trwania wlewu [2, 3].

Efekty działania w nadciśnieniu tętniczym ze szczególnym omówieniem dużych randomizowanych prób klinicznych

Autorzy przeglądu dotyczącego obwodowych receptorów adrenergicznych w nadciśnieniu tętniczym stwierdzili, że wiele danych wskazuje na to, że zmieniona postsynaptyczna wrażliwość na stymulację adrenergiczną przyczynia się do ogólnego wzrostu aktywności współczulno-adrenergicznej w nadciśnieniu. Ponieważ leki $\alpha 1$ -adrenergiczne hamują reakcję receptorów adrenergicznych na katecholaminy, mogą one obniżać ciśnienie tętnicze przez modulację podstawowego mechanizmu uczestniczącego w patogenezie nadciśnienia. Z tego powodu leki tej klasy działają szczególnie korzystnie u pacjentów, u których zwiększony opór naczyniowy wynika ze wzmożonego napięcia mięśni gładkich, zanim jeszcze wystąpią wyraźne zmiany strukturalne w tętniczkach [17].

Skuteczność leków $\alpha 1$ -adrenolitycznych w monoterapii łagodnego lub umiarkowanego nadciśnienia pierwotnego udokumentowano w randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo [9, 12, 18].



Rycina 2. Schemat kojarzenia α 1-adrenolityków z innymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny

W ostatnich latach toczy się dyskusja na temat roli leków blokujących receptory α 1 w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Autorzy 7 Raportu JNC, zaleceń Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2003 roku nie zaliczyli tej grupy preparatów do leków pierwszego rzutu [19–21]. Można natomiast rozważyć ich zastosowanie w terapii skojarzonej. Możliwości korzystnego kojarzenia leków α 1-adrenolitycznych z innymi lekami hipotensyjnymi przedstawiono na rycinie 2.

Wyżej wymieniona grupa ekspertów zaleca stosowanie leków z omawianej grupy u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i hiperlipidemią.

Skuteczność hipotensyjną prazosyny w leczeniu łagodnego lub umiarkowanego nadciśnienia tętniczego, od czasu wprowadzenia tego leku do praktyki klinicznej w 1976 roku, wykazano w wielu próbach klinicznych. W licznych badaniach porównawczych udowodniono, że efekt hipotensyjny prazosyny podawanej w różnych dawkach jest praktycznie taki sam jak w przypadku różnych innych leków hipotensyjnych [22]. Stosowanie tego preparatu wiąże się z dwoma wzajemnie powiązаныmi problemami: skłonnością do zatrzymania płynów oraz kwestią utrzymywania się efektu hipotensyjnego. W badaniach, obejmujących małe grupy pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem, w trakcie podawania prazosyny przez 8–24 tygodnie obserwowano stosunkowo niewielki wzrost objętości osocza i płynów pozakomórkowych. Pomimo tych zmian lek ogólnie zachował dobrą skuteczność hipotensyjną, chociaż u chorych z większą retencją płynu obserwowano mniejszy spadek ciśnienia tętniczego. Dołącze-

nie leku moczopędnego wyraźnie zwiększało skuteczność hipotensyjną prazosyny [23]. W retrospektywnych, niekontrolowanych badaniach stwierdzono utrzymywanie się efektu hipotensyjnego przez 1–7 lat. W tych analizach u większości pacjentów otrzymujących prazosynę w monoterapii lub w kombinacji z innymi lekami nie stwierdzono istotnego obniżenia skuteczności terapii przy stałych dawkach preparatów, co wskazuje, że nie rozwija się tachyfilaksja w stosunku do blokady receptorów α -adrenergicznych [24].

Stwierdzono, że terazosyna i doksazosyna (długodziałające leki α -adrenolityczne) obniżają zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe w przybliżeniu o 10 mm Hg w różnych grupach pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. W wielośrodkowej próbie klinicznej doksazosyna była równie skuteczna u pacjentów w wieku powyżej 65 lat jak i młodszych, a także równie skuteczna u pacjentów rasy czarnej i innej niż czarna [6]. Obserwowano dwie dodatkowe cechy doksazosyny: po pierwsze — przy podaniu raz na dobę lek zachowuje pełną skuteczność w ciągu całej doby [25], po drugie — skutecznie blokuje wzrost ciśnienia tętniczego pod wpływem stresu umysłowego lub fizycznego [26].

Działanie hipotensyjne doksazosyny oceniano podczas monoterapii w porównaniu z innymi lekami α 1-adrenolitycznymi (prazosyna, terazosyna), a także z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze. Porównanie z prazosyną i terazosyną wypadło na korzyść doksazosyny, której działanie było bardziej wyrównane w ciągu doby. Początek działania prazosyny i terazosyny jest szybki, co może sprzyjać ostrej hipotonii, zwłaszcza po przyjęciu pierwszej dawki. Obniżenie ciśnienia tętniczego po doksazosynie postępuje powoli, osiągając maksimum

po 4–8 godzinach. Długi okres działania leku pozwala na stosowanie go raz dziennie, w przeciwieństwie do prazosyny [6, 13].

W programie *Hypertension and Lipid Trial* (HALT), w którym uczestniczyło ponad 840 chorych na umiarkowane nadciśnienie tętnicze, potwierdzono skuteczność doksazosyny w monoterapii i leczeniu skojarzonym oraz jej korzystny wpływ na profil lipidowy. Ponadto w tym badaniu stosowano doksazosynę u 111 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w dawce średniej 8,9 mg raz na dobę, wieczorem. Po 16 tygodniach terapii wykazano znaczne obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, bez zaburzeń dobowego profilu ciśnienia w ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*). Efekt hipotensyjny po doksazosynie narastał wraz z czasem trwania terapii [27]. W zestawieniu Coxa i wsp. [28], obejmującym 550 leczonych doksazosyną (1–16 mg/d.), oceniono skuteczność terapii na podstawie stopnia obniżenia ciśnienia tętniczego i odsetka osób, które pozytywnie zareagowały na leczenie. Wykazano, że efekt doksazosyny można porównać z efektem stosowania 25–50 mg hydrochlorotiazidu, 50–100 mg atenololu, 100–200 mg metoprololu lub 1–20 mg prazosyny. W badaniu porównującym doksazosynę z nitrendipiną, normalizację ciśnienia tętniczego uzyskano u 91% chorych leczonych doksazosyną w dawce średnio 2,5 mg na dobę i u 85% osób leczonych nitrendipiną w dawce średnio 13,9 mg/dobę [29]. W badaniu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, porównującym enalapril z doksazosyną, obserwowano normalizację rozkurczowego ciśnienia tętniczego (≤ 90 mm Hg) w 55% po doksazosynie i w 61% przypadków po enalaprilu [30]. Skuteczność hipotensyjna i korzystny wpływ doksazosyny na powikłania narządowe nadciśnienia potwierdzono w szeroko zakrojonych badaniach klinicznych, obejmujących duże liczebnie grupy chorych. W przypadku części z nich obserwacja trwała kilka lat. W nadciśnieniu ciężkim oraz w razie oporności na monoterapię doksazosynę stosowano z dobrym efektem w terapii skojarzonej z innymi lekami hipotensyjnymi, takimi jak β -adrenolityki, enalapril, leki moczopędne i antagoniści wapnia [6, 29, 30].

Na szczególną uwagę zasługuje randomizowane badanie *Treatment of Mild Hypertension Study* (TOMHS), z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, przeprowadzone w 4 ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych, w latach 1986–1992 [31]. W badaniu tym 4-letniej obserwacji poddano ponad 902 chorych na łagodne nadciśnienie tętnicze (rozkurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło 85–99 mm Hg). Celem tego projektu było porównanie skuteczności i tolerancji skojarzenia leczenia nefarmakologicz-

nego i farmakologicznego. Wszyscy uczestnicy badania wdrażali intensywną modyfikację stylu życia, obejmującą redukcję masy ciała, ilości soli i alkoholu w diecie oraz zwiększenie aktywności fizycznej, a następnie poddano ich randomizacji do leczenia jednym z 5 leków hipotensyjnych: diuretykiem (chlortalidon w dawce 15–39 mg/d.), β -adrenolitykiem (acebutolol w dawce 400 mg/d.), antagonistą wapnia (amlodipina w dawce 5 mg/d.), $\alpha 1$ -adrenolitykiem (doksazosyna w dawce 2–4 mg/d.), inhibitorem konwertazy angiotensyny (enalapril 5–10 mg/d.) lub otrzymywali placebo. Uzyskano istotną redukcję ciśnienia tętniczego w 6 grupach, ale znamienne większą ($p < 0,0001$) w 5 grupach leczonych farmakologicznie niż u otrzymujących placebo (–15,9 vs. –9,1 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i –12,3 vs. –8,6 mm Hg dla rozkurczowego). Po 4 latach terapii w grupie przyjmującej placebo pozostało tylko 59% uczestników, podczas gdy w grupach aktywnie leczonych około 78%. Całkowita śmiertelność i liczba incydentów sercowo-naczyniowych była nieznacznie, ale istotnie mniejsza ($p = 0,03$) w 5 grupach aktywnie leczonych w porównaniu z grupą 6., stosującą tylko leczenie nefarmakologiczne i placebo (11,1% vs. 16,2%).

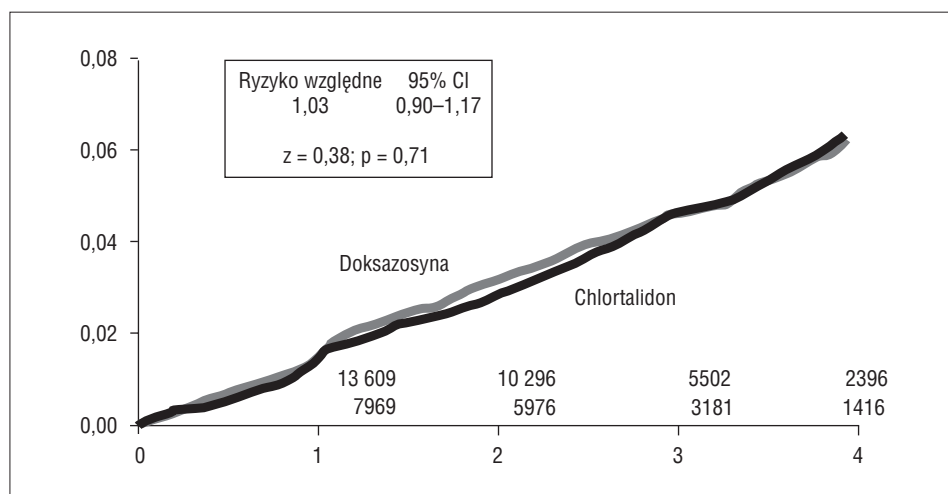
W badaniu tym wykazano, że doksazosyna obniżała ciśnienie tętnicze w takim samym stopniu jak leki hipotensyjne innych klas. W przeciwieństwie do innych leków wywierała istotny statystycznie, korzystny wpływ na stężenie lipoprotein [31].

Wyniki badania TOMHS stały się podstawą dla *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) do zaplanowania największego z prowadzonych na świecie projektów w dziedzinie nadciśnienia *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), przeprowadzonego w 625 ośrodkach Stanów Zjednoczonych, Kanady i Puerto Rico [32]. Zasadniczym celem badania była odpowiedź na pytanie, czy najnowsze leki przeciwnadciśnieniowe ($\alpha 1$ -adrenolityk, antagoniści wapnia, inhibitory ACE) są skuteczniejsze niż diuretyki w prewencji śmiertelnych zdarzeń wieńcowych i zawałów serca niezakończonych zgonem. Randomizacją objęto grupę 42 448 chorych w wieku powyżej 55 lat z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Warunkiem włączenia do badania było występowanie co najmniej jednego z następujących kryteriów: choroba wieńcowa (w tym również stan po zawałe serca), cukrzyca, stężenie cholesterolu HDL poniżej 35 mg/dl, przerost lewej komory mięśnia sercowego lub palenie tytoniu. Randomizację zakończono w styczniu 1998 roku, a planowany okres obserwacji wynosił 4–8 lat. W styczniu 2000 roku ogłoszono decyzję o przedwczesnym zakończeniu badania

Tabela IV. Porównanie wyników leczenia doksazosyną i chlortalidonem uzyskanych w badaniu ALLHAT (zmodyfikowano na podstawie: The ALLHAT Group. JAMA 2000; 283 (15): 1967–1975)

	Chlortalidon (n = 15 268)	Doksazosyna (n = 9067)	Ryzyko względne (95% CI)	Wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy	6,30 (0,36)	6,26 (0,30)	1,03 (0,90–1,17)	0,71
Śmiertelność całkowita	9,08 (0,35)	9,62 (0,49)	1,03 (0,90–1,15)	0,56
Złożony punkt końcowy CHD*	11,97 (0,38)	13,06 (0,53)	1,10 (1,00–1,12)	0,56
Udar mózgu	3,61 (0,22)	4,23 (0,32)	1,19 (1,01–1,40)	0,04
Złożony punkt końcowy CVD**	21,76 (0,49)	25,45 (0,68)	1,25 (1,17–1,33)	< 0,001
Przewlekła niewydolność serca	4,45 (0,26)	8,13 (0,43)	2,04 (1,79–2,32)	< 0,001
Rewaskularyzacja wieńcowa	5,20 (0,27)	6,21 (0,39)	1,15 (1,00–1,32)	0,05
Dławica piersiowa	10,19 (0,35)	11,54 (0,48)	1,16 (1,05–1,27)	< 0,001

CI (confidence interval) — przedział ufności; CHD (coronary heart disease) — choroba wieńcowa; CVD (cardiovascular disease) — choroba układu sercowo-naczyniowego; *choroba niedokrwienna serca zakończona zgonem + zawał serca niezakończony zgonem + rewaskularyzacja wieńcowa + hospitalizacja z powodu CHD; **choroba niedokrwienna serca zakończona zgonem + zawał serca niezakończony zgonem + udar mózgu + rewaskularyzacja wieńcowa + dławica piersiowa + przewlekła niewydolność serca + choroba naczyń obwodowych

**Rycina 3.** Porównanie skuteczności leczenia doksazosyną i chlortalidonem w prewencji zawałów serca i zgonów w badaniu ALLHAT (zmodyfikowano na podstawie: The ALLHAT Group. JAMA 2000; 283 (15): 1967–1975)

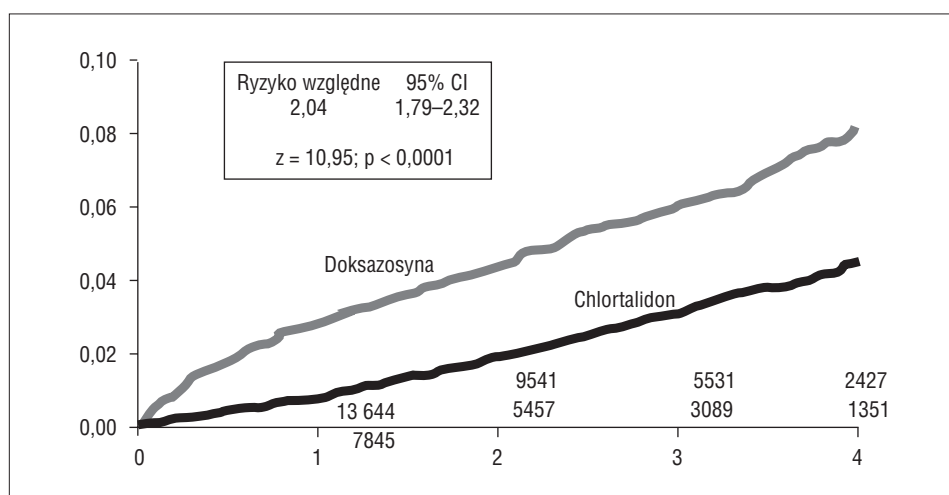
w grupie przyjmującej doksazosynę, ze względu na istotne zwiększenie liczby niektórych powikłań w stosunku do chorych otrzymujących chlortalidon. Porównanie wyników leczenia doksazosyną i chlortalidonem uzyskanych w badaniu ALLHAT przedstawiono w tabeli IV.

Porównano 2 grupy chorych: 9067 osób leczonych doksazosyną w dawce 2–8 mg i 15 268 osób leczonych chlortalidonem w dawce 12,5–25 mg przez okres średnio 3,3 roku. Jak przedstawiono na rycinie 3, obie grupy nie różniły się między sobą pod względem całkowitej śmiertelności, ryzyka zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawału serca.

Równocześnie w grupie otrzymującej doksazosynę obserwowano zwiększenie (w stosunku do leczo-

nych diuretykiem) ryzyka udaru o 19% (ryzyko względne = 1,19; $p = 0,04$), zwiększenie liczby epizodów sercowo-naczyniowych o 25% (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 1,25; $p < 0,001$) i 2-krotnie częstsze hospitalizacje z powodu niewydolności krążenia (RR = 2,04, $p < 0,001$), co przedstawiono na rycinie 4.

Skuteczność obu leków w prewencji zawałów serca i zgonów była podobna. Ponadto pacjenci otrzymujący doksazosynę charakteryzowali się nieco wyższymi wartościami stężenia ciśnienia skurczowego, niższymi wartościami cholesterolu oraz gorszym wskaźnikiem współpracy, to znaczy po 4 latach tylko 75% chorych nadal przyjmowało doksazosynę w stosunku do 86% chorych leczonych chlortalidonem [32].



Rycina 4. Częstość niewydolności serca w czasie leczenia doksazosyną i chlortalidonom w badaniu ALLHAT (zmodyfikowano na podstawie: The ALLHAT Group. *JAMA* 2000; 283 (15): 1967–1975)

Decyzja o przedwczesnym zakończeniu jednego z ramion badania ALLHAT wzbudziła bardzo wiele emocji i komentarzy [33, 34]. W maju 2001 roku odbyło się specjalne posiedzenie komisji *Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee* (FDA), poświęcone bezpieczeństwu stosowania doksazosyny, na którym poruszono wiele wątpliwości związanych z badaniem ALLHAT. Podkreślano, że nie można mówić o szkodliwości doksazosyny, ponieważ w badaniu ALLHAT nie stosowano placebo. Ponadto rezultaty wcześniejszego badania *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) wykazały, że ryzyko wystąpienia niewydolności serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących placebo było 2-krotnie większe w porównaniu z pacjentami otrzymującymi diuretyk. Można zatem jedynie powiedzieć, że doksazosyna w porównaniu z diuretykiem była mniej skuteczna w prewencji niewydolności krążenia. Pośrednio o braku szkodliwości α 1-adrenolityków na przebieg kliniczny niewydolności serca świadczą wyniki badania *Vasodilator-Heart Failure Trial I* (VHeFT-I). Stosowanie prazosyny w tym badaniu nie zmniejszyło, ale również nie zwiększyło ryzyka zgonu chorych z niewydolnością serca. Ponadto wielu chorych przed włączeniem do badania ALLHAT przeżyło zawał serca i było leczonych diuretykiem. Zgodnie z protokołem badania, randomizacja do grupy leczonej doksazosyną powodowała konieczność nagłego odstawienia wcześniej przyjmowanych leków przeciwnadciśnieniowych (w tym także diuretyku), co mogło ujawnić, maskowaną przez wcześniejsze leczenie, dysfunkcję lewej komory. Za takim wyjaśnieniem przemawia bardzo wczesny, bezpośredni po włączeniu do leczenia doksazosyny, wzrost ryzyka niewydolności

krążenia. Przedstawiono także analizę 84 randomizowanych badań, dotyczących terapii nadciśnienia tętniczego i łagodnego przerostu stercza z zastosowaniem doksazosyny. Chorzy otrzymywali w nich omawiany lek lub placebo czy inny preparat hipotensyjny (β -adrenolityk, inhibitor ACE, diuretyk, antagonistą wapnia) [5]. Łącznie doksazosynę podawano 5281 pacjentom. Niewydolność serca wystąpiła u 0,17% chorych otrzymujących doksazosynę, co nie różniło się od zachorowalności w grupie otrzymującej diuretyk (0,21%) [35, 36]. Nie stwierdzono także różnic w zakresie częstości udarów mózgu i zawału serca między chorymi leczonymi doksazosyną a osobami otrzymującymi leki z innych grup lub placebo [37]. Na podstawie przeprowadzonych analiz FDA uznała, że należy utrzymać dotychczasowe wskazania terapeutyczne dla doksazosyny, choć zwracano uwagę na możliwość ujawnienia się objawów niewydolności serca w pewnej grupie chorych z nadciśnieniem otrzymujących ten lek. Preparaty α 1-adrenolityczne pozostają lekami z wyboru u osób z nadciśnieniem tętniczym i łagodnym przerostem prostaty, a ich korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową przemawia za stosowaniem u chorych z zaburzeniami metabolicznymi. W badaniu ALLHAT wykazano, że leków tych nie powinno się stosować u chorych obarczonych ryzykiem dysfunkcji lewej komory.

Mimo że wyniki analiz pośrednich przeprowadzonych w badaniu ALLHAT wskazują, że leki α 1-adrenolityczne są mniej skuteczne niż moczopędne pod względem zapobiegania niewydolności serca, brak jest danych, aby preparaty te zwiększały chorobowość i śmiertelność. Należy podkreślić, że terapia osób z nadciśnieniem tętniczym wyłącznie jednym lekiem

jest w wielu przypadkach nieskuteczna i większość chorych wymaga stosowania przynajmniej dwóch leków hipotensyjnych. Doksazosyna pozostaje przydatnym preparatem w połączeniu z lekiem z każdej innej klasy leków hipotensyjnych. W kontrolowanej próbie klinicznej $\alpha 1$ -adrenolityk był równie skuteczny jak lek bezpośrednio rozszerzający naczynia lub antagonistą wapnia, kiedy dołączano go jako lek trzeci u pacjentów z niedostateczną kontrolą ciśnienia w trakcie terapii lekiem moczopędnym i β -adrenolitycznym [24]. Doksazosyna wywierała dodatkowe działanie hipotensyjne, kiedy dołączano ją do inhibitora ACE lub antagonisty wapnia [29].

Efekty pozahipotensyjne i inne wskazania

Leki $\alpha 1$ -adrenolityczne u chorych z zaburzeniami lipidowymi

Wielokrotnie i niemal w każdym badaniu stwierdzano, że wszystkie leki $\alpha 1$ -adrenolityczne znacząco zmniejszają stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów w surowicy, a także zwiększają stężenie cholesterolu frakcji HDL we wszystkich przypadkach o 2–5%, co powoduje zmniejszenie stosunku całkowitego stężenia cholesterolu do cholesterolu frakcji HDL o 5–10% [31, 38, 39]. Mechanizm tego korzystnego wpływu na lipidy omówiono wcześniej.

W tabeli V przedstawiono porównanie wpływu podstawowych grup leków przeciwnadciśnieniowych na profil metaboliczny.

Niezależnie od mechanizmu, ów korzystny wpływ na lipidy w surowicy stanowi jedną z głównych zalet tej klasy leków — w przeciwieństwie do niekorzystnego wpływu obserwowanego w trakcie terapii lekami moczopędnymi i większością leków β -adrenolitycznych [31]. W randomizowanym badaniu, przeprowadzonym z użyciem metody podwójnie ślepej próby (107 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym), w którym równolegle porównywano doksazosynę i hydrochlorotiazyd, w grupie otrzymującej $\alpha 1$ -adrenolityk obserwowano korzystny wpływ na stęże-

nie lipidów w surowicy, natomiast w grupie leczonej diuretykiem nastąpił wzrost stężenia triglicerydów i spadek stężenia cholesterolu frakcji HDL [40]. W innym badaniu, porównującym doksazosynę z atenololem, stwierdzono korzystny wpływ na frakcje lipidowe u chorych leczonych $\alpha 1$ -adrenolitykiem, podczas gdy leczenie β -adrenolitykiem powodowało wzrost stężenia triglicerydów oraz spadek stężenia cholesterolu frakcji HDL. Zmiany ciśnienia tętniczego i profilu lipidowego w grupie otrzymującej doksazosynę spowodowały znaczne zmniejszenie łącznego ryzyka choroby wieńcowej według równań z badania *Framingham* o 12,3%, natomiast w grupie otrzymującej atenolol stwierdzono nieznaczny wzrost ryzyka o 0,2% [28].

Leki $\alpha 1$ -adrenolityczne u chorych na cukrzycę ze współistniejącą nefropatią i bez nefropatii

Pośród wszystkich klas leków hipotensyjnych najbardziej zgodne dane, wskazujące na poprawę wrażliwości tkanek na insulinę, uzyskano w odniesieniu do $\alpha 1$ -adrenolityków [41]. W piśmiennictwie wykazano, że tylko doksazosyna korzystnie wpływała na wrażliwość tkanek na insulinę, ocenianą metodą klamry euglikemiczno-insulinowej. Ścisła korelacja między obniżeniem ciśnienia tętniczego a wzrostem wrażliwości tkanek na insulinę wskazuje na hemodynamiczne podłoże zmian wychwytu glukozy. W konsekwencji leki te są z powodzeniem wykorzystywane w leczeniu chorych na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę typu 2 [42]. W większości badań wykazano przewagę inhibitorów ACE nad innymi klasami leków hipotensyjnych pod względem zmniejszania białkomoczu i hamowania postępującego pogarszania się czynności nerek [43]. Niemniej w krzyżowym badaniu porównującym inhibitor ACE (cilazapril) i $\alpha 1$ -adrenolityk (doksazosyna) oba leki były równie skuteczne pod względem obniżania ciśnienia tętniczego, ale cilazapril bardziej wpływał na białkomocz, a doksazosyna wywierała większy wpływ na klirens kreatyniny [40]. Wynika z tego, że

Tabela V. Porównanie wpływu podstawowych grup leków hipotensyjnych na profil metaboliczny

Działanie	Wrażliwość na insulinę	Tolerancja glikozy	Cholesterol frakcji HDL	Cholesterol frakcji LDL	Triglicerydy
$\alpha 1$ -adrenolityki	↑	↑	↑	↓	↓
Diuretyki	↓	↓	↔	↑	↑
β -adrenolityki	↓	↓	↓	↔	↓
Inhibitory ACE	↔	↔	↔	↔	↔
Antagoniści wapnia	↔	↔	↔	↔	↔

ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny

leki α 1-adrenolityczne mogą utrzymywać odpowiednią filtrację kłębuszkową i przepływ krwi przez nerki, pomimo obniżenia systemowego ciśnienia tętniczego, ponieważ zmniejszają opór naczyniowy w nerkach. Nie ulega wątpliwości, że konieczne są duże badania, aby ocenić nefroprotektoryjne właściwości leków α 1-adrenolitycznych.

Leki α 1-adrenolityczne u pacjentów z chorobą naczyń obwodowych

Rozkurcz naczyń obwodowych pod wpływem leków α 1-adrenolitycznych powoduje, że preparaty te stanowią rozsądny wybór u pacjentów z obwodową chorobą naczyniową. W trakcie leczenia β -adrenolitykami może dochodzić do pogorszenia dopływu krwi do kończyn, natomiast α 1-adrenolityki powodują zarówno efekt naczyniorozkurczowy, jak i hamują strukturalne zmiany w chorobie naczyń obwodowych [44, 45].

Leki α 1-adrenolityczne u chorych z łagodnym przerostem prostaty

Podstawą leczenia α 1-adrenolitykami łagodnego przerostu prostaty jest na hipoteza, że dolegliwości w przebiegu tej choroby są wywołane przez skurcz stercza za pośrednictwem receptorów α -adrenergicznych, co prowadzi do wystąpienia objawów przeszkody podstępcherzowej. Stosowanie alfuzosyny, tamsulozyny, terazosyny i doksazosyny jest właściwym sposobem leczenia tego schorzenia. Mimo że występują nieznaczne różnice w zakresie powodowanych przez te leki działań niepożądanych, ich skuteczność lecznicza jest jednakowa. Stwierdzono także, że skuteczność doksazosyny i terazosyny zależy od dawki i jest tym większa, im większa jest zastosowana dawka leku. Jak dotąd dla żadnego α -adrenolityku nie określono maksymalnej, skutecznej i bezpiecznej dawki w leczeniu łagodnego przerostu prostaty. Opublikowane wyniki badań klinicznych potwierdzają skuteczność i dobrą tolerancję stosowania w dawkach wzrastających do 8 mg doksazosyny, 0,8 mg tamsulozyny (począwszy od dawki 0,4 mg) i do 10 mg terazosyny.

Ponieważ α 1-adrenolityki są również skutecznymi lekami hipotensyjnymi, zaleca się je jako leki pierwszego rzutu u mężczyzn z łagodnym przerostem prostaty i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym. Inny lek α 1-adrenolityczny, tamsulozyna, może przynosić szczególne korzyści w terapii łagodnego przerostu gruczołu krokowego u mężczyzn z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, ponieważ uważa się, że może ona selektywnie blokować tylko receptory α -adrenergiczne w gruczole krokowym i w związku z tym wywierać mniejsze działania hipotensyjne [5].

Działania niepożądane i przeciwwskazania

Leki α 1-adrenolityczne są preparatami dość dobrze tolerowanymi.

Działania niepożądane, związane ze stosowaniem wszystkich selektywnych leków α 1-adrenolitycznych, są podobne. Najbardziej kłopotliwe objawy nieporządane, takie jak: hipotonia po pierwszej dawce i omdlenia, występują znacznie rzadziej w trakcie leczenia terazosyną i doksazosyną niż prazosyną. Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że działanie doksazosyny i terazosyny, preparatów II generacji, rozpoczyna się wolniej i dlatego nie wywołują one gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego. Częstość hipotonii ortostatycznej narasta wraz z wiekiem. Usposabia do niej niskie ciśnienie tętnicze oraz izolowane nadciśnienie skurczowe. Hipotonia ortostatyczna zależy od pogarszającej się wraz z wiekiem wrażliwości baroreceptorów, podatności naczyń i autoregulacji mózgowej (małe obniżenie ciśnienia powoduje duży spadek przepływu mózgowego). Ogółem hipotonię ortostatyczną stwierdzono u mniej niż 2% pacjentów otrzymujących jeden z tych leków oraz nie stwierdzono u żadnego z ponad 700 chorych leczonych preparatem doksazosyny XL. Stosowanie tego preparatu może więc eliminować konieczność stopniowego zwiększania dawki. Niemniej wskazane jest monitorowanie ciśnienia w pozycji stojącej, zwłaszcza w przypadku występowania objawów klinicznych związanych z pionizacją [2]. Pomimo skłonności do hipotonii ortostatycznej hemodynamiczne efekty blokady receptorów α -adrenergicznych nie oddziałują na wzrost pojemności minutowej w czasie wysiłku, a więc leczenie nie wpływa na tolerancję wysiłku fizycznego [28].

Oprócz ortostatycznych zawrotów głowy, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zmęczenie, bóle głowy, kołatanie serca i nudności a — każdy z tych objawów występował u około 5% pacjentów. Na ogół działania niepożądane są stosunkowo łagodne i zmniejszają się w trakcie dalszego leczenia. Odsetek chorych, którzy przerywają leczenie terazosyną lub doksazosyną, wynosi 5–10% [30]. W porównaniu z innymi klasami leków hipotensyjnych częstość przerywania terapii z powodu objawów niepożądanych była podobna [28, 30, 31]. Ponadto w jednym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, w którym porównywano reprezentatywnych przedstawicieli 5 głównych klas leków hipotensyjnych, doksazosyna była jedynym lekiem, który wiązał się z mniejszą częstością dysfunkcji seksualnej niż placebo [46].

Inne objawy niepożądane, takie jak: świąd skóry, wysypka, zaburzenia koncentracji, pobudzenie, nerwowość, bóle brzucha, zapalenie spojówek, kurcze mięśni, występowały w pojedynczych przypadkach i ich związek z leczeniem nie zawsze był pewny.

Przeciwwskazaniami do stosowania $\alpha 1$ -adrenolityków są nadwrażliwość na pochodne chinazolin, niewydolność serca spowodowana mechaniczną przeszkodą, na przykład zwężeniem zastawek aorty, zwężeniem zastawki mitralnej, zaciskającym zapaleniem osierdzia, zatorom płucnym, niewydolnością serca z niskim ciśnieniem napełniania. Leki te są ogólnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży, wolno je stosować jedynie w przypadku, gdy korzyść dla matki jest większa niż potencjalne zagrożenie dla płodu. Nie należy stosować tej grupy leków u matek karmiących. Nie zaleca się leczenia tymi preparatami dzieci do 12. roku życia, ze względu na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa takiej terapii.

Podsumowanie

Podstawowy mechanizm działania leków $\alpha 1$ -adrenolitycznych polega na blokowaniu postsynaptycznych receptorów $\alpha 1$. Poszczególne preparaty wykazują różną selektywność wobec receptorów $\alpha 1$ - i $\alpha 2$ -adrenergicznych, co w dużym stopniu określa wpływ na hemodynamikę oraz częstość działań niepożądanych (głównie hipotonii). Sелеktywne $\alpha 1$ -adrenolityki są uważane za skuteczne leki hipotensyjne, w odpowiednich dawkach równie efektywne jak wszystkie inne klasy leków. Wprowadzenie nowszych preparatów (terazosyny i doksazosyny) oraz formy GITS spowodowało, że działania niepożądane, występujące niekiedy w trakcie leczenia szybko działającą prazosyną, zdarzają się o wiele rzadziej.

Hipotensyjne działanie $\alpha 1$ -adrenolityków jest konsekwencją selektywnego blokowania postsynaptycznych receptorów $\alpha 1$, co prowadzi do rozkurczu naczyń tętniczych (oporowych) oraz naczyń żylnych (pojemnościowych).

Niewątpliwą zaletą tej grupy leków jest korzystny wpływ na zaburzenia metaboliczne.

W badaniach TOMHS i HALT udowodniono skuteczność hipotensyjną doksazosyny oraz jej korzystny wpływ na profil lipidowy. Wyraża się on zmniejszeniem stężeń cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, VLDL i triglicerydów oraz zwiększeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL. Mechanizm odpowiedzialny za te efekty metaboliczne polega na zmniejszeniu katabolizmu HDL, wzroście aktywności lipazy lipoproteinowej i acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej oraz za-

hamowaniu oksydacji LDL. Podkreśla się także korzystny wpływ $\alpha 1$ -adrenolityków na fibrynolizę i agregację płytek. Przypuszcza się, że w wyniku wymienionych działań mogą one zwalniać postęp miażdżycy.

Leki α -adrenolityczne poprawiają wrażliwość tkanek na insulinę i regulują metabolizm glukozy. Niektórzy autorzy sugerują, że poprawa wrażliwości na insulinę w trakcie leczenia doksazosyną może być wynikiem rozszerzenia drobnych naczyń oporowych oraz poprawy ukrwienia w tkankach obwodowych, co zwiększa możliwość interakcji insuliny i glukozy w tych regionach.

U mężczyzn z łagodnym przerostem prostaty blokada receptorów $\alpha 1$ w pęcherzu moczowym i w cewce moczowej umożliwia łatwiejszy odpływ moczu. Działanie to jest wykorzystywane w urologii. Warto podkreślić, że preparaty te można bezpiecznie stosować u chorych ze stanami skurczowymi oskrzeli.

Leki blokujące receptory α są na ogół dobrze tolerowane, a częstość działań niepożądanych zależy od selektywności wobec postsynaptycznych receptorów $\alpha 1$.

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne wskazują, że $\alpha 1$ -adrenolityki są szczególnie przydatne u chorych na nadciśnienie współistniejące z: zaburzeniami lipidowymi, zespołem metabolicznym, łagodnym przerostem prostaty, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, miażdżycą zarostową kończyn dolnych i niewydolnością nerek.

W ostatnich latach toczy się dyskusja na temat roli leków blokujących receptory $\alpha 1$ w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wyniki badania TOMHS stały się dla NHLBI podstawą do zaplanowania największego z prowadzonych na świecie projektów w dziedzinie nadciśnienia, o akronimie ALLHAT, które objęło ponad 42 000 chorych w wieku powyżej 55 lat z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zasadniczym celem badania była odpowiedź na pytanie, czy najnowsze leki przeciwnadciśnieniowe ($\alpha 1$ -adrenolityk, antagoniści wapnia, inhibitory ACE) są skuteczniejsze niż diuretyki w prewencji śmiertelnych zdarzeń wieńcowych i zawałów serca niezakończonych zgonem. W styczniu 2000 roku ogłoszono decyzję o przedwczesnym zakończeniu badania w grupie przyjmującej doksazosynę, ze względu na istotne zwiększenie liczby niektórych powikłań w stosunku do chorych otrzymujących chlortalidon. Obie grupy nie różniły się między sobą pod względem całkowitej śmiertelności, ryzyka zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawału serca. Równocześnie w grupie otrzymującej doksazosynę obserwowano wzrost (w stosunku do leczonych diuretykiem) ryzyka udaru o 19%, zwiększenie liczby

epizodów sercowo-naczyniowych o 25% i 2-krotnie częstsze hospitalizacje z powodu niewydolności krążenia. Skuteczność obu leków w prewencji zawałów serca i zgonów była podobna. Ponadto pacjenci otrzymujący doksazosynę charakteryzowali się nieco wyższymi wartościami ciśnienia skurczowego, niższymi stężeniami cholesterolu oraz gorszym wskaźnikiem współpracy, to znaczy po 4 latach tylko 75% chorych nadal przyjmowało doksazosynę w stosunku do 86% chorych leczonych chlortalidonem. Biorąc pod uwagę wyniki tego badania, autorzy 7 Raportu JNC, zaleceń Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2003 roku nie uznali tej grupy jako leków pierwszego rzutu. Można natomiast rozważyć ich zastosowanie w terapii skojarzonej. Wyżej wymieniona grupa ekspertów zaleca stosowanie leków z omawianej klasy u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i hiperlipidemią.

Leki działające centralnie

Wstęp (Historia odkrycia i stosowania w medycynie)

W licznych badaniach udokumentowano istotną rolę układu współczulnego w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Aktywację przepływu bodźców sympatycznych do serca, nerek i mięśniówki gładkiej naczyń wykazano głównie we wczesnych stadiach nadciśnienia tętniczego i u osób młodych. Czynniki inicjujące stymulację układu współczulnego nie są znane, lecz istnieją dane wskazujące, że u podstaw tego mechanizmu leży aktywacja presyjnych noradrenergicznych jąder przodomózgowia, które odgrywają istotną rolę w regulacji czynności obwodowego układu współczulnego [47–50]. Wzmoczona aktywność układu sympatycznego w nadciśnieniu nie ogranicza się tylko do początkowej fazy, czyli inicjacji tej choroby, ale w znacznym stopniu przyczynia się także do zaburzeń hemodynamicznych, troficznych i metabolicznych. Prowadzi to do zmian struktury i przebudowy serca oraz naczyń, ze zmianą ich funkcji, do zaburzeń metabolicznych, przyspieszenia rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji — do rozwoju groźnych powikłań sercowo-naczyniowych [2, 47, 49]. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, niewątpliwym przełomem w leczeniu nadciśnienia było wprowadzenie leków hamujących aktywność tego układu.

Leki hamujące aktywność układu współczulnego stanowią rozbudowaną grupę preparatów, wykorzystujących różne mechanizmy działania i wykazujących niekiedy odmienne właściwości.

Powszechnie przyjmuje się, że efektywna terapia hipotensyjna rozpoczęła się od rezerpiny, alkaloidu otrzymanego z krzyżownicy (*Rauvolfia serpentina*). Korzeń tego krzewu stosowano w Indiach i Chinach jako środek uspokajający. W literaturze zachodniej pierwsze doniesienie na temat medycznego zastosowania tej rośliny ukazało się już w 1563 roku. W 1931 roku zauważono, że może być ona przydatna w leczeniu nadciśnienia tętniczego i psychoz. Po blisko 20 latach badań w 1949 roku w *British Heart Journal* ukazała się praca pt. "A clinical trial of *Rauvolfia serpentina* in essential hypertension" [1]. Mechanizm działania tego leku polega na hamowaniu gromadzenia noradrenaliny w ziarnistościach zakończeń nerwowych oraz katecholamin w tkankach, głównie w sercu, ścianie naczyń oraz w ośrodkowym układzie nerwowym, czemu towarzyszy mniejsze uwalnianie neuroprzekaźnika i zmniejszenie napięcia układu współczulnego. Końcowym hemodynamicznym efektem tych zmian jest spadek oporu obwodowego i ciśnienia tętniczego. Leki te znacznie poprawiały przebieg kliniczny w przypadku ciężkiego i złośliwego nadciśnienia tętniczego. Wykazano wówczas, że skuteczne obniżenie ciśnienia poprawia rokowanie, przyczyniając się do zmniejszenia umieralności. Obecnie leki z omawianej grupy stosuje się znacznie rzadziej, ze względu na działania niepożądane (zwłaszcza depresję z tendencjami samobójczymi) [2, 3].

W kolejnych dekadach do praktyki klinicznej włączono nowe grupy leków wpływających na układ współczulny. Pod koniec lat 50. XX wieku wprowadzono guanetydynę, a w latach 60. — metyldopę [1].

Prototypem ośrodkowo działających leków hipotensyjnych była klonidyna, wprowadzona do terapii w latach 70. [2, 3]. Aktualnie lek ten utracił swoje znaczenie w leczeniu nadciśnienia z powodu działań niepożądanych, które u większości pacjentów były powodem jego odstawienia. Klonidyna, będąca pochodną imidazolową, stanowiła cenny instrument w analizie ośrodkowej regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego. Liczne badania nad mechanizmem działania tego leku były podstawą do wysunięcia przypuszczenia, że jej hipotensyjne działanie jest następstwem integracji z adrenergicznymi receptorami α_2 oraz z receptorami swoście wiążącymi związki o strukturze imidazolowej [51–53]. W badaniach prowadzonych w latach 90. wykryto receptory imidazolowe, zlokalizowane w jądrze siatkowatym bocznym pnia mózgu (LRN, *lateral reticular nuc-*

leus), znanym również jako przednio-boczna część rdzenia przedłużonego (RVLM, *rostral ventrolateral medulla*). Neurony LRN odgrywają najważniejszą rolę w neurogennej regulacji układu krążenia i stanowią ostatnie ogniwo modulujące aktywność układu współczulnego [54, 55]. Wydarzenia, które doprowadziły do ukształtowania się współczesnych poglądów na kluczowe znaczenie receptorów imidazolowych w regulacji ciśnienia tętniczego, biorą swój początek w połowie lat 80. XX wieku, od prac prof. Bousqueta (Francja) [56]. Wiedza o regulacji ciśnienia tętniczego na poziomie pnia mózgu, wyłączając teorię receptorów α -adrenergicznych, była wówczas skromna. Dopiero na początku lat 90. Chalmers i wsp. [50] wykazali, że jądra mózgowia uczestniczą w łańcuchu pobudzenia układu współczulnego w pniu mózgu.

Schemat jąder mózgowia i dróg nerwowych należących do układu odruchów z baroreceptorów przedstawiono na rycinie 5.

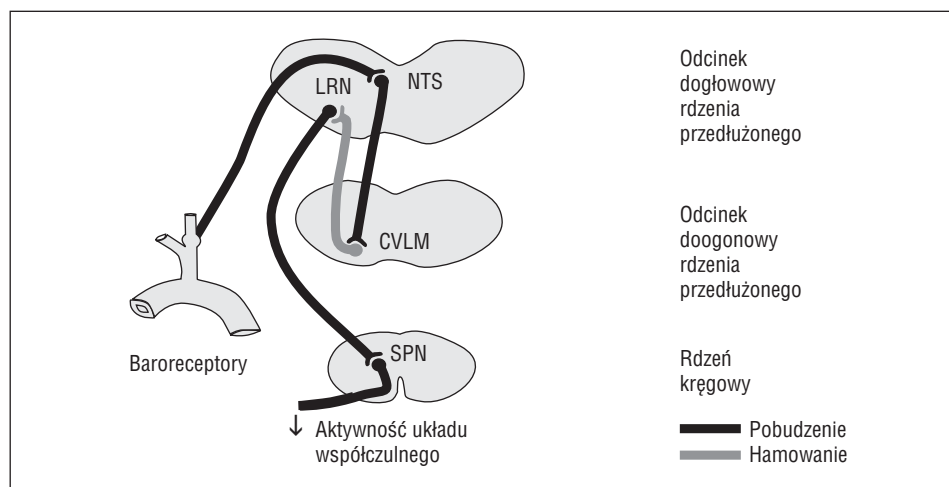
Wyróżniono receptory imidazolowe typu 1 (I_1) i 2 (I_2), które biorą udział w wielu działaniach przypisywanych poprzednio receptorom mózgowym α_2 [57]. Klonidyna, mając strukturę imidazolinową, pobudza zarówno receptory I_1 , jak i α_2 -adrenergiczne. Odpowiedzialne za większość działań niepożądanych klonidyny, w tym także za *rebound phenomenon*, są przede wszystkim receptory α_2 -adrenergiczne [56].

W latach 90. ubiegłego stulecia wprowadzono do praktyki klinicznej nowe pochodne imidazolowe — moksonidynę i rilmenidynę, które wykazują znacznie większe powinowactwo do tych receptorów niż klonidyna [58].

Budowa i własności farmakologiczne (farmakokinetyka, interakcje)

Rezerpina

Rezerpina jest estrem metyllorezerpinowym kwasu 3,4,5-trimetoksybenzoowego. Jako jeden z wielu alkaloidów krzyżownicy (*Rauwolfia serpentina*) wykazuje pożądane właściwości farmakologiczne leku pochodzenia roślinnego. Jest dobrze wchłaniania z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 2 godzinach. Okres półtrwania wynosi 4,5–271 godzin. Ulega szybkiemu wychytowi przez tkanki bogate w tłuszcz i wiąże się w miejscach magazynowania katecholamin. Jej działanie rozwija się powoli i długo utrzymuje. Pełny efekt hipotensyjny pojawia się zazwyczaj po 2 tygodniach, podobnie długo wygasa wpływ leku na układ sercowo-naczyniowy. Rezerpina przenika przez barierę łożyskową i do mleka matki. Jest wydalana powoli; w około 60% z kałem w stanie niezmienionym i tylko w około 8% z moczem w postaci metabolitów. Lek zazwyczaj jest podawany w ilości 0,05–0,25 mg na dobę w 1–2 dawkach podzielonych. Ze względu na wywoływaną retencję sodu i wody częściej stosuje się go w połączeniu z diuretykiem. Rezerpina wchodzi także w skład preparatów złożonych, takich jak: Retiazid (0,1 mg rezerpiny + 10 mg hydrochlorotiazydu), Retiazid forte (0,25 mg rezerpiny + 25 mg hydrochlorotiazydu), Brinerdin i Normatens (0,1 mg rezerpiny + 5 mg klopamidu + 0,5 mg dihydroergokrystyny), Resemid (0,1 mg rezerpiny + 15 mg furosemidu) oraz Raudiazin (0,1 mg rezerpiny i 10 mg dihydralazyny) [2, 3].



Rycina 5. Schemat jąderek mózgowia i dróg nerwowych biorących udział w układzie odruchów z baroreceptorów; NTS (*nucleus tractus solitarius*) — jądro pasma samotnego; LRN (*lateral reticular nucleus*) — jądro siatkowate boczne; CVLM (*caudal ventrolateral medulla*) — część brzuszno-boczna doogonowego odcinka rdzenia przedłużonego; SPN (*spinal cord*) — rdzeń kręgowy

Podczas stosowania tego preparatu trzeba pamiętać o możliwych interakcjach. Rezerpina osłabia działanie leków przeciwpadaczkowych, nasila działanie środków wpływających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, między innymi leków psychotropowych, nasennych, etanolu, a stosowana łącznie z glikozydami naparstnicy może nasilać bradykardię oraz lecznicze działanie lewodopy [2].

Guanfacyna i inne pochodne guanidyny

Guanfacyna, pochodna guanidyny, w 80% wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1–4 godzinach od podania doustnego. Okres połowicznej eliminacji wynosi średnio 17 godzin, przy czym u młodych pacjentów ulega on skróceniu do 13–14 godzin, a u chorych w podeszłym wieku — wydłużeniu do około 30 godzin. Terapeutyczne, stałe stężenie leku w osoczu jest osiągnięte po 4 dniach. Guanfacyna i jej metabolity są wydalone głównie z moczem, w 50% w stanie niezmienionym. U chorych z zaburzoną czynnością nerek należy stosować najmniejsze dawki leku. Lek ten przenika przez barierę łożyskową [52].

Guanfacyna wchodzi w liczne interakcje. Nasila efekt równocześnie stosowanych leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (barbiturany, pochodne fenotiazyny, pochodne benzodiazepiny). Leki aktywujące czynność mikrosomowych enzymów wątrobowych, takie jak fenobarbital czy fenytoina, skracają okres połowicznej eliminacji i powodują zmniejszenie stężenia guanfacyny w osoczu. Guanfacyny nie należy odstawać nagle, gdyż może wystąpić „efekt odbicia” (*rebound effect*), związany z nagłym wzrostem stężenia amin katecholowych w osoczu i w moczu [52].

Guanidyna i inne pochodne z tej grupy charakteryzują się podobnymi właściwościami farmakokinetycznymi jak guanfacyna [52].

Metyldopa

Metyldopa (α -metyldopa, (-)-3-(3,4-dihydroksyfenylo)-2-metyloalanina) jest metylowaną w pozycji α pochodną dopy — naturalnego prekursora dopaminy i noradrenaliny. Wchłanianie tego preparatu z przewodu pokarmowego jest tylko częściowe (ok. 25% podanej dawki doustnej) i zmienne osobniczo. Maksymalne stężenie we krwi następuje po około 2 godzinach od podania leku. Okres półtrwania wynosi 3–4 godziny, ale efekt hipotensyjny jest dłuższy i utrzymuje się około 6–8 godzin. Lek jest wydalany z ustroju powoli, głównie przez nerki. Leczenie rozpoczyna się zwykle od 500–750 mg na dobę, podawanej w 2–3 dawkach. Dawkę zwiększa się stopniowo o 250 mg co 3–7 dni, aż do uzyskania pożąda-

nego efektu hipotensyjnego. Przeciętne dawki wynoszą 0,75–2,0 g na dobę. Przy leczeniu długotrwałym nie zaleca się przekraczania dawki dobowej 3,0 g. U chorych z niewydolnością nerek dawki powinny być 2-krotnie mniejsze [52].

Metyldopa potęguje działania leków hipotensyjnych, morfiny oraz zwiększa toksyczność soli litu. Natomiast sympatykomimetyki, inhibitory MAO, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany i niesteroidowe leki przeciwzapalne osłabiają działanie tego leku. Należy pamiętać, że metyldopa wydalana z moczem daje podobną do katecholamin fluorescencję, utrzymującą się do 2 tygodni od zaprzestania leczenia, co może prowadzić do błędnego rozpoznania guza chromochłonnego [53].

Klonidyna

Klonidyna, chlorowodorek 2-(2,6-dichloroanilino)-2-imidazoliny, jest pochodną imidazolową. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po około 3 godzinach. Działanie rozpoczyna się po około 1 godzinie i utrzymuje 8–12 godzin. Około 40–60% leku wydalają się przez nerki w postaci niezmienionej, pozostała część — w formie metabolitów. Działanie hipotensyjne leku ujawnia się już po 30–60 minutach, a efekt hipotensyjny utrzymuje się 6–12 godzin. Główną drogą eliminacji leku z ustroju są nerki. Podanie klonidyny rozpoczyna się od dawki dobowej 0,15–0,225 mg, zazwyczaj podzielonej na 2 porcje. W przypadku braku pożądanego efektu hipotensyjnego dawki leku można stopniowo zwiększać, co tydzień o dalsze 0,15–0,225 mg. Maksymalna dawka klonidyny wynosi zazwyczaj 0,9 mg, chociaż dopuszczalne jest stosowanie większych [52, 53]. Klonidynę można podawać również parenteralnie, to znaczy domięśniowo, i podskórnie w postaci plastrów TTS (*transdermal therapeutic system*) [2]. Dożylnie lek stosuje się rzadziej, z uwagi na stwierdzany niekiedy wówczas krótkotrwały wzrost ciśnienia tętniczego, poprzedzający jego obniżenie. Domięśniowo podaje się zazwyczaj 0,15–0,3 mg leku. Obniżenie ciśnienia tętniczego następuje po upływie około 60 minut, a efekt hipotensyjny utrzymuje się przez 4–6 godzin. Lek w postaci przezskórnej można podawać w odstępach 10-dniowych. U części chorych pojawia się jednak miejscowa alergia skórna [2, 3].

Leki moczopędne, rozszerzające naczynia krwionośne oraz dieta ubogosodowa nasilają, natomiast trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają hipotensyjne działanie klonidyny. Klonidyna stosowana z glikozydami naparstnicy i β -adrenolitykami zwiększa ryzyko bradykardii i wystąpienia bloków przedsion-

kowo-komorowych. Ponadto lek ten potęguje działanie etanolu oraz środków nasennych i uspokajających [52].

Nowe pochodne imidazolowe — rilmenidyna i moksonidyna

Rilmenidyna

Rilmenidyna jest 2-/dicyklopropylometylo/amino-2-oksazoliną. Budowa chemiczna rilmenidyny charakteryzuje się strukturą azolinową zbliżoną do imidazolinowej, co różni ten lek od innych leków hipotensyjnych działających centralnie. Rilmenidyna wchłania się szybko i jej biodostępność sięga blisko 100%. Objętość dystrybucji wynosi 5 l/kg, co wskazuje na duże tkankowe powinowactwo leku. Preparat ten wiąże się z białkami w niewielkim stopniu. Ogranicza to prawdopodobieństwo interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami. Rilmenidyna jest w znikomym stopniu metabolizowana i wydala się głównie z moczem (65% dawki w postaci niezmienionej). Okres półtrwania leku u osób zdrowych wynosi około 7 godzin, a u osób w wieku podeszłym ulega wydłużeniu do około 13 godzin [59]. W ciężkiej niewydolności nerek wydłuża się bardzo znacznie — do około 34 godzin, co wymaga zmniejszenia dawki ze względu na możliwość kumulacji. W niewydolności wątroby kinetyka rilmenidyny nie zmienia się znacząco, a więc nie zachodzi potrzeba modyfikacji dawkowania [60].

Poleca się dawkę rilmenidyny 1,0 mg raz na dobę rano. W razie braku skuteczności po miesięcznej terapii dawka może być podwojona ($2 \times 1,0$ mg), jednak wówczas należy się liczyć z efektem częściowego pobudzenia receptorów α_2 -adrenergicznych w mózgowiu i związanymi z tym działaniami niepożądanymi [61, 62].

Rilmenidyna może nasilać działanie środków uspokajających i nasennych oraz etanolu. Nie należy jej stosować razem z nieselektywnymi inhibitorami MAO i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi [59].

Moksonidyna

Moksonidyna, pochodna imidazolinowa, wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego i mimo krótkiego okresu półtrwania działa długotrwale, ponieważ silnie wiąże się z receptorami błonowymi. Nie podlega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie i słabo się wiąże z białkami krwi. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym jest duża i wynosi około 88%. Maksymalne stężenie we krwi po podaniu dawki doustnej 0,4 mg pojawia się po upływie około 1 godziny. Największy efekt hipotensyjny ujawnia się po 3–4 godzinach. Lek szybko wydala się przez nerki, trudno ulega kumulacji. Może być stosowany u chorych z łagodną niewydolnością ne-

rek, w cięższych przypadkach dawkę należy zmniejszyć. Moksonidynę podaje się w dawkach dobowych 0,2–0,4 mg. W porównaniu z rilmenidyną charakteryzuje się ona krótszym okresem półtrwania [2].

Mechanizm działania

Wspólną cechą leków należących do omawianej grupy jest przeważający (choć nie wyłączny) ośrodkowy mechanizm działania, polegający na wpływie na ośrodki pnia mózgu, regulujące napięcie naczyń tętniczych i czynność serca. Na drodze różnych mechanizmów, najczęściej związanych z ośrodkowymi receptorami adrenergicznymi, zmniejszają one aktywność włókien nerwu błędnego (X). Ich działanie wiąże się głównie z pasmem samotnym i jądrem pasma samotnego w rdzeniu przedłużonym (*tractus solitarius*), do którego dochodzą impulsy z systemu baroreceptorów. Poprzez struktury tworzącego siatkowatego i szlak siatkowo-rdzeniowy (*tractus reticulospinalis*) impulsy docierają do rdzeniowych neuronów układu współczulnego, a poprzez jądra nerwu błędnego — do włókien przywspółczulnych zaopatrujących serce. Działanie omawianej grupy leków nie ogranicza się na ogół do pnia mózgu, większość z nich wpływa na wyższe ośrodki związane z regulacją krążenia, takie jak podwzgórze, i wywołuje też przestrojenie baroreceptorów. Prezentowane leki wywołują także ogólne działanie uspokajające i anksjolityczne, spowodowane wpływem na struktury limbiczne i podwzgórze, z osłabieniem procesów pobudzenia i zmniejszeniem napięcia emocjonalnego [55–57].

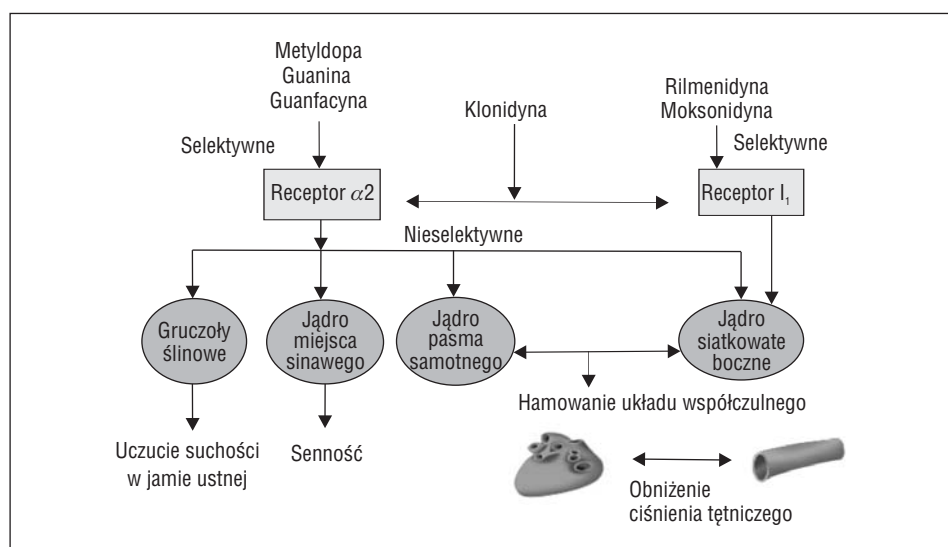
Schematyczny mechanizmu działania leków działających centralnie przedstawiono na rycinie 6.

W zależności od mechanizmu działania leki hipotensyjne o działaniu centralnym można podzielić na trzy grupy:

- agonistów receptora α_2 : metyldopa, guanfacyna i inne pochodne guaniny;
- agonistów receptora α_2 i receptora imidazolowego: klonidyna;
- agonistów receptora imidazolowego: moksonidyna i rilmenidyna.

Rezerpina

Mechanizm działania rezerpiny polega na zahamowaniu magazynowania neuroprzekaźników monoaminergicznych (noradrenaliny, dopaminy, 5-hydroksytryptaminy) w neuronach, co prowadzi do stopniowego zaburzenia ich czynności. Efekt hipotensyjny jest związany głównie ze zmniejszeniem oporu obwodowego; w trakcie długotrwałego stosowania obserwuje się także zmniejszenie pojemności minutowej serca [63].



Rycina 6. Schemat mechanizmu działania leków działających centralnie

Guanetydyna, guanfacyna i inne pochodne guaniny

Mechanizm działania jest częściowo zbliżony do rezerpiny. Oba leki hamują magazynowanie noradrenaliny w obrębie ziarnistości zakończeń nerwowych i tym samym zmniejszają aktywność układu współczulnego. Istnieją jednak pewne odmienności. W warunkach fizjologicznych część noradrenaliny wywołanej pod wpływem impulsu nerwowego jest wychwytywana z krwi i ponownie gromadzona na zakończeniach nerwowych. Zjawisko to jest uzależnione od istnienia na poziomie błony komórkowej struktury zakończeń nerwowych specjalnego mechanizmu, działającego na zasadzie „pompy”. Guanetydyna jest związkiem nierozpuszczalnym w tłuszczach, co utrudnia jej przechodzenie przez błonę komórkową. Wspomniany mechanizm umożliwia jej przenikanie do zakończenia nerwowego, co powoduje, że ponowne gromadzenie się na nim uwolnionej do krwi noradrenaliny jest utrudnione. W ten sposób guanetydyna, z jednej strony, hamuje gromadzenie się noradrenaliny w obrębie ziarnistości zakończeń nerwowych, tym samym jej uwalnianie do krwi, z drugiej zaś, upośledza ponowne gromadzenie się noradrenaliny już wytworzonej w zakończeniach nerwowych. To zjawisko może tłumaczyć obserwowany po dożylnym podaniu tego leku przemijający wzrost ciśnienia tętniczego [52, 53].

Metyldopa

Podstawowe działanie leku wiąże się z powstaniem w neuronach metabolitu metyldopy — α -metylonoradrenaliny, która wykazuje działanie agonistyczne w stosunku do receptorów α_2 -adrenergicznych,

w mniejszym stopniu do α_1 -adrenergicznych, a także wpływa agonistycznie na receptory β . Jako „falszywy przekaźnik” działa słabiej agonistycznie na receptory α_1 , a silniej na α_2 niż noradrenalina. Ze względu na duże powinowactwo α -metylonoradrenaliny do receptorów α_2 , metyldopa przypomina działaniem klonidynę. Metyldopa jest także konkurencyjnym antagonistą dekarboksylazy DOPA; zmniejsza biosyntezę noradrenaliny. Wpływa również hamująco na ośrodkowe mechanizmy dopaminergiczne, co przejawia się zaburzeniem czynności układu pozapiramidowego (parkinsonizm) i nasileniem wydzielania prolaktyny. Wpływ leku na hemodynamikę wyraża się przede wszystkim poprzez zmniejszenie oporu obwodowego, podczas gdy pojemność minutowa serca nie ulega większym zmianom. Objętość krwi krążącej podczas leczenia wzrasta, co wynika z retencji sodu i wody. Przepływ przez nerki i przesączanie kłębuszkowe po zastosowaniu metyldopy nie zmieniają się istotnie lub też mogą nieznacznie wzrastać. W związku z tym lek jest chętnie stosowany u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą niewydolnością nerek. Z uwagi na hamowanie współczulnych odruchów naczynioruchowych może powodować hipotonię ortostatyczną [52, 53].

Klonidyna

Podstawowym mechanizmem hipotensyjnym klonidyny jest hamowanie aktywności układu współczulnego przez wpływ na receptory α_2 -adrenergiczne oraz, w mniejszym stopniu, na receptory imidazolowe, zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym. Jest ona agonistą receptorów α_2 -adrenergicznych

i w niewielkim stopniu $\alpha 1$ -adrenergicznych. Klonidyna działa na wszystkie receptory $\alpha 2$, zarówno obwodowe, ośrodkowe, jak i presynaptyczne i postsynaptyczne [52].

W ośrodkowym układzie nerwowym receptory $\alpha 2$ -adrenergiczne odgrywają wieloraką rolę, w wyniku ich aktywacji następuje przede wszystkim działanie uspokajające, przeciwlękowe i hipotensyjne. Efekt hipotensyjny wiąże się z pobudzeniem receptorów $\alpha 2$ -adrenergicznych pasma samotnego i jego jądra (*tractus et nucleus solitarius*), struktury przyjmującej impulsy z baroreceptorów i łączącej się poprzez układy wieloneuronalne z ośrodkowymi strukturami regulującymi czynność układu współczulnego i przywspółczulnego. Twór siatkowaty i szlak siatkowo-rdzeniowy oddziałują na rdzeniowe neurony współczulne, podczas gdy jądra nerwu błędnego (jądra grzbietowe i dwuznaczne) — na aktywność włókien przywspółczulnych. W wyniku działania klonidyny w obszarze pasma samotnego dochodzi do osłabienia aktywności neuronów współczulnych, docierających do serca i naczyń krwionośnych, oraz do pobudzenia nerwu błędnego. Prowadzi to do rozszerzenia naczyń tętniczych, zwolnienia czynności serca i zmniejszenia pojemności minutowej serca. Zwiększa się efektywność układu baroreceptorów w sensie zwalniania rytmu serca przy niższych niż normalnie wartościach ciśnienia [51, 53, 56]. Klonidyna nie wywołuje wyraźnego ciśnienia ortostatycznego i nie hamuje reakcji hemodynamicznych podczas wysiłku, ponieważ kompensacyjne mechanizmy regulacyjne ulegają osłabieniu, a nie zniesieniu. W działaniu klonidyny pewną rolę odgrywają także receptory imidazolinowe.

Wskutek osłabienia aktywności układu współczulnego klonidyna zmniejsza stężenie amin katecholowych we krwi i wydalanie ich metabolitów w moczu. Redukuje także aktywność reninową osocza i stężenie aldosteronu [52].

Do złożonych mechanizmów działania klonidyny należą również procesy przeciwstawne do działania hipotensyjnego. Lek ten pobudza postsynaptyczne receptory $\alpha 2$ w naczyniach, związane ze skurczem naczyń tętniczych. Jest także słabym agonistą receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych, związanych ze skurczem naczyń. Prawdopodobnie są to główne mechanizmy, odpowiedzialne za początkowy przejściowy wzrost ciśnienia po podaniu leku oraz obkurczenie naczyń opuszek palców i nasilenie objawów choroby Raynauda [2, 3].

Klonidyna wpływa także na presynaptyczne receptory $\alpha 2$ w zakończeniach pozazwojowych neuronów adrenergicznych, hamując uwalnianie noradrenaliny.

Podczas długotrwałego podawania klonidyny dochodzi do kompensacyjnych zmian receptorowych, związanych z osłabieniem czynności neuronów współczulnych. Jest to przyczyną wystąpienia reakcji hipertensyjnych po nagłym przerwaniu podawania leku, przypominających przełom w guzie chromochłonnym nadnerczy [2].

Lek wywiera działanie uspokajające i przeciwlękowe, wiążące się z pobudzeniem receptorów $\alpha 2$ i hamowaniem aktywności szlaków noradrenergicznych (*locus coeruleus*). Z tego względu znalazł on zastosowanie w leczeniu zależności opioidowej i alkoholowej (osłabienie objawów abstynencyjnych) [52].

Klonidyna wywiera działanie przeciwbólowe o niewyjaśnionym mechanizmie oraz pobudza łaknienie. Nasilenie łaknienia można prawdopodobnie wiązać z działaniem tego leku na presynaptyczne receptory $\alpha 2$ i hamowaniem uwalniania noradrenaliny [2].

Efektem ośrodkowego działania klonidyny jest hamowanie gruczołów ślinowych.

Nowe pochodne imidazolowe — rilmenidyna i moksonidyna

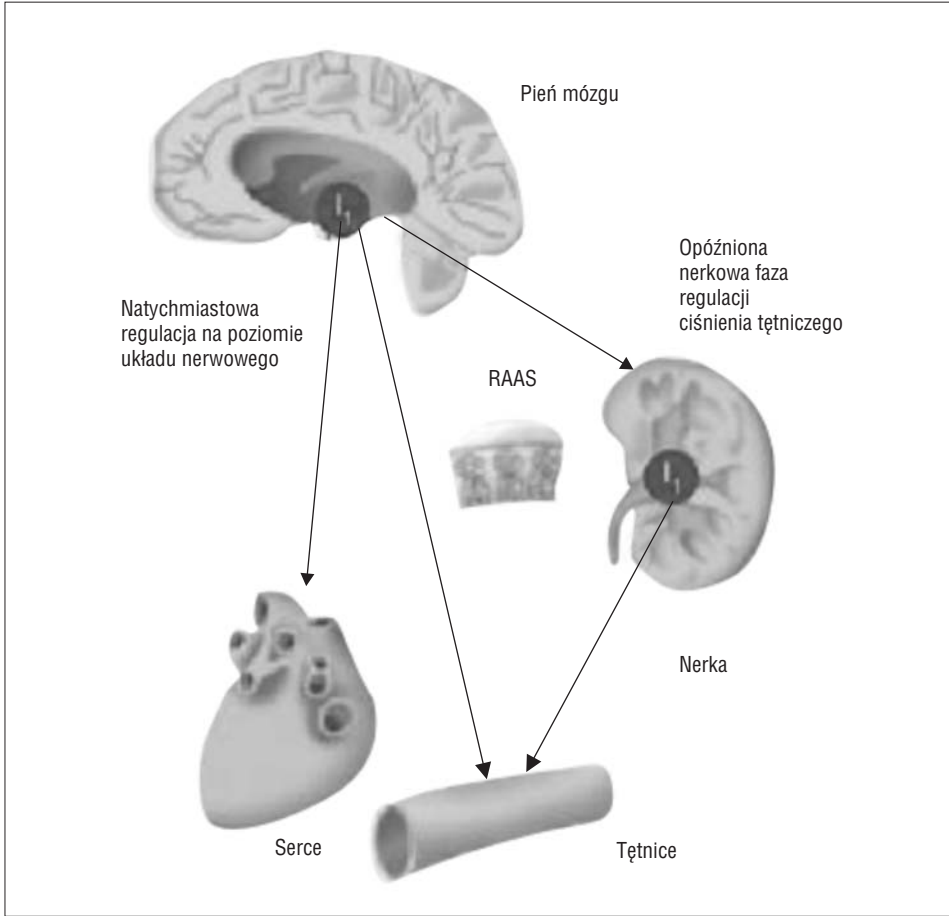
W badaniach dowiedziono, że nowe pochodne imidazolowe, rilmenidyna i moksonidyna, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptorów imidazolowych niż klonidyna [58].

Receptory imidazolowe znajdują się w ośrodkowym układzie nerwowym, a także wykryto je w niektórych narządach obwodowych (nerki, komórki α wysp trzustki). Wyróżnia się dwa podtypy tych receptorów: I_1 i I_2 . Receptory I_1 biorące udział w regulacji ciśnienia są zlokalizowane w okolicy dogłowej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego. Przypuszcza się, że receptory I_2 w podwzgórzu biorą udział w ośrodkowej regulacji stężenia glukozy we krwi, a pobudzenie receptorów I_1 w kanalikach bliższych nerek powoduje natriurezę [57].

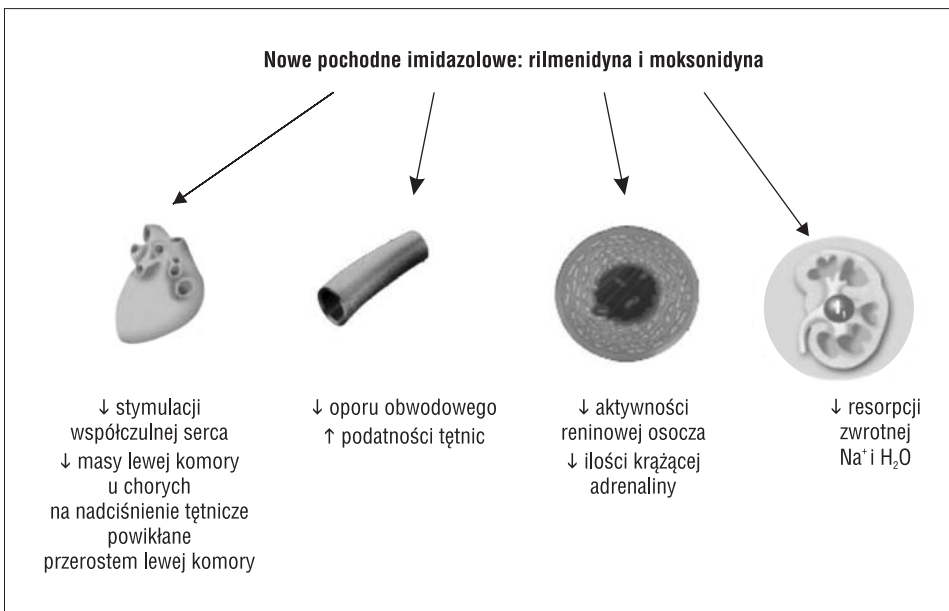
Efekt pobudzenia receptorów imidazolowych I_1 przedstawiono na rycinie 7.

Na rycinie 8 przedstawiono wielokierunkowy mechanizm działania hipotensyjnego nowych pochodnych imidazolowych.

Mechanizm hipotensyjnego działania rilmenidyny i moksonidyny polega na selektywnym wiązaniu z receptorami I_1 , zlokalizowanymi w jądrze siatkowatym bocznym rdzenia przedłużonego. Powoduje to zahamowanie aktywności obwodowego układu współczulnego i w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego, zmniejszenia pobudzającego wpływu adrenergicznego na serce, nerki oraz redukcji aktywności układu renina–angiotensyna. Nie towarzyszą temu działania niepożądane, związane z pobudzeniem receptora $\alpha 2$. Ponadto,



Rycina 7. Efekt pobudzenia receptorów imidazolowych (I_1)



Rycina 8. Wielokierunkowy mechanizm działania hipotensyjnego pochodnych imidazolowych

dzięki wpływowi na receptor I_1 , zlokalizowany w kanalikach bliższych nerek, leki te hamują zwrotne wchłanianie sodu i wody, co przeciwdziała ich retencji w ustroju i zmniejsza zawartość sodu w ścianie naczyń, wzmagając w ten sposób działanie hipotensyjne [58, 64].

Na szczególne podkreślenie zasługuje podwójny mechanizm hipotensyjnego działania nowych pochodnych imidazolowych, wynikający z podwójnego punktu uchwytu. Jeden z nich polega na regulacji czynności receptorów w pniu mózgu, co jest efektem szybkiego obniżenia ciśnienia, drugi — nerkowy, z nieco opóźnionym efektem hipotensyjnym, wynika z pobudzenia natriurezy i diurezy.

Zmniejszenie napięcia układu współczulnego pod wpływem leków z tej grupy prowadzi do obniżenia oporu naczyń obwodowych, bez wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego i objętość wyrzutową [49]. Obniżenie oporu obwodowego zaczyna się po 3 godzinach od podania rilmenidyny i utrzymuje się 24 godziny po jednorazowej dawce. Jakkolwiek działanie na poziomie receptorów w ośrodkowym układzie nerwowym prowadzi do obniżenia ciśnienia już po kilku dniach, to pełny efekt hipotensyjny rilmenidyny ujawnia się po 4–6 tygodniach leczenia. Wynika to z wymagającego dłuższego czasu, nerkowego mechanizmu działania leku, hamującego wchłanianie zwrotne wody i sodu, co umożliwia dalsze stopniowe obniżanie się ciśnienia. Długotrwałe leczenie nie wywiera ujemnego działania inotropowego, nie wpływa na objętość wyrzutową i nie zaburza fizjologicznej reakcji ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca w odpowiedzi na wysiłek. Niewielki wpływ na częstość rytmu zatokowego zależy od aktywności układu współczulnego — jeśli ma miejsce znaczne przyspieszenie rytmu zatokowego, wówczas następuje zwolnienie czynności serca. U pacjentów leczonych preparatami tej grupy rzadko występuje hipotonia ortostatyczna, ponieważ w czasie zmiany pozycji ciała zachowana jest adaptacyjna reakcja układu krążenia [65, 66].

Efekty działania w terapii nadciśnienia tętniczego, ze szczególnym omówieniem dużych randomizowanych prób klinicznych

Rezerpina i jej pochodne

Pochodne *Rauwolfia serpentina* przez wiele lat były powszechnie stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym w postaci różnych preparatów złożonych. Możliwość zagrożeń związanych z wystąpieniem stanów depresyjnych, przy stosunkowo słabym działaniu hipotensyjnym oraz wzrastającej dostępności innych skutecznych leków, spowodowała jed-

nak, że w ostatnich latach wyraźnie zaznaczyła się tendencja do ograniczenia stosowania tych leków w terapii nadciśnienia [2].

Preparaty z omawianej grupy działają łagodnie hipotensyjnie i uspokajająco. Powodują zmniejszenie zawartości noradrenaliny na zakończeniach włókien współczulnych amin katecholowych w tkankach (m.in. mózgu, sercu, ścianie naczyń krwionośnych). Działanie hipotensyjne pochodnych rezerpiny odbywa się poprzez zmniejszenie oporu obwodowego. Obserwacje u ludzi oraz u zwierząt doświadczalnych wskazują, że po podaniu tych preparatów przepływ krwi przez nerki i przesączanie kłębuszkowe nie ulegają zmianie, nie zmienia się również wyraźnie przepływ mózgowy. Pełny efekt hipotensyjny działania pochodnych *Rauwolfia* ujawnia się zwykle po upływie 2 tygodni leczenia. Po odstawieniu leków ciśnienie tętnicze po 2–3 tygodniach powraca do wartości wyjściowych. U chorych leczonych preparatami z tej grupy uzyskuje się jednakowe obniżenie ciśnienia tętniczego w pozycjach leżącej i stojącej [2, 63].

W kontrolowanych badaniach wykazano, że rezerpina, stosowana w monoterapii, wykazuje ograniczone działanie hipotensyjne, wyrażające się średnim obniżeniem ciśnienia jedynie o 3 mm Hg dla skurczowego i 5 mm Hg dla rozkurczowego ciśnienia. W połączeniu z diuretykiem tiazydowym skuteczność hipotensyjna preparatu znacznie wzrasta i wynosi średnio 14 mm Hg dla skurczowego i 11 mm Hg dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego [67]. Udowodniono, że połączenie rezerpiny z diuretykiem przewyższa skutecznością kombinację β -adrenolityku z diuretykiem [68] i powoduje istotną regresję przerostu lewej komory [69].

Guanetydyna i jej pochodne

Swego czasu guanetydyna i jej pochodne często stosowano w leczeniu umiarkowanego nadciśnienia tętniczego, ponieważ mogły być podawane raz na dobę, a wprost proporcjonalna zależność między dawką a skutecznością pozwalała u wielu chorych uzyskać efekt terapeutyczny [68]. W miarę wprowadzania do terapii nowych, skutecznych i lepiej tolerowanych leków zastosowanie guanidyny gwałtownie się zmniejszyło.

Działanie hipotensyjne guanetydyny zależy od zmniejszenia pojemności minutowej serca, spowodowanej pogorszeniem dopływu krwi żyłnej do prawej komory oraz zahamowaniem wpływu katecholamin na mięsień sercowy. W związku ze zmniejszeniem pojemności minutowej u chorych leczonych tym preparatem zmienia się przepływ krwi przez poszczególne narządy. W czasie podawania leku maleje przepływ krwi przez nerki i przesączanie kłębuszkowe oraz przepływ wątrobowy, a także, chociaż

w mniejszym stopniu, przepływ mózgowy. Obniżenie ciśnienia pod wpływem guanetydyny jest znacznie większe w pozycji stojącej. Przyjmuje się, że rozszerzenie układu żylnego, z następczym gromadzeniem krwi w zbiornikach żylnych, decyduje o stopniu obniżania się ciśnienia przy zmianie pozycji ciała na stojącą. Zahamowanie aktywności nerwów współczulnych serca przejawia się zwolnieniem jego czynności. Prawdopodobnie guanetydyna powoduje również zmniejszenie kurczliwości mięśnia sercowego [52].

Obniżenie ciśnienia tętniczego następuje dopiero po upływie 2–3 dni od rozpoczęcia leczenia. Działanie leku jest długotrwałe. Po dożylnym podaniu jego dużych dawek działanie hipotensyjne może się utrzymywać przez ponad tydzień. Po podaniu dostępnym w ciągu 72 godzin wydalą się z moczem jedynie 36% zastosowanej dawki [2].

Metyldopa

Obecnie metyldopa jest stosowana jedynie w terapii skojarzonej u chorych z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym. Szczególnie uzasadnione jest jej połączenie z lekiem moczopędnym i lekami o działaniu rozszerzającym tętniczki. Dostępność innych skutecznych leków hamujących aktywność układu współczulnego spowodowała jednak, że w porównaniu z poprzednimi latami terapia metyldopą znajduje mniejsze zastosowanie [52].

Metyldopa pozostaje preparatem pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia u kobiet ciężarnych, bezpiecznym w każdym okresie ciąży. W badaniu trwającym 7,5 roku nie stwierdzono negatywnego wpływu na rozwój 195 dzieci po zastosowaniu tego leku w okresie płodowym [70].

Klonidyna

Z powodu wprowadzenia do terapii nowych, skutecznych i lepiej tolerowanych leków hipotensyjnych klonidyna podzieliła los wyżej opisanych leków o działaniu centralnym i praktycznie nie jest zalecana w terapii hipotensyjnej [2].

Nowe pochodne imidazolowe — rilmenidyna i moksonidyna

Dotychczasowe badania kliniczne wskazują, że omawiana grupa nowych pochodnych imidazolowych skutecznie obniża ciśnienie tętnicze u znacznego odsetka chorych na łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze. Preparaty z tej grupy charakteryzują się wydłużonym czasem działania hipotensyjnego, obejmującym całą dobę i chroniącym przed porannym wzrostem ciśnienia tętniczego, związanym z większą częstością powikłań sercowo-naczyniowych. Ich zaletą jest zatem możliwość podawania w jednej dawce dobowej.

W wielu badaniach potwierdzono skuteczność hipotensyjną i dobrą tolerancję rilmenidyny w leczeniu łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego [71, 72].

W wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach, przeprowadzonych u 18 235 chorych na nadciśnienie tętnicze, oceniano skuteczność i tolerancję rilmenidyny w trakcie rocznej obserwacji. Wiek pacjentów wahał się w granicach 18–81 lat. Już po 12-tygodniowej monoterapii rilmenidyną stwierdzono normalizację ciśnienia u 82,8%, przy czym w czasie rocznej obserwacji u prawie 2/3 badanych wystarczająca była dawka 1 mg rilmenidyny (59,1%), u 23,7% konieczne było zwiększenie dawki do 2 mg na dobę, a u pozostałych dołączenie 1–2 innych leków hipotensyjnych. W grupie pacjentów z ciężkim nadciśnieniem normalizację ciśnienia tętniczego w monoterapii uzyskano u 70%. Pozostali chorzy wymagali terapii skojarzonej. Lek był dobrze tolerowany, działania niepożądane o niewielkim nasileniu wystąpiły u 29,5% leczonych i tylko u 3,6% wymagały odstawienia rilmenidyny [73].

W badaniach porównawczych z zastosowaniem atenololu wykazano podobną skuteczność obu leków, przy istotnie mniejszym wpływie rilmenidyny na zwalnianie częstości rytmu serca. Objawy sedacji częściej obserwowano u chorych leczonych atenolem niż u przyjmujących rilmenidynę [72]. W innych badaniach porównywano wpływ rilmenidyny i atenololu na wysiłek dynamiczny, na reakcję na stres emocjonalny i czynność układu autonomicznego u chorych na łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze. Wykazano zbliżone hipotensyjne działanie obu leków w warunkach stresu emocjonalnego i wysiłku fizycznego. Także w przypadku obu leków była zachowana fizjologiczna reakcja w testach czynnościowych układu autonomicznego. Atenolol hamował przyspieszenie czynności serca w odpowiedzi na wysiłek i w próbie Valsalvy, natomiast rilmenidyna nie wpływała na fizjologiczną reakcję częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego w próbach czynnościowych układu autonomicznego [74].

W badaniach porównujących rilmenidynę z hydrochlorotiazidem u osób w podeszłym wieku wykazano, że skuteczność hipotensyjna obu leków była podobna, przy znacznie mniejszym nasileniu działań niepożądanych po rilmenidynie. W grupie leczzonej diuretykiem, w przeciwieństwie do leczonych rilmenidyną, stwierdzono istotne obniżenie stężeń potasu, chlorków, podwyższenie stężeń kwasu moczowego i triglicerydów [75]. W badaniu porównującym rilmenidynę z kaptoprilem i amlodipiną wykazano podobną ich tolerancją i skuteczność [76, 77].

W szeroko zakrojonych badaniach w dużej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze obarczonych

wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak cukrzyca, dyslipidemia, przewlekła niewydolność nerek, dławica piersiowa lub niewydolność serca, przeprowadzono roczną obserwację i leczenie rilmenidyną. U 94% badanych uzyskano normalizację ciśnienia [78].

Wykazano, że nowe pochodne imidazolowe są lekami skutecznymi także w prewencji powikłań nadciśnienia, w mechanizmie niezależnym tylko od efektu hipotensyjnego.

W badaniach Trimarco i wsp. [79] roczne leczenie rilmenidyną powodowało korzystną redukcję przerostu komory. Zmniejszenie wskaźnika masy lewej komory w grupie leczonej pochodną imidazolową było zbliżone do wpływu inhibitora konwertazy, ale istotnie większe w porównaniu z działaniem antagonistów wapnia, diuretyków czy β -adrenolityków. Ten korzystny wpływ pochodnej imidazolowej na masę lewej komory przypisuje się nie tylko obniżeniu ciśnienia tętniczego, ale także interakcji z innymi czynnikami neurohormonalnymi, mającymi udział w wywoływaniu przerostu lewej komory, takimi jak: zmniejszenie aktywności układu współczulnego, układu renina–angiotensyna, zmniejszenie stężenia aldosteronu [79, 80]. W czasie leczenia rilmenidyną wykazano także redukcję stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) i dodatnią istotną korelację między jego stężeniem a masą lewej komory oraz obniżenie stężenia ANP równoległe do regresji masy lewej komory. Obserwacja ta wskazuje na zahamowanie postępu strukturalnych patologicznych zmian w sercu i przywrócenie fizjologicznej, prawidłowej struktury mięśnia przez ten lek [79].

Na podstawie przeprowadzonych randomizowanych prób klinicznych oraz badań doświadczalnych przypuszcza się, że kardioprotekcyjne działanie nowych pochodnych imidazolowych jest spowodowane: obniżeniem ciśnienia tętniczego, zmniejszeniem obciążenia następczego, zmniejszeniem zapotrzebowania komórek mięśnia sercowego na tlen, przeciwdziałaniem przerostowi mięśnia sercowego, redukcją masy lewej komory oraz zmniejszeniem ilości i gęstości kolagenu w komórkach mięśnia sercowego, a także zwiększeniem podatności tętnic i zapobieganiem zaburzeniom rytmu serca.

Pochodne imidazolowe w leczeniu skojarzonym mogą być łączone z wszystkimi lekami przeciwnadciśnieniowymi z podstawowych grup. Potwierdzono to w grupie 18 000 chorych na nadciśnienie w ciągu rocznej obserwacji [72].

Efekty pozahipotensyjne i inne wskazania

Wykrycie receptorów imidazolowych w tkankach obwodowych, poza rdzeniem przedłużonym, zrodzi-

ło wiele spekulacji na temat perspektyw zastosowania agonistów I_1 w terapii nie tylko hipotensyjnej. Niedawno wykryto ich obecność w komórkach α wysp Langerhansa trzustki, co stworzyło nowe hipotezy na temat wpływu związków imidazolowych na regulację wewnątrzwydzielniczą trzustki.

Przypuszcza się, że związki imidazolowe mogą zapobiegać rozwojowi niedokrwienia mózgu, brać udział w leczeniu zaburzeń nastroju, arytmii serca, cukrzycy i otyłości [57].

W badaniach doświadczalnych wykazano, że rilmenidyna przeciwdziała częstoskurczom komorowym wywołanym stymulacją adrenergiczną i podwyższa próg arytmogenny w odpowiedzi na działanie adrenaliny proporcjonalnie do stosowanej dawki. Zapobiega wywołanym przez adrenalinę zaburzeniom rytmu w czasie anestezji halotanowej i efekt ten jest silniejszy niż działanie hipotensyjne, ponieważ został wywołany przez rilmenidynę w dawkach mniejszych niż hipotensyjne. Działanie przeciwadrenergiczne jest silniejsze od hipotensyjnego i jest następstwem działania przywracającego równowagę między układem sympatycznym a parasympatycznym. Przez swój wpływ na jądro siatkowate boczne prawdopodobnie wzmacnia przepływ impulsów z jądra nerwu błędnego [81, 82].

Nowe pochodne imidazolowe należą do leków korzystnie wpływających na profil lipidowy i gospodarkę węglowodanową.

W badaniach porównawczych rilmenidyny z atenololem wykazano, że w czasie kilkumiesięcznego leczenia rilmenidyna nie wpływała na stężenie cholesterolu frakcji HDL, natomiast istotnie obniżała stężenie cholesterolu frakcji LDL, w przeciwieństwie do grupy leczonej atenololem, w której stwierdzono istotne obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL bez wpływu na LDL [72].

W innych badaniach porównano działanie hipotensyjne, tolerancję i wpływ na metabolizm lipidów rilmenidyny i kaptoprilu. Roczna obserwacja wykazała, że leczenie rilmenidyną, podobnie jak kaptoprilem, nie zmieniło stężenia lipidów [77].

Podobne korzystne właściwości pochodnych imidazolowych wykazano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach u otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, hipertriglicydemią i zaburzeniami tolerancji glukozy. W badaniach tych porównano skuteczność hipotensyjną rilmenidyny i amlodipiny oraz ich wpływ na metabolizm lipidów, glukozy i parametry fibrynolizy. Wykazano, że hipotensyjne działanie obu leków było zbliżone, ale tylko w grupie leczonej rilmenidyną stwierdzono niższe stężenie glukozy na czczo i po obciążeniu glukozą [76]. Nasuwa to przypuszczenie, że rilmenidyna zwiększa wrażliwość na insulinę.

U chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym przeprowadzono, metodą podwójnie ślepej próby, randomizowane, kontrolowane badania porównawcze rilmenidyny i kaptoprilu, oceniające skuteczność działania hipotensyjnego oraz wpływu na rozwój mikroalbuminurii. Dowiedziono, że rilmenidyna wykazuje porównywalne działanie hipotensyjne u chorych na cukrzycę, ale również zmniejsza mikroalbuminurię w stopniu podobnym do kaptoprilu. Zmniejszenie mikroalbuminurii pod wpływem rilmenidyny wskazuje na jej nefroprotektoryjne działanie i skuteczność u chorych na cukrzycę [83].

Działania niepożądane i przeciwwskazania

Stare leki działające centralnie charakteryzują się istnieniem bardzo wielu działań niepożądanych w przebiegu ich przyjmowania i z tego powodu aktualnie niezwykle rzadko są stosowane w terapii hipotensyjnej. Nowe pochodne imidazolowe (rilmenidyna, moksonidyna) są dobrze tolerowane i praktycznie pozbawione większości działań niepożądanych.

Pochodne rezerpiny

Podaniu rezerpiny może towarzyszyć wiele objawów niepożądanych, niejednokrotnie uciążliwych dla chorego. Do najczęstszych, występujących u około 30% leczonych, należą: obrzmienie błony śluzowej nosa, senność i obniżenie sprawności intelektualnej. Podczas leczenia obserwuje się także biegunki, nudności, zawroty głowy i objawy parkinsonizmu. Jednoczesne stosowanie barbituranów może zwiększyć częstość i nasilenie działań niepożądanych, związanych z ośrodkowym układem nerwowym, towarzyszących leczeniu rezerpiną. Niekiedy obserwuje się bradykardię, rzadziej objawy niewydolności krążenia, które mogą zależeć od nadmiernej retencji soli i wody. Rezerpina wpływa na zwiększenie wydzielania kwasu solnego w żołądku, może więc powodować pojawienie się lub nasilenie objawów choroby wrzodowej. Przeciwwskazaniem do stosowania tego leku jest czynna choroba wrzodowa. Bez względu na wskazanie do odstawienia rezerpiny jest wystąpienie depresji, której mogą towarzyszyć tendencje samobójcze. Może ona wystąpić w różnym okresie leczenia, zazwyczaj przy stosowaniu większych dawek. Odstawienie leku najczęściej wystarcza, aby depresja ustąpiła, jednak w przypadkach o cięższym przebiegu może być konieczne dodatkowe leczenie [2, 3, 63].

Guanetydyna i jej pochodne

W czasie leczenia guanetydyną może się pojawić wiele działań nieporządkanych, z których najistotniejszym jest hipotonia ortostatyczna, najsilniej wyrażo-

na w godzinach porannych. Wysiłek fizyczny, podwyższona temperatura ciała i otoczenia oraz spożycie alkoholu mogą ją nasilać. Niekiedy jest ona tak silnie wyrażona, że może prowadzić do znacznych zaburzeń krążenia mózgowego czy wieńcowego. Powszechnym objawem towarzyszącym leczeniu guanetydyną jest bradykardia. Często także stwierdza się zaburzenia erekcji i ejakulacji. Niekiedy występuje biegunka. Lek może nasilać objawy bronchospastyczne. Ze względu na uwalnianie pod wpływem guanetydyny katecholamin z zasobów tkankowych jest ona bezwzględnie przeciwwskazana w wypadku guza chromochłonnego. Z uwagi na często towarzyszące działania niepożądane, a zwłaszcza hipotonię ortostatyczną oraz niekorzystny wpływ na czynność nerek, lek ten nie znajduje zastosowania w rutynowym leczeniu hipotensyjnym [2, 68].

Metildopa

Do najczęstszych objawów niepożądanych w przebiegu leczenia metyldopą należą: suchość w jamie ustnej, senność, uczucie zmęczenia, koszmarny sny i hipotonia ortostatyczna, występująca zwłaszcza w godzinach porannych. Niekiedy zauważalne są zmiany skórne o charakterze pokrzywki lub wyprysku. Lek może powodować zaburzenia potencji. Większość tych objawów jest zwykle umiarkowanie wyrażona, pojawiają się one jedynie na początku stosowania i rzadko skłaniają do zaprzestania leczenia.

Do rzadko występujących, ale wymagających odstawienia leku, działań niepożądanych należą skłonność do depresji, gorączka, dodatni odczyn Coombsa, obecność przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy, niedokrwistość hemolityczna, granulocytopenia, trombocytopenia. W związku z potencjalnie hepatotoksycznym działaniem leku jest on przeciwwskazany u chorych z marskością i zapaleniem wątroby [2].

Klonidyna

W trakcie leczenia klonidyną najczęstszymi objawami niepożądanymi są: suchość w jamie ustnej, senność lub zaburzenia snu. Objawy te są najwyraźniej zaznaczone na początku leczenia lub w czasie stosowania większych dawek. Hipotonia ortostatyczna występuje rzadko. Niekiedy chorzy skarżą się na bolesność ślinianek przyusznych.

Szczególnego podkreślenia wymagają groźne objawy towarzyszące nagłemu odstawieniu leku, zwłaszcza przy jego dłuższym stosowaniu. W takich przypadkach obserwuje się gwałtowny wzrost ciśnienia i występowanie innych objawów przypominających napad *pheochromocytoma*. Jest to prawdopodobnie związane z nagłym uwolnieniem katechola-

min z magazynów tkankowych. Objawy te opanowuje się, podając klonidynę lub leki blokujące receptory α - i β -adrenergiczne. U chorych na cukrzycę typu 1 klonidyna powinna być podawana ostrożnie, z uwagi na możliwość nasilenia przez lek poinsulinoowej hipoglikemii. Przeciwwskazaniem do stosowania klonidyny jest nadwrażliwość na klonidynę, zespół chorego węzła oraz stany depresyjne [2].

Pochodne imidazolowe — rilmenidyna i moksonidyna

Pochodne imidazolowe są lekami dobrze tolerowanymi — częstość objawów niepożądanych jest zbliżona do obserwowanej przy stosowaniu placebo. W badaniach kontrolowanych częstość działań niepożądanych po rilmenidynie wynosi 4–8% i jest 2–3-krotnie mniejsza niż po klonidynie i metyldopie [71]. Ilość i nasilenie objawów niepożądanych zwiększa się wraz ze wzrostem dawki leku i jest efektem wpływu na receptory α_2 .

Niekiedy obserwowano: zmęczenie, zawroty, bicie serca, biegunki, depresję, obrzęki, uderzenia gorąca, zaparcia, zimne kończyny, zaburzenia seksualne. Objawy pochodzenia centralnego, takie jak suchość w ustach, senność, działanie sedatywne, występują rzadko.

Pochodne imidazolowe są przeciwwskazane u chorych z ciężką depresją i w bardzo zaawansowanej niewydolności nerek. Chociaż u zwierząt nie obserwowano działań embriotoksycznych ani teratogennych, nie zaleca się stosowania tego leku u kobiet w ciąży i u dzieci, z powodu braku w tym zakresie odpowiednio udokumentowanych doświadczeń. U matek karmiących omawiana grupa leków jest przeciwwskazana, gdyż przenikają do mleka [59].

Podsumowanie

Obecnie leki działające centralnie zalicza się do leków hipotensyjnych drugiego rzutu. Do najbardziej znanych i najczęściej stosowanych preparatów działających ośrodkowo należą: metyldopa, klonidyna oraz pochodne imidazolowe (rilmenidyna i moksonidyna).

Działanie metyldopy jest złożone i zależy w głównej mierze od wytworzenia z α -metyldopy α -metylonoradrenaliny. Zastępując noradrenalinę na zakończeniach nerwowych, pełni ona rolę fałszywego przekaźnika nerwowego. Podkreśla się również wpływ leku na ośrodkowy układ nerwowy oraz hamowanie aktywności układu renina–angiotensyna. Duża częstość działań niepożądanych ograniczyła powszechne zastosowanie metyldopy w leczeniu nadciśnienia, jakkolwiek u kobiet w ciąży

ży lek ten ma ugruntowaną pozycję. Ponadto jest stosowany w nadciśnieniu opornym na leczenie i w nadciśnieniu współistniejącym z niewydolnością nerek.

Klonidynę wprowadzono do praktyki klinicznej na przełomie lat 60. i 70. ubiegłego wieku. Podstawowy mechanizm działania hipotensyjnego polega na hamowaniu aktywności układu współczulnego poprzez wpływ na receptory imidazolowe zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym. Objawy niepożądane, takie jak suchość w jamie ustnej, senność, wzrost ciśnienia związany z nagłym odstawieniem, ograniczyły jej zastosowanie.

W latach 90. wprowadzono nowe pochodne imidazolowe — rilmenidynę i moksonidynę, które wykazują większe powinowactwo do tych receptorów niż klonidyna. Zaletą tych leków jest dobra tolerancja przez chorych, długotrwały okres działania i neutralność metaboliczna. Z tego względu są szczególnie zalecane u osób młodych, ze wzmożoną aktywnością współczulną, i u pacjentów z zespołem metabolicznym.

Piśmiennictwo

1. Moser M. Myths, misconceptions and heroics. The story of the treatment of hypertension from the 1930's. Le Jacq Communications, Inc., Greenwich, Connecticut 1997: 1–68.
2. Kaplan N.M. Kaplan's clinical hypertension. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002.
3. Moser M. Clinical management of hypertension. Professional Communications Inc., New York 1999: 1–20.
4. Veelken R., Schmieder R.E. Overview of α_1 -adrenoreceptor antagonism and recent advances in hypertensive therapy. Am. J. Hypertens. 1996; 9: 139S–149S.
5. Fulton B., Wagstaff A.J. Doxazosin: an update of its clinical pharmacology and therapeutic applications in hypertension and benign prostatic hyperplasia. Drugs 1995; 49: 295–320.
6. Cubbeddu L.X., Fuenmayor N., Caplan N., Ferry D. Clinical pharmacology of doxazosin in patients with essential hypertension: a clinical overview. Clin. Pharmacol. Ther. 1987; 41: 439–449.
7. Chung M., Vashi V., Chung M. i wsp. Clinical pharmacokinetics of doxazosin in a controlled-release gastrointestinal therapeutic system (GITS) formulation. Br. J. Clin. Pharmacol. 1999; 48: 678–687.
8. Insel P.A. Adrenergic receptors—evolving concepts and clinical implications. N. Engl. J. Med. 1996; 344: 580–585.
9. Van Zweiten P.A., Timmermans P.B., Van Brummelen P. Role of alpha adrenoreceptors in hypertension and in antihypertensive drug treatment. Am. J. Med. 1984; 7 (supl. 4A): 17–25.
10. Graham R.M., Pettinger W.A. Effects of prazosin and phenolamine on arterial pressure, heart rate, and renin activity. Evidence in the conscious rat for functional significance of the presynaptic alpha-blockade. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1982; 4: 44–52.
11. Meredith P.A., Elliott H.L., Kelman A.W. i wsp. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the alpha adrenoreceptor antagonist doxazosin. Xenobiotica 1988; 18: 123–129.

12. Taylor H. Pharmacotherapeutic status of doxazosin and role in coronary risk reduction. *Am. Heart J.* 1988; 116: 1735–1741.
13. Elliott H.L., Meredith P.A., Reid J.L. Pharmacokinetic overview of doxazosin. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 768–818.
14. D'Eletto R., Javitt N. Effect of doxazosin on cholesterol synthesis in cell culture. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1989; 13 (supl. 2): S1–S4.
15. Jansen H., Lammers R., Baggen M. i wsp. Effects of doxazosin on lipids, lipoprotein lipases, and cholesterol synthesis in the golden hamster. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1989; 13 (supl. 2): S5–S9.
16. Giorda C., Appendino M., Mason M.G. i wsp. Alpha-1 blocker doxazosin improves peripheral insulin sensitivity in diabetic hypertensive patients. *Metabolism* 1995; 44: 673–676.
17. Michel M.C., Brodde O.E., Insel P.A. Peripheral adrenergic receptors in hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 107–20.
18. Neaton J.D., Grimm J.R.H., Princeas R.J. i wsp. Treatment of mild hypertension study. Final results. *J. Am. Med. Ass.* 1993; 270: 713–724.
19. 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: 2560–2575.
20. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
21. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze 2003; 7 (supl. A): 1–21.
22. Deter G., Cutler R.E., Dietz A.J. i wsp. Comparison of the safety and efficacy of once-daily terazosin versus twice-daily prazosin for the treatment of mild to moderate hypertension. *Am. J. Med.* 1986; 80 (supl. 5B): 62–67.
23. McNair A., Rasmussen S., Nielsen P.E. i wsp. The antihypertensive effect of prazosin on mild to moderate hypertension, changes in plasma volume, extracellular volume and glomerular filtration rate. *Acta Med. Scand.* 1980; 207: 413–416.
24. New Zealand Hypertension Study Group. Four-to-seven-year follow-up of patients on prazosin. *NZ. Med. J.* 1980; 92: 341–342.
25. Weber M.A., Tonkon M.J., Klein R.C. Effect of antihypertensive therapy on the circadian blood pressure patient. *Am. J. Med.* 1987; 82 (supl. 1A): 50–52.
26. Lee D., Lu Z.W., DeQuattro V. Neural mechanisms in primary hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 47–53.
27. Levy D., Walmsley P., Levenstein P. Principal results of the hypertension and lipid trial (HALT): A multicenter study of doxazosin in patients with hypertension. *Am. Heart J.* 1996; 131: 966–973.
28. Cox D.A., Leader J., Milson J. The antihypertensive effects of doxazosin: a clinical overview. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 21: 83S–90S.
29. Brown M.J., Dickerson J.E.C. Alpha-blockade and calcium antagonism: an effective and well-tolerated combination for the treatment of resistant hypertension. *J. Hypertens.* 1995; 13: 701–707.
30. Humphreys J.E., Waite M.A. Alpha-1 blockers: a new generation of antihypertensive agents. *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; 14: 263–283.
31. Grimm R.H. Jr., Flack J.M., Grandits G.A. i wsp. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA* 1996; 275: 1549–1556.
32. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlorothalidone. *JAMA* 2000; 283: 1967–1975.
33. Messerli F.H. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. *Lancet* 2000; 355: 863.
34. Lasagna I. Diuretics versus alpha-blockers for treatment of hypertension. *JAMA* 2000; 283: 2013–2014.
35. Cohn J., Archibald D.G., Zeiesche S. i wsp. Effects of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1547–1552.
36. Kostis J., Davis B.R., Cutler J.A. i wsp. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212–216.
37. Pickering T., Walmsley P. Incidence of selected cardiovascular events from comparative trials of doxazosin standard or doxazosin GITS. *J. Hypertens.* 2001; 19 (supl. 2): S241.
38. Goode G.K., Miller J.P., Heagerty A.M. Hyperlipidaemia, hypertension and coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345: 362–364.
39. Sheu W.H., Swislocki A.L., Hoffman B.B. i wsp. Effect of prazosin treatment on HDL kinetics in patients with hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1990; 3: 761–768.
40. Rachmani R., Levi Z., Slavachevsky I. i wsp. Effect of an α -adrenergic blocker, and ACE inhibitor and hydrochlorothiazide on blood pressure and on renal failure in type 2 diabetic patients with hypertension and albuminuria. *Nephron* 1998; 80: 175–182.
41. Lithell H.O. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203–209.
42. Giordano M., Matsuda M., Sanders L. i wsp. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Ca-channel antagonism and α -adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. *Diabetes* 1995; 44: 665–671.
43. Holdaas H., Hartmann A., Berg K.J. i wsp. Contrasting effects of angiotensin converting inhibitor and alpha-1 antagonist on albuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus patients with nephropathy. *J. Intern. Med.* 1995; 237: 63–71.
44. Coughlin D.S. Prazosin treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia. *JAMA* 1980; 244: 1360.
45. Thompson K.E., Friberg P., Adams M.A. Vasodilators inhibit acute α 1 adrenergic receptor-induced trophic responses in the vasculature. *Hypertension* 1992; 20: 809–815.
46. Grimm R.H., Grandits G.A., Cutler J.A. i wsp. Relationships of quality of life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 930–935.
47. Esler M. Sympathetic nervous system: Contribution to human hypertension and related cardiovascular diseases. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 26 (supl. 2): 24–28.
48. Julius S., Krause L., Schork N.J. i wsp. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh. *J. Hypertens.* 1991; 9: 77–84.
49. Julius S., Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 113–120.
50. Chalmers J.P., Pilowski P.M. Brain stem and bulbospinal neurotransmitter system in the control of blood pressure. *J. Hypertens.* 1991; 9: 675–694.
51. Van Zwieten P.A., Chalmers J.P. Different types of centrally acting antihypertensives and their targets in the central nervous system. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1994; 8: 787–799.

52. Van Zwieten P.A. i wsp. The pharmacological base of the hypotensive activity and side effects of alfa-methyl-DOPA, clonidine and guanfacine. *Hypertension* 1984; 6: 11–28.
53. Van Zwieten P.A. The renaissance of centrally acting anti-hypertensive drugs. *J. Hypertens.* 1999; 17 (supl. 3): 15–21.
54. Reis D.J. Neurons and receptors in the rostroventrolateral medulla mediating the antihypertensive actions of drugs acting at imidazoline receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996; 27 (supl. 3): 11–18.
55. Parini A., Moudanos C.G., Pizzinat N., Lanier S.M. The elusive family of imidazoline binding sites. *Trends Pharmacol. Sci.* 1996; 17: 13–16.
56. Bousquet P., Feldman J., Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984; 230: 232–236.
57. Bousquet P. Imidazoline receptors: From basic concepts to recent developments. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 26 (supl. 2): 1–6.
58. Safar M.E. Rilmenidine: A novel antihypertensive agent. *Am. J. Med.* 1989; 87 (supl. 3C): 24–29.
59. Genissel P., Bromet N., Fourtillan J.B., Mignot A., Albin H. Pharmacokinetics of rilmenidine in healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 47D–53D.
60. Aparicio M., Dratwa M., el Esper N. i wsp. Pharmacokinetics of rilmenidine in patients with chronic renal insufficiency and in hemodialysis patients. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 43A–50A.
61. Luccioni R., Lambert M., Ambrosi P., Scemama M. Dose-effect relationship of rilmenidine after chronic administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 45: 157–160.
62. Dollery C.T., Davies D.S., Duchier J., Pannier B., Safar M.E. Dose and concentration — effect relations for rilmenidine. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 60D–66D.
63. Cohen S.I., Young M.W., Lau S.H. i wsp. Effects of reserpine therapy on cardiac output and atrioventricular conduction during rest and controlled heart rates in patients with essential hypertension. *Circulation* 1968; 37: 738–745.
64. Couprie I., Podevin R.A., Dausse J.P., Parini A. Evidence for imidazoline binding sites in basolateral membranes from rabbit kidney. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987; 147: 1055–1060.
65. McKaigue J.P., Harron D.W. The effects of rilmenidine on tests of autonomic function in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52: 511–517.
66. N'Guyen Van Cao A., Levy B., Slama R. Noninvasive study of cardiac structure and function after rilmenidine for essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 72D–75D.
67. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. Double-blind control study of antihypertensive agents. II: Further report on the comparative effectiveness of reserpine, reserpine and hydralazine and three ganglion blocking agents, chlorisondamine, mecamlamine, and pentolinium tartrate. *Arch. Intern. Med.* 1962; 110: 222–229.
68. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. Multiclinic controlled trial of bethadine and guanethidine in severe hypertension. *Circulation* 1977; 55: 519–525.
69. Pittrow D.B., Horn H.J., Detmar K. i wsp. Impact of a low-dose reserpine/thiazide combination on left ventricular hypertrophy. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10 (część 2): 50A.
70. Mugo M., Govindarajan G., Kurukulasuriya L.R., Sowers J.R., McFarlane S.I. Hypertension in pregnancy. *Curr. Hypertens. Rep.* 2005; 7: 348–354.
71. Osterman G., Brisgand B., Schmitt J., Fillastre J.P. Efficacy and acceptability of rilmenidine for mild to moderate systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 76D–80D.
72. Dallochio M., Gosse P., Fillastre J.P. i wsp. Rilmenidine a new antihypertensive agent in the first-line treatment of essential hypertension. *Presse Med.* 1991; 20: 1265–1271.
73. Luccioni R. Pharmacologic evaluation of rilmenidine in 18,235 hypertensive patients. *Presse Med.* 1995; 24: 1857–1864.
74. Panfilov V., Morris A.D., Donnelly R., Scemama M., Reid J.L. The effects of rilmenidine and atenolol on mental stress, dynamic exercise and autonomic function in mild to moderate hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40: 563–569.
75. Pelemans W., Verhaeghe J., Creytsens G. i wsp. Efficacy and safety of rilmenidine in elderly patients — comparison with hydrochlorothiazide. The Belgian Multicentre Study Group. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 51A–57A.
76. De Luca N., Izzo R., Fontana D. i wsp. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *Am. J. Hypertension* 2000; 18: 1515–1522.
77. Scemama M., Fevrier B., Beucler I., Dairou F. Lipid profile and antihypertensive efficacy in hyperlipidemic hypertensive patients.: comparison of rilmenidine and captopril. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 26 (supl. 2): 34–39.
78. Mpoy M., Vandeleene B., Ketelslegers J.M., Lambert A.E. Treatment of systemic hypertension in insulin-treated diabetes mellitus with rilmenidine. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 91D–94D.
79. Trimarco B., Rosiello G., Sarno D. i wsp. Effects of one-year treatment with rilmenidine on systemic hypertension-induced left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 36A–42A.
80. Trimarco B., Morisco C., Sarno D. i wsp. Rilmenidine in patients with left ventricular hypertrophy : Beyond the reduction of left ventricular mass. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 26 (supl. 2): 29–33.
81. Mammoto T., Kamibayashi T., Hayashi Y., Takada K., Yamatodani A., Yoshiya I. Rilmenidine prevents epinephrine induced arrhythmias in Halothane-anesthetized dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 26 (supl. 2): 40–43.
82. Roegel J.C., Yannoulis N., De Jong W., Feldman J., Bousquet P. Preventing effect of rilmenidine on the occurrence of neurogenic ventricular arrhythmias in rabbits. *J. Hypertens.* 1998; 16 (supl.): 39–43.
83. Bauduceau B., Mayaudon H., Dupuy O. Rilmenidine in the hypertensive type-2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril. *J. Cardiovasc. Risk.* 2000; 7: 57–61.