

## Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego — jakie mamy wątpliwości?

### Pharmacological treatment of hypertension — questions and doubts

Danuta Czarnecka

Ponad 50 lat temu George Pickering ustalił, że nie ma prostego podziału między prawidłowym ciśnieniem tętniczym a nadciśnieniem [1]. Biorąc pod uwagę, że ryzyko sercowo-naczyniowe wzrasta liniowo już przy wartościach ciśnienia tętniczego mieszczących się w granicach wysokich prawidłowych, kryterium rozpoczęcia terapii stała się ocena wychodząca poza same wartości ciśnienia, opierająca się na całkowitym ryzyku sercowo-naczyniowym obliczonym indywidualnie dla każdego pacjenta [2, 3].

Czy jednak oszacowanie ryzyka przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych i zgonów pozwala zastąpić wartości ciśnienia tętniczego *per se* przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii? Zgodnie z oceną ryzyka, 50-letnia kobieta z ciśnieniem tętniczym w granicach 180/100 mm Hg, bez innych czynników ryzyka nie powinna otrzymywać leków hipotensyjnych, ponieważ jej 5-letnie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wynosi tylko 3%. Jednakże taka kalkulacja ryzyka nie uwzględnia nieuniknionego i niekorzystnego wpływu utrzymującego się wysokiego ciśnienia tętniczego na funkcję nerek, przerost lewej komory z dysfunkcją rozkurczową i ryzykiem migotania przedsionków czy uszkodzenie naczyń. Ponadto dodatkowe czynniki ryzyka często współistniejące z nadciśnieniem, takie jak otyłość brzuszna, mikroalbuminuria, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego czy hiperurykemia obecnie nie są włączone do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, co niejednokrotnie zaniża ryzyko powikłań. W opinii Normana M. Kaplana [4] ocena ryzyka powinna być podstawą do określenia ogólnego wpływu nadciśnienia tętniczego i kosztów terapii w odniesieniu do jej skuteczności, podczas gdy wysokość ciśnienia tętniczego powinna być nadal uwzględniana przy podejmowaniu decyzji o włączeniu farmakoterapii w przypadku in-

dywidualnego pacjenta. Zalecenia terapeutyczne mogą łączyć te modele postępowania, na przykład *British Hypertension Society* rekomenduje leczenie farmakologiczne u wszystkich pacjentów z ciśnieniem tętniczym  $\geq 160/100$  mm Hg (z niższymi wartościami dla pacjentów z cukrzycą) i ocenę ryzyka u pacjentów z ciśnieniem tętniczym  $\geq 140/90$  mm Hg [5, 6].

### Redukcja ciśnienia — czy jednakowa terapia dla wszystkich?

Dwie metaanalizy obejmujące randomizowane próby kliniczne zakończone do połowy 2003 roku przyniosły jednakowe wnioski [7, 8]. Po pierwsze, obniżenie ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu jakichkolwiek leków redukuje chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Po drugie, redukcja śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych jest porównywalna dla wszystkich klas leków. Po trzecie, poszczególne klasy leków w różnym stopniu zapobiegają powikłaniom sercowo-naczyniowym.

W badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) [9], porównującym trzy rodzaje terapii: diuretykiem, antagonistą wapnia i inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), nie wykazano różnic zależnych od rodzaju stosowanego leku w odniesieniu do powikłań, takich jak: choroba niedokrwienna serca zakończona zgonem, niezakończony zgonem zawał serca czy śmiertelność ogólna. Mimo to w większości zaleceń rekomenduje się jako leki pierwszego rzutu diuretyki, w dodatku pomijając fakt zwiększenia liczby nowych przypadków cukrzycy w grupie leczonej diuretykami [10]. Pomija się również fakt, że w większości badań porównujących różne

klasy leków obserwowano małe, ale klinicznie znaczące różnice ciśnienia tętniczego, które prawdopodobnie odpowiadały za większe korzyści wynikające ze stosowania jednych leków w porównaniu z innymi.

Ponadto zwrócono uwagę, że często stosowany  $\beta$ -adrenolityk — atenolol — nie wykazuje działania kardioprotekcyjnego [11], a leczenie diuretykiem (w połączeniu z  $\beta$ -adrenolitykiem lub bez niego) wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z innymi schematami leczenia [12, 13]. Część badaczy kwestionuje słuszność stosowania  $\beta$ -adrenolityków jako leków pierwszego rzutu, szczególnie w połączeniu z dużą dawką diuretyku.

Dotychczas przeważała opinia, że protekcyjny wpływ wszystkich klas leków przeciwnadciśnieniowych na śmiertelność sercowo-naczyniową jest taki sam przy jednakowej redukcji ciśnienia tętniczego, a absolutna korzyść jest największa u osób starszych oraz zależy od spadku ciśnienia skurczowego [14].

Czy badanie *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial* (ASCOT) [15] przeprowadzone z udziałem 20 000 pacjentów zmieniło to stanowisko?

Badanie przerwano przedwcześnie z powodu zmniejszenia śmiertelności w grupie otrzymującej leczenie skojarzone antagonistą wapnia (amlodipina) i inhibitorem ACE (perindopril). Czy wyniki tego badania obalają hipotezę, że jednakowa redukcja ciśnienia tętniczego niesie ze sobą jednakowe korzyści, faworyzując skojarzenie antagonisty wapnia i inhibitora ACE jako leków pierwszego rzutu? Czy pierwsze miejsce  $\beta$ -adrenolityków i diuretyków, przez tak długi czas stanowiących podstawę terapii hipotensyjnej i będących lekami pierwszego rzutu, jest obecnie zagrożone?

Wydaje się, że  $\beta$ -adrenolityki straciły swój uprzywilejowany status leków pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym. Kilka istotnych argumentów przemawia za przesunięciem leków  $\beta$ -adrenolitycznych do grupy leków drugiego rzutu. Główny argument to wyniki badania ASCOT, w którym skojarzenie  $\beta$ -adrenolityku z diuretykiem jako leków pierwszego rzutu okazało się niekorzystne. Inne powody to wyniki metaanaliz wskazujące, że: stosowanie atenololu prawdopodobnie jest mniej korzystne w odniesieniu do powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z innymi grupami leków; atenolol jest tylko nieznacznie skuteczniejszy od placebo w redukcji ryzyka udarów mózgu [11]; leczenie  $\beta$ -adrenolitykiem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nowych przypadków cukrzycy, zwłaszcza w połączeniu z diuretykiem, w porównaniu z inhibitorami ACE, lekami blokującymi receptor AT1 dla angiotensyny II (ARB,

*angiotensin receptor blocker*) czy antagonistami wapnia (CCB, *calcium channel blockers*) [12, 13]; wykazuje działania uboczne, jak negatywny wpływ na gospodarkę lipidową, problemy z potencją oraz zwiększa przyrost masy ciała.

Jednak, czy można powiedzieć, że wszystkie leki  $\beta$ -adrenolityczne są jednakowo niekorzystne?

Wydaje się, że nie i z pewnością należy zachować dużą rozwagę przy ich ocenie. Po pierwsze, nieskuteczność terapii opartej na atenololu może wynikać z krótkiego działania leku, niezapewniającego 24-godzinnej kontroli przy dawkowaniu raz na dobę. Po drugie, efekty działania innych  $\beta$ -adrenolityków mogą się różnić od działania atenololu. Wyniki metaanaliz wskazują, że ryzyko udaru mózgu przy stosowaniu  $\beta$ -adrenolityków jest o 16% wyższe niż przy stosowaniu innych leków, a w porównaniu z placebo lub niestosowaniem terapii redukcja ryzyka udaru jest o połowę mniejsza niż wykazywano we wcześniejszych badaniach [16]. Nowsze leki z tej grupy, takie jak karwedilol i nebiwolol, wydają się bezpieczniejsze od pozostałych, wykazując mniejszy wpływ na gospodarkę glukozy. Karwedilol okazał się lepszy od metoprololu w utrzymaniu kontroli glikemii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą leczonych inhibitorem ACE lub ARB, do których dołączano  $\beta$ -adrenolityk jako lek drugiego rzutu, a obserwowane różnice wiązały się z redukcją mikroalbuminurii tylko w grupie otrzymującej karwedilol [17]. Nadal dysponujemy jednak zbyt małą liczbą badań klinicznych poświęconych temu zagadnieniu.

Być może mniej korzystna opinia o diuretykach (podobnie jak o  $\beta$ -adrenolitykach) wynika z faktu, że ich dawki stosowane w badaniach były zbyt duże? Dostępne aktualnie wyniki badań nie dają jednoznacznych odpowiedzi.

Poza tym powstaje pytanie, czy podwyższone stężenie kwasu moczowego związane ze stosowaniem diuretyków jest przyczyną powikłań sercowo-naczyniowych czy też jest to korzystny efekt uboczny odpowiedzialny za zwiększone działanie antyoksydacyjne?

Teoretycznie zakłada się, że wzrost stężenia kwasu moczowego wywołany terapią diuretykiem może być korzystny, działając jako wymiatacz wolnych rodników. Jednak w rzeczywistości hiperurykemia powoduje wiele niekorzystnych następstw, które przewyższają korzystne, lecz słabe działanie antyoksydacyjne [18]. Na przykład, u młodych Japończyków z prawidłowymi wartościami wyjściowymi ciśnienia tętniczego w granicach 123/70 mm Hg każdy wzrost stężenia kwasu moczowego o 0,06 mmol/l wiązał się ze wzrostem średniego ciśnienia tętniczego o 27,5/15,2 mm Hg w czasie 5-letniej obserwacji [19].

W trzech innych badaniach hiperurykemia była wskaźnikiem rozwoju nadciśnienia [20], a w kolejnym wskaźnikiem rozwoju powikłań narządowych [21].

### **Czy różne klasy leków w równym stopniu zapobiegają śmiertelności sercowo-naczyniowej?**

Nie można wyczerpująco odpowiedzieć na postawione pytanie, ponieważ niewiele jest randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących różne klasy leków przeciwnadciśnieniowych, w których osiągnięto by równoważną redukcję ciśnienia tętniczego pod wpływem terapii różnymi lekami.

W przypadku choroby niedokrwiennej serca w większości badań wykazano porównywalny stopień protekcji przy stosowaniu terapii opartej na diuretykach (z  $\beta$ -adrenolitykami lub bez nich), inhibitorach ACE i antagonistach wapnia [7]. Jednakże według Carlberga i wsp. terapia  $\beta$ -adrenolitykiem nie jest lepsza od placebo [11], a w opinii Vermy i Straussa leczenie ARB nie zmniejsza liczby incydentów zawału serca w stopniu porównywalnym z placebo,  $\beta$ -adrenolitykami, antagonistami wapnia czy inhibitorami ACE [22]. Taka interpretacja wyników cytowanych badań jest mocno kwestionowana. Wyników tych nie powinno się traktować jako dowodu wskazującego, że ARB zwiększają ryzyko zawału serca, lecz raczej powinny one wskazywać na potrzebę dalszych badań w tym zakresie [23–25].

Wprawdzie w odniesieniu do udaru mózgu wyniki metaanalizy obejmującej ponad 103 000 badanych wskazują, że redukcja ryzyka udaru mózgu przy stosowaniu antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny jest o 10% większa w porównaniu z lekami innych klas [26], jednak tylko w badaniu *Valsartan Antihypertensive long-term use evaluation* (VALUE) [27] porównywano antagonistę wapnia i ARB, a obserwowane korzyści można odnieść do zwiększonej redukcji ciśnienia tętniczego u leczonych amlodipiną. Z kolei w grupie pacjentów z przerostem lewej komory serca losartan w skojarzeniu z diuretykiem powodował większą redukcję występowania udaru mózgu w porównaniu z terapią opartą na  $\beta$ -adrenolityku (atenolol) w połączeniu z diuretykiem [28].

Dane dotyczące wpływu leków na hamowanie progresji niewydolności nerek opierają się głównie na badaniach pacjentów z nefropatią cukrzycową. U chorych z cukrzycą typu 1 większość badań przeprowadzono, stosując inhibitory ACE, natomiast w grupie chorych z cukrzycą typu 2 stosowano głównie ARB. Tak więc, opierając się na wynikach badań,

inhibitory ACE należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1, a u chorych z cukrzycą typu 2 — ARB. W przeglądzie dotychczasowych badań Strippoli i wsp. [29] doszli do wniosku, iż inhibitory ACE i ARB cechują się porównywalną skutecznością w hamowaniu progresji nefropatii, ale tylko w przypadku inhibitorów ACE udowodniono redukcję śmiertelności. Należy zaznaczyć, że w cytowanej wyżej metaanalizie uwzględniano przede wszystkim badania, w których nefropatia cukrzycowa była kryterium wykluczającym, dlatego też według obowiązujących zasad ich wyników nie powinno się brać pod uwagę, zwłaszcza że tylko 31% badanych miało mikroalbuminurię [30]. W rzeczywistości dokładny wpływ obydwu klas leków na przeżywalność chorych z nefropatią cukrzycową nie jest znany, z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących inhibitory ACE i ARB w tym aspekcie.

Należy się również zastanowić nad dwoma kontrowersyjnymi zagadnieniami.

Po pierwsze, czy istnieją dowody na addytywny wpływ maksymalnych dawek inhibitora ACE i ARB? Udowodniono wprawdzie, że skojarzenie tych leków prowadzi do nieco większej redukcji proteinurii, z umiarkowanym dalszym obniżeniem ciśnienia tętniczego, jednakże dotychczasowe badania nie udokumentowały wydłużenia czasu przeżycia przy łącznym stosowaniu inhibitorów ACE i ARB [31]. W większości uwzględnianych w analizie badań oceniano jednak submaksymalne dawki inhibitorów ACE i ARB, co nie pozwala jednoznacznie ocenić korzyści addytywnego wpływu tych dwóch klas leków.

Po drugie, czy przy porównywalnej redukcji ciśnienia tętniczego poszczególne klasy leków zapewniają dodatkową ochronę przed zawałem serca, udarem mózgu, niewydolnością serca czy niewydolnością nerek?

Zdania ekspertów hipertensjologii w odniesieniu do powyższych zagadnień są odmienne. Kaplan uważa, iż zalecenia stosowania poszczególnych grup leków w określonych stanach chorobowych wydają się adekwatne i wystarczające do podejmowania decyzji terapeutycznych [5]. Faktem jednak pozostaje brak przekonujących danych z tak zwanych badań „*head-to-head*”, wykazujących przewagę poszczególnych klas leków u indywidualnych pacjentów, na przykład z chorobą sercowo-naczyniową czy niewydolnością nerek. Ponadto u większości pacjentów występuje więcej niż jedno wskazanie terapeutyczne, co uzasadnia postępowanie mające na celu przede wszystkim obniżanie ciśnienia tętniczego, którego konsekwencją jest redukcja powikłań narządowych.

Natomiast w opinii Opiego istnieje wystarczająco dużo badań, aby podejmować decyzje terapeutyczne na podstawie korzystnego wpływu poszczególnych grup leków na powikłania narządowe [31, 32]. Na poparcie swojego stanowiska Opie przytacza badania, w których udowodniono, że antagoniści wapnia są lekami nieco lepszymi od innych grup leków przeciwnadciśnieniowych w zapobieganiu udarom mózgu, a inhibitory ACE i ARB w największym stopniu zapewniają renoprotekcję i zapobiegają rozwojowi cukrzycy *de novo*, natomiast skojarzenia  $\beta$ -adrenolityku z diuretykiem należy unikać u pacjentów z potencjalnym ryzykiem rozwoju cukrzycy.

## Piśmiennictwo

1. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
2. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. i wsp. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1291–1297.
3. Jackson R., Lawes C.M., Bennett D.A., Milne R.J., Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434–441.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–53.
5. Williams B., Poulter N.R., Brown M.J. i wsp. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 139–185.
6. Yusuf S., Hawken S., Ôunpuu S. i wsp. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535.
8. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1055–1076.
9. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
10. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1410–1419.
11. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684–1689.
12. Williams B. Recent hypertension trials: implications and controversies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 813–827.
13. Opie L.H., Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1453–1458.
14. Wang J.G., Staessen J.A., Franklin S.S., Fagard R., Gueyffier F. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005; 45: 907–913.
15. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
16. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1453.
17. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. i wsp. GEMINI Investigators. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 1309–1315.
18. Reyes A.J. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2003; 17: 397–414.
19. Masuo K., Kawaguchi H., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474–480.
20. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. i wsp. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183–1190.
21. Viazzi F., Parodi D., Leoncini G. i wsp. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 991–996.
22. Verma S., Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329: 1248–1249.
23. McMurray J. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: analysis of evidence is incomplete and inaccurate. *BMJ* 2005; 330: 1269.
24. Lewis E.J. Angiotensin receptors and myocardial infarction. *BMJ* 2005; 330: 1269–1270.
25. Opie L.H. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: direct comparative studies are needed. *BMJ* 2005; 330: 1270.
26. Angeli F., Verdecchia P., Reboldi G.P. i wsp. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 817–822.
27. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. i wsp. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.

28. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
29. Strippoli G.F., Craig M., Deeks J.J., Schena F.P., Craig J.C. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828.
30. HOPE Investigators, Yusuf S., Sleight P. i wsp. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
31. Doulton T.W., He F.J., MacGregor G.A. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880–886.
32. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.

---

Adres do korespondencji: dr hab. med. Danuta Czarnecka  
I Klinika Kardiologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego  
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków  
tel.: (012) 424–73–00, faks: (012) 421–37–32  
e-mail: [dczarnecka@interia.pl](mailto:dczarnecka@interia.pl)