

# Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc

## Treatment of arterial hypertension in patients with chronic pulmonary diseases

### Summary

This article presents a review of English-language literature pertaining to drug therapy for systemic high blood pressure in patients with pulmonary diseases. The concomitant presence of arterial hypertension and chronic airway obstruction (asthma or COPD) is not unusual. Hypertension is the most common comorbid disease in COPD patients. The antihypertensive agents reviewed include: diuretics, calcium antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists,  $\beta$ -adrenergic blocking agents,  $\alpha$ -blockers and other classes. A wide variety of antihypertensive drugs with different mechanism of action is now available. Many antihypertensive drugs can affect airway function, the treatment of hypertension in patients with airway dysfunction is complex. For example,  $\beta$ -adrenergic blocking agents can cause bronchoconstriction, because  $\beta_2$ -receptors are widely distributed in airway smooth muscles. Beta-blockers can cause severe bronchoconstriction even in subjects with mild asthma. Angiotensin-converting enzyme inhibitors may cause cough and exacerbate or even induce asthma; however angiotensin II type I antagonists do not cause cough. So it seems that not all antihypertensive drugs are equally safe in patients with systemic arterial hypertension and concurrent airway dysfunction. Based on the reviewed literature, we suggest that calcium blockers or angiotensin II receptor antagonists are the first choice drugs for these patients.

key words: pulmonary disease, antihypertension drugs, COPD, asthma, arterial hypertension

*Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 3, pages 147–157.*

Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjenta chorującego na astmę oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc stanowi duże wyzwanie dla lekarza, szczególnie w sytuacjach wymagających stosowania złożonej terapii hipotensyjnej. Przyczyną tego jest fakt, że wiele skutecznych leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym może negatywnie wpływać na funkcjonowanie dróg oddechowych, a tym samym nasilać objawy związane z chorobą płuc i dodatkowo pogarszać współpracę chorego z lekarzem w zakresie leczenia hipotensyjnego, które wówczas jest kojarzone przez pacjenta z zaostrzeniem podstawowego schorzenia płucnego.

Należy podkreślić, że dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań oceniających lub porównujących wpływ terapii różnymi lekami hipotensyjnymi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, dlatego w międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego nie zamieszczono specyficznych zaleceń terapeutycznych dla tej grupy chorych, mimo że stanowi to realny problem kliniczny.

### Związek nadciśnienia tętniczego z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Badania wskazują, że częstość współistnienia astmy oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z nadciśnieniem tętniczym nie jest większa niż w populacji ogólnej. W badaniu epidemiologicznym *Medical Outcomes Study* omawiane choroby płuc występowały u 7,4% pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym i u 7,8% całej badanej populacji [1]. Częstość chorób płuc była mniejsza w badaniu *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* (3,4%),

Adres do korespondencji: prof. AM dr hab. med. Andrzej Tykarski  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych  
Akademii Medycznej w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań  
tel.: (061) 854-91-82, faks: (061) 854-90-86

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428-5851

co najprawdopodobniej wiąże się z tendencją do wykluczania z badania pacjentów z problemami płucnymi. Jednocześnie nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 28% pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostżenia choroby obturacyjnej płuc, a więc z częstością odpowiadającą rozpowszechnieniu nadciśnienia w populacji ogólnej [2]. Problem współistnienia nadciśnienia i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest większy niż to wynika z danych epidemiologicznych, ponieważ przyjmuje się, że u około 50% chorych z ograniczeniami wentylacji płuc nie występują objawy kliniczne, które mogą się pojawić się w wyniku nieostrożnie prowadzonej terapii hipotensyjnej [3]. Ponadto częstość obydwu chorób wzrasta z wiekiem, a więc zjawisko może narastać w związku z wydłużaniem się życia chorych. Przyjmując powyższe statystyki, w Polsce zjawisko współistnienia nadciśnienia i astmy oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc dotyczy ponad pół miliona osób.

Dane epidemiologiczne potwierdzają również brak istotnych związków patogenetycznych nadciśnienia tętniczego i obturacyjnych chorób płuc. Wspólnym czynnikiem pogarszającym rokowanie oraz możliwości terapii obydwu chorób i ich powikłań jest palenie tytoniu, co wskazuje, że należy intensywnie nakłaniać pacjentów do zaprzestania palenia.

### Wpływ leków hipotensyjnych na układ oddechowy

Leki moczopędne są rekomendowane jako leki pierwszego rzutu z wyboru w związku z wynikami badania *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* [4]. Nie dostarcza jednak ono informacji na temat występowania chorób płuc w badanej populacji ani analizy subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Trudno zatem zgodzić się z tym, by wynikające z wytycznych amerykańskich JNC-VII zalecenie dotyczące rozpoczęcia terapii hipotensyjnej w każdym przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego od stosowania diuretyku tiazydowego rozciągać automatycznie na pacjentów ze współistniejącą astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [5].

W przypadku astmy oskrzelowej mechanizm działania diuretyków tiazydowych i działania niepożądane związane z ich stosowaniem nie są istotnym zagrożeniem ze względu na podstawową chorobę płuc, choć nadmierna produkcja wydzieliny śluzowej, którą diuretyki mogą pobudzać w związku z blokowaniem współtransportu sodowo-potasowochlorkowego w komórkach drzewa oskrzelowego,

nie jest zjawiskiem korzystnym [6, 7]. Ponadto, pacjenci z nadciśnieniem i towarzyszącą astmą oskrzelową są zazwyczaj młodzi i długotrwały wpływ niekorzystnych skutków metabolicznych leków moczopędnych w związku z terapią hipotensyjną nie jest w ich wypadku najlepszym rozwiązaniem.

U pacjentów z towarzyszącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc długotrwałe stosowanie diuretyków może mieć pewne zalety teoretyczne (podeszły wiek tych chorych, obrzęki obwodowe towarzyszące rozwijającej się na tle przewlekłej obturacyjnej choroby płuc niewydolności prawokomorowej) — przeważają jednak niedogodności. Obok wspomnianej nadmiernej produkcji wydzieliny śluzowej diuretyki zwiększają hematokryt, który już ma tendencję do występowania w dużych ilościach u pacjentów z niewydolnością oddechową [8]. Charakterystyczna dla diuretyków pętlowych i tiazydowych hipokaliemia może się nasilić u pacjentów z kwasimą oddechową lub u stosujących wżewne glikokortykosteroidy i  $\beta_2$ -sympatykomimetyki, leki powszechnie używane u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W przypadku kwasicy oddechowej i stosowania  $\beta_2$ -sympatykomimetyków mechanizm polega na zwiększonym napływie potasu do komórek (transmineralizacja). Sytuacja ta wymaga szczególnej kontroli stężenia potasu. Z kolei alkalozia metaboliczna podczas stosowania tiazydów może prowadzić do hipowentylacji i nasilać retencję dwutlenku węgla. W związku z tendencją do stosowania mniejszych dawek diuretyków tiazydowych wymienione działania niepożądane, szczególnie niekorzystne u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, są obecnie rzadziej stwierdzane.

Wydaje się, że w sytuacjach koniecznych (terapia skojarzona, nadciśnienie odporne) diuretyki mogą być stosunkowo bezpiecznie zalecane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc pod warunkiem starannego monitorowania stężenia elektrolitów i stosowania małych dawek. W badaniach klinicznych wykazano znacznie większe bezpieczeństwo stosowania tiazydów u astmatyków niż u osób z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

**Leki  $\beta$ -adrenolityczne** są najbardziej kontrowersyjną grupą leków w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą obturacyjną chorobą płuc. Wynika to z rozmieszczenia adrenoreceptorów, które dość licznie występują w drzewie oskrzelowym i pęcherzykach płucnych. Receptory  $\beta_2$  są dominującym typem w mięśniówce gładkiej dróg oddechowych. Ich aktywacja powoduje rozszerzenie oskrzeli, natomiast blokada prowadzi do zwiększenia oporów w drogach oddechowych [9, 10]. Konsekwencją kliniczną  $\beta_2$  blokady może być ostry skurcz oskrzeli, opornie reagują-

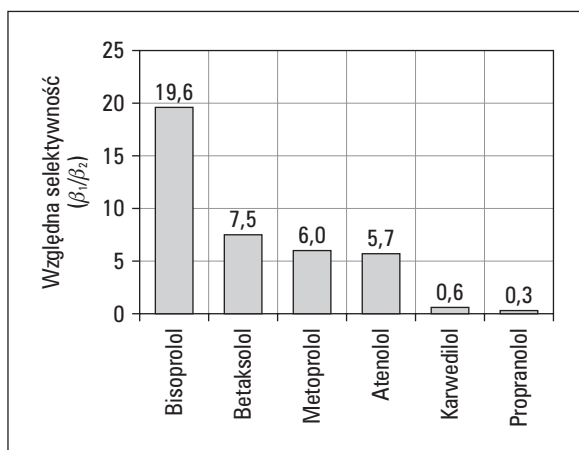
cy na podanie wziewnych  $\beta_2$ -mimetyków, szczególnie u osób podatnych na bronchokonstrykcję. Aktywacja i zablokowanie receptorów  $\beta_1$  mogą mieć podobne znaczenie fizjologiczne, lecz nie ma to istotnego znaczenia klinicznego, ponieważ receptory  $\beta_1$  znajdują się głównie w gruczołach podśluzówkowych i ścianach pęcherzyków płucnych. Mechanizm astmy wywołanej zastosowaniem  $\beta$ -adrenolityku może być bardziej złożony. Zauważono, że noradrenalina indukuje skurcz oskrzeli jedynie u pacjentów leczonych  $\beta$ -adrenolitykami, ale efekt ten można zablokować, podając fentolaminę [11]. Sugeruje to, że pobudzenie receptorów  $\beta$  zapewnia podstawową relaksację mięśniówki oskrzeli, a ich blokada umożliwia ujawnienie się efektów stymulacji receptorów  $\alpha$  w postaci bronchokonstrykcji. Leki  $\beta$ -adrenolityczne mogą również hamować ochronny wpływ katecholamin na komórki tuczne w drzewie oskrzelowym i tym samym powodować wzrost uwalniania mediatorów reakcji alergicznej kurczących oskrzela. Sugerowana jest również rola nadmiernego uwalniania acetylocholino na skutek braku modulującego wpływu receptorów  $\beta_2$  na nerwy cholinergiczne [12, 13]. Ponadto  $\beta$ -adrenolityki zwiększają toksyczność teofiliny, która jest często stosowaną metyloksantyną u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (w badaniach z zastosowaniem propranololu).

Pierwsze doniesienie o potencjalnym niebezpieczeństwie związanym ze stosowaniem propranololu pojawiło się w literaturze w 1964 roku. Mc Neil i wsp. [14] opisali niewielką grupę dziesięciu pacjentów, którym podano 5–10 mg propranololu dożylnie. Natężoną objętość wydechową pierwszosekundową ( $FEV_1$ , *forced expiratory volume in 1 second*) mierzono w badaniu spirometrycznym przed podaniem i godzinę po przyjęciu leku. U 4 z 10 pacjentów wystąpił znaczny spadek tego parametru. Reine i wsp. [15] w 1981 roku zaprezentowali przypadek 23-letniej dziewczyny z nadciśnieniem tętniczym II° i astmą oskrzelową, bez zastrzeżeń w ciągu ostatnich kilku miesięcy. Wkrótce po włączeniu do terapii nadciśnienia nadololu nastąpiło nagłe zatrzymanie czynności oddechowej. Przez kilka dni konieczna była mechaniczna wentylacja. Na świecie opisano 16 przypadków zgonów pacjentów z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc po użyciu kropli do oczu zawierających timolol,  $\beta$ -adrenolityk powszechnie stosowany w okulistyce w leczeniu jaskry. Przyczyną śmierci był nagły skurcz oskrzeli [16]. Terapia lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi może powodować skutki odległe w funkcjonowaniu płuc. Anderson i wsp. [17] opisali przypadki dwóch chorych z astmą i nadciśnieniem tętniczym, u których parametry płucne były znacząco obniżone, nawet kilka miesięcy po odstawieniu  $\beta$ -adrenolityku.

Pogorszenie funkcji wentylacyjnych po podaniu leku  $\beta$ -adrenolitycznego dotyczy szczególnie preparatów nieselektywnych — propranololu, timololu, nadololu — i nie występuje u ludzi zdrowych. Nasilenie zwężenia oskrzeli jest trudne do przewidzenia, może wystąpić nawet przy małej dawce  $\beta$ -adrenolityku, mimo że wykazano jego zależność od zastosowanej dawki. Dotyczy ono przede wszystkim osób ze skłonnością do reakcji bronchospastycznych. W związku z tym zasadniczo nie zaleca się leków  $\beta$ -adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zasada ta nie obowiązuje, gdy istnieją inne ważne wskazania do zastosowania tego leku, na przykład przebyty zawał serca, jeśli potencjalne korzyści w postaci redukcji ryzyka kolejnego incydentu sercowo-naczyniowego przewyższają ryzyko związane z ewentualną reakcją bronchospastyczną. W tych przypadkach należy tak dobrać dawkę i preparat leku  $\beta$ -adrenolitycznego, by ryzyko niekorzystnego wpływu na funkcje oddechowe było jak najmniejsze.

Teoretycznie kardioselektywne leki  $\beta$ -adrenolityczne są bezpieczniejsze od nieselektywnych, co potwierdzono w badaniach klinicznych. Fogari i wsp. [18] do terapii pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i nadciśnieniem tętniczym włączyli na okres 7 dni jeden z następujących leków: propranolol, atenolol lub celiprolol. Dawka dobową propranololu wynosiła 80 mg, atenololu — 100 mg, a celiprololu — 200 mg. Znamienny statycznie spadek  $FEV_1$  wystąpił tylko w grupie pacjentów otrzymujących propranolol. Lawrence i wsp. [19] podawali propranolol, atenolol i metoprolol 12 osobom chorym na astmę. Było to badanie randomizowane w układzie naprzemiennym (*cross-over*). Terapię kontynuowano przez 9 tygodni (każdy lek stosowano przez 3 tygodnie). W badaniu tym wykazano znamienny statystycznie spadek  $FEV_1$  przy zastosowaniu propranololu w porównaniu z atenolem i metoprololem oraz zauważono słabszą reakcję na bronchodylator (salbutamol) w przypadku propranololu. Wartości  $FEV_1$ , natężonej pojemności życiowej płuc (FVC, *forced vital capacity*) oraz szczytowy przepływ wydechowy (PEF, *peak expiratory flow*) w grupie atenololu i metoprololu były porównywalne z grupą przyjmującą placebo.

Cecha kardioselektywności nie jest jednak pełna i w obrębie tej podgrupy istnieją wyraźne różnice jej dotyczące (ryc. 1). Preparaty o dużej kardioselektywności (betaksolol, bisoprolol) wykazują mniejszy wpływ na opór dróg oddechowych niż leki  $\beta$ -adrenolityczne o umiarkowanej kardioselektywności (atenolol, metoprolol) [18]. Chatterjee [20] podawał 12 chorym z astmą i umiarkowanym nadciśnieniem tętni-



Rycina 1. Kardioselektywność wybranych β-adrenolityków

Figure 1. Cardioselectivity of β-adrenergic blocking agents

czym atenolol w dawce 100 mg/d. oraz dwie różne dawki bisoprololu dziennie. Było to badanie randomizowane przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z poczwórną fazą *cross-over*. Parametry spirometryczne mierzono po aplikacji pojedynczej dawki każdego z leków. Atenolol i bisoprolol powodowały niewielki, nieistotny statystycznie spadek PEF, FEV<sub>1</sub> i FVC. Jednak leczenie atenolem wiązało się ze zwiększeniem oporów w drogach oddechowych w porównaniu z placebo ( $p < 0,05$ ), natomiast bisoprolol nie powodował tych zmian. Ponadto, wśród preparatów umiarkowanie kardioselektywnych efekt bronchospastyczny zależy od zastosowanej dawki. Formgren i wsp. [21] wykazali, że nie tylko dany lek, ale i jego dawka istotnie wpływa na parametry spirometryczne, a β-adrenolityki, nawet kardioselektywne, w dużych dawkach mogą być niebezpieczne. W badaniu uczestniczyło 17 pacjentów z astmą i nadciśnieniem. Chorym podawano jeden z dwóch kardioselektywnych leków β-adrenolitycznych: metoprolol lub praktolol w dwóch różnych dawkach. Terapia trwała 17 dni i była poprzedzona 2-tygodniową fazą wstępną z użyciem placebo. Przy podwojonej dawce metoprololu do 200 mg/d. i praktololu do 400 mg/d. obserwowano znamienne spadek parametrów spirometrycznych: FEV<sub>1</sub> i PEF. Ellis i wsp. [22] porównali wpływ na funkcjonowanie dróg oddechowych trzech dawek atenololu (50 mg, 100 mg i 200 mg) i propranololu w dawce 40 mg u 10 pacjentów z astmą. Każda z dawek atenololu blokowała receptor β<sub>2</sub> słabiej niż propranolol, na co wskazywał mniejszy spadek FEV<sub>1</sub> 2 godziny po podaniu atenololu. Również przy zwiększaniu dawek atenololu obserwowano stopniowe przesuwanie krzywej obrazującej zależność FEV<sub>1</sub> od izoprenaliny na prawo od krzywej obrazującej taką samą zależność dla placebo. Największe przesunięcie odnotowano po podaniu propranololu [22].

U pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc korzystniejsze jest również zastosowanie niektórych β-adrenolityków „hybrydowych”, na przykład o dodatkowych właściwościach β<sub>2</sub>-mimetycznych (celiprolol) lub zwiększającego endogenną produkcję tlenku azotu (nebiwolol) [23–25]. Van Zyl i wsp. [26] u 12 astmatyków z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym włączyli do terapii dwa różne kardioselektywne β<sub>1</sub>-adrenolityki: atenolol w dawce 100 mg/d. oraz celiprolol w dawce 400 mg/d. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby z fazą wstępną, w której użyto placebo. Faza wstępna trwała 2 tygodnie. Drugim etapem była faza przeprowadzona w układzie naprzemiennym (*cross-over*) polegająca na stosowaniu każdego leku przez okres 4 tygodni. Parametry spirometryczne mierzono przed podaniem leku oraz po zastosowaniu bronchodilatatora wziewnego (salbutamolu). Po 3 godzinach od podania atenololu wystąpił znaczący spadek FEV<sub>1</sub>, FVC, PEF. Nie obserwowano żadnych zmian parametrów spirometrycznych po podaniu celiprololu. Reakcja na wziewny bronchodilatator była podobna w obydwu grupach. Natomiast w badaniu kontrolnym spirometrycznym w kolejnych dniach terapii nie wykazywano już różnic pomiędzy atenolem a celiprololem. Częstość kaszlu, duszności oraz innych objawów obturacji płuc była podobna w grupach stosujących celiprolol, atenolol oraz placebo. Również nie było w tych grupach różnic między wartościami PEF oraz koniecznością użycia β<sub>2</sub>-mimetyku wziewnego. W badaniu obejmującym 34 chorych z astmą po podaniu 40 mg propranololu, w mniejszym stopniu 100 mg atenololu, stwierdzono zmniejszenie FEV<sub>1</sub> oraz środkowej fazy natężonego przepływu wydechowego. Spadku FEV<sub>1</sub> nie obserwowano po użyciu celiprololu w dawce 200 i 400 mg. Po podaniu każdego z leków wraz z izoproterenolem lub salbutamolem obserwowano poprawę FEV<sub>1</sub>, ale największy efekt występował w przypadku skojarzenia z celiprololem (porównywalnie z placebo), mniejszy — z atenolem, a najmniejszy — z propranololem. Tylko podanie propranololu powodowało zmniejszony rozkurcz oskrzeli [27].

Nebiwolol, wybiórczy β<sub>1</sub>-adrenolityk bez właściwości wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*) wpływa na endogenną produkcję tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) Rozszerza naczynia krwionośne przedramienia człowieka poprzez wpływ na szlak L-arginina/NO. W porównaniu z atenolem lub propranololem nie zmniejsza znamienne przewodności w drogach oddechowych. U 6 zdrowych ochotników nebiwolol, w przeciwieństwie do propranololu i atenololu, nie hamował działania salbutamolu [23, 24].



Natomiast karwedilol, nieselektywny  $\beta$ -adrenolityk o dodatkowych właściwościach wazodylatacyjnych, może być stosowany u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Cecha ISA okazała się nieprzydatna w tej określonej grupie pacjentów. Decalmer i wsp. [28] u 10 pacjentów chorych na astmę badali wpływ na FEV<sub>1</sub> w przybliżeniu równoważnych pojedynczych dawek doustnych wybiórczych  $\beta$ -adrenolityków (atenolol 100 mg, metoprolol 100 i 300 mg) i czterech niewybiórczych (propranolol 100 mg, oksprenolol 100 mg, timolol 10 mg i pindolol 5 mg). Wszystkie leki oprócz atenololu spowodowały zmniejszenie FEV<sub>1</sub>. Każdy z czterech niewybiórczych  $\beta$ -adrenolityków całkowicie hamował rozkurcz oskrzeli w odpowiedzi na inhalację izoprenaliny, natomiast po podaniu wybiórczych  $\beta_1$ -adrenolityków obserwowano częściowy rozkurcz oskrzeli. W największym stopniu FEV<sub>1</sub> pogarszał pindolol (ISA+++), który również bardziej blokował bronchodylatacyjną odpowiedź na izoprenalinę niż atenolol.

Podsumowując, leki  $\beta$ -adrenolityczne powodują nadreaktywność dróg oddechowych i nie powinno się ich stosować u pacjentów z obturacyjną chorobą płuc w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Tylko w przypadku innych towarzyszących istotnych wskazań, na przykład u pacjentów ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca, szczególnie po zawale serca, należy rozważyć stosowanie kardioselektywnego  $\beta_1$ -adrenolityku bez właściwości ISA (bisoprolol, betaksolol) lub  $\beta$ -adrenolityku „hybrydowego”, posiadającego dodatkowe korzystne cechy z punktu widzenia funkcji płuc (celiprolol, nebiwolol). Pacjenci tacy powinni być pod stałą i ścisłą kontrolą lekarską (tab. I).

**Antagoniści wapnia** są najbezpieczniejszą z czterech podstawowych grup leków hipotensyjnych u pa-

cjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Ponieważ napływ jonów wapniowych do komórki ma istotne znaczenie w procesach prowadzących do skurczu komórek mięśniówki oskrzeli czy uwalnianiu mediatorów reakcji alergicznych i zapalnych z odpowiednich komórek, mechanizm działania antagonistów wapnia pozwala oczekiwać korzystnych efektów w obrębie drzewa oskrzelowego. Jednocześnie woltażowy typ kanałów wapniowych blokowanych przez tę grupę leków może nie mieć znaczenia w opisanych reakcjach [29, 30]. Zgodnie z tym, w badaniach klinicznych wpływ antagonistów wapnia na istotne parametry funkcji oddechowych u pacjentów z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc jest albo neutralny, albo korzystny. Leki tej grupy nie wpływają na wielkość wentylacji w warunkach podstawowych i nie powodują nasilenia objawów ze strony układu oddechowego podczas długotrwałego leczenia. Antagoniści wapnia są skutecznymi lekami hipotensyjnymi i hamują przerost lewej komory, który jest następstwem nadciśnienia tętniczego. W badaniach klinicznych wykazano, że werapamil jest mniej skuteczny w obniżaniu skurczowego ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem i astmą, podczas gdy skuteczność nifedipiny jest taka sama jak diuretyków i inhibitorów konwertazy angiotensyny w obniżaniu zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [31, 32]. W ostrej próbie nifedipina, w odróżnieniu od niedyhydropirydynowych antagonistów wapnia, zmniejszyła reaktywność oskrzeli i osłabiała efekt bronchospastyczny (zahamowanie spadku FEV<sub>1</sub>) wywołany wysiłkiem fizycznym, podaniem metacholiny lub substancji alergicznych, a nawet wywierała efekt potencjalizujący działanie

**Tabela I.** Wpływ różnych klas leków  $\beta$ -adrenolitycznych na czynność dróg oddechowych u chorych na astmę lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

**Table I.** Impact of different classes of  $\beta$ -adrenergic blocking drugs on airways function in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease

Leki	Wpływ na czynność dróg oddechowych	Wpływ na stopień rozkurczu oskrzeli w odpowiedzi na $\beta_2$ -mimetyk
Niewybiórcze leki $\beta$ -adrenolityczne	↓↓↓	↓↓↓
Wybiórcze leki $\beta_1$ -adrenolityczne	↓	0/↓
Niewybiórcze leki $\beta$ -adrenolityczne z ISA	↓↓	↓↓
$\beta_1$ -adrenolityki o niewielkich właściwościach $\beta_2$ -agonistycznych	0/↓	0/↓
$\beta_1$ -adrenolityki modulujące produkcję NO	0/↓	0/↓

↓ — upośledzenie lub niewielkiego stopnia, ↓↓ — upośledzenie umiarkowanego stopnia, ↓↓↓ — upośledzenie dużego stopnia, 0 — brak wpływu

bronchodylatacyjne  $\beta_2$ -agonisty, terbutaliny, u chorych na astmę oskrzelową [33]. Kivity i wsp. [34] wykazali, że nifedipina w dawce 20 mg, w odróżnieniu od diltiazemu w dawce 60 mg, w porównaniu z placebo znamienne podwyższyła stężenie metacholiny potrzebne do wywołania spadku FEV<sub>1</sub> o 20%. Sam diltiazem nie wpłynął na funkcjonowanie dróg oddechowych. W kilku badaniach stwierdzono niewielki spadek stężenia teofiliny u pacjentów otrzymujących nifedipinę [35].

Duże badania kliniczne wykazujące korzyści kliniczne w zakresie redukcji incydentów sercowo-naczyniowych terapii hipotensyjnej antagonistami wapnia (Syst-Eur, NORDIL, ALLHAT) nie odnotowują częstości astmy oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w badanych populacjach. Dostępne prace dotyczą skuteczności hipotensyjnej u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, która była porównywalna w przypadku dihydropirydynowych antagonistów wapnia, diuretyków i inhibitorów konwertazy angiotensyny. Mimo braku badań z „twardymi” kryteriami oceny badania, bezpieczeństwo stosowania i umiarkowanie korzystny wpływ na parametry spirometryczne pozwalają uznać antagonistów wapnia, szczególnie z grupy dihydropirydyn, za najlepszy wybór leku pierwszego rzutu w terapii hipotensyjnej u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

**Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*)** powodują suchy, męczący, nieproduktywny kaszel. To najczęściej obserwowane działanie niepożądane tej grupy leków hipotensyjnych może mieć istotne znaczenie kliniczne u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Havelka i wsp. [36] ponad 15 lat temu pierwszy opisali objaw niepożądany w postaci kaszlu po zastosowaniu kaptoprilu. Niestety, zauważony przez nich związek pomiędzy inhibitorami ACE a występowaniem kaszlu nie był powszechnie akceptowany jeszcze przez kilka następnych lat. Semple i Herd [37] opisali pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których enalapril spowodował wystąpienie świsłów, duszności i pogorszenie parametrów spirometrycznych. Papa i wsp. [38] przedstawili przypadki ataków astmy po podaniu kaptoprilu u pacjentów bez wywiadu w kierunku chorób alergicznych. W raporcie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1992 roku wśród wszystkich objawów niepożądanych ze strony układu oddechowego po inhibitorach ACE kaszel stanowił 90% przypadków, natomiast duszność, zaostrzenie astmy oskrzelowej lub bronchospasm — 10% przypadków. Prawdopodobnie objawy te wywoływał kaszel, który stanowił najczęstszą reakcję ze strony układu oddechowego. *Swedish Adverse Drug Re-*

*action Advisory Committee* w latach 1981–1991 zarejestrował znaczącą liczbę (n = 1215) objawów niepożądanych po zastosowaniu inhibitorów ACE. Spośród wszystkich 424 reakcji (34,9%) wiązało się z upośledzeniem funkcjonowania drzewa oskrzelowego. Suchy kaszel występował najczęściej — u 374 pacjentów. Zarejestrowano 50 przypadków duszności, 11 zaostrzeń astmy, 6 skurczu oskrzeli, 5 nieżytów nosa oraz 4 obrzęki krtani. U 36 pacjentów stwierdzono duszność, zaostrzenie astmy lub skurcz oskrzeli, co stanowiło 8,2% wszystkich zarejestrowanych działań ubocznych. Kilku pacjentów wymagało hospitalizacji i terapii bronchodylatorami z powodu poważnych zaburzeń wentylacyjnych [39].

W kilku badaniach nie stwierdzono, by inhibitory ACE pogarszały parametry wentylacyjne (FEV<sub>1</sub>) lub próg reakcji na bodźce bronchospastyczne u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, co tłumaczy się ochronnym wpływem leków steroidowych wziewnych i leków rozszerzających oskrzela [40].

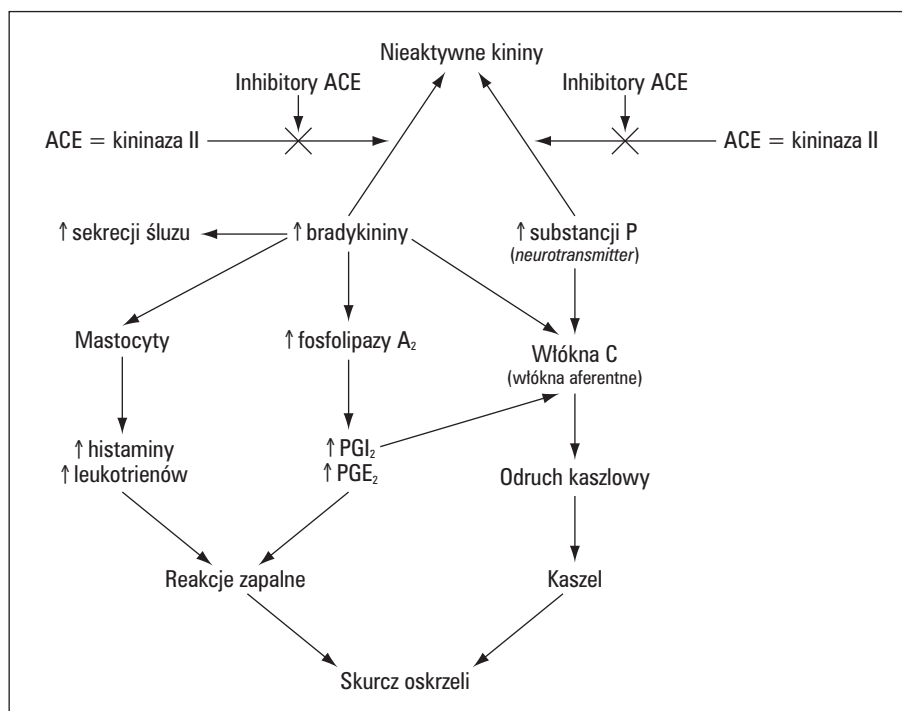
Schalekamp i wsp. [41] u 9 pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i nadciśnieniem tętniczym lub płucnym zastosowali pojedynczą dawkę kaptoprilu, a 10 podawali kaptopril przez 60 dni. Ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej i całkowity opór tętnicy płucnej znacząco spadły po pojedynczej dawce kaptoprilu. Natomiast u pacjentów leczonych przez 60 dni nie odnotowano żadnych różnic w przepływie powietrza ani objawów klinicznych przed leczeniem i po jego zakończeniu. Nie zauważono skurczu oskrzeli, świsłów. Riska i wsp. [40] opisali brak różnic w FEV<sub>1</sub> w grupie 17 chorych otrzymujących przez 8 tygodni kaptopril lub werapamil. W podwójnie ślepej próbie Kaufman i wsp. [42] badali funkcjonowanie układu oddechowego u 21 pacjentów, którzy otrzymywali dwa różne inhibitory ACE: spirapril i enalapril. Według autorów, parametry spirometryczne oznaczone przed wprowadzeniem leków i po zakończonej terapii nie różniły się. Pacjentom pozwolono jednak stosować teofilinę i  $\beta_2$ -mimetyki do 36 godzin przed wykonaniem spirometrii lub próby z metacholiną [42].

Kaszel po inhibitorach ACE występuje w 10–20% przypadków. Częściej odnotowuje się go u osób leczonych z powodu niewydolności krążenia niż z powodu nadciśnienia tętniczego. Ravid i wsp. [43] wykazali znaczącą różnicę w występowaniu kaszlu między pacjentami przyjmującymi inhibitory ACE jako lek hipotensyjny (n = 164) a chorymi stosującymi inhibitory ze względu na niewydolność serca (n = 104). Kaszel rozwinął się u 50 chorych (18,6%), w tym u 23 osób chorujących na nadciśnienie tętnicze (14%) oraz 27 osób z niewydolnością serca (26%). U 25 pacjentów konieczne było przerwanie terapii.

Zauważono również, że kobiety są bardziej podatne na wystąpienie kaszlu. Kaszel po zastosowaniu inhibitorów ACE uważa się za efekt klasy. Jest niezależny od dawki leku i może wystąpić nawet po długim okresie leczenia. Mija w ciągu miesiąca po odstawieniu inhibitorów, a kolejne próby włączenia leku z tej grupy powodują jego nawrót. Wydaje się, że osoby podatne na reakcje ze strony układu oddechowego (pacjenci z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) są bardziej narażone na wystąpienie kaszlu po zastosowaniu inhibitorów ACE [44–46]. Inne obserwacje kliniczne jednak tego nie potwierdzają.

Kaszel związany z przyjmowaniem tych leków i ewentualna reakcja w postaci skurczu oskrzeli lub zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc/astmy są wynikiem wzrostu stężenia bradykininy oraz substancji P w drzewie oskrzelowym na skutek zmniejszenia aktywności konwertazy angiotensyny. Enzym ten ma budowę identyczną z kininazą II, która w warunkach fizjologicznych powoduje degradację bradykininy i substancji P. Bradykinina może bezpośrednio wywoływać kaszel poprzez nasilenie sekrecji śluzu i stymulację włókien C odpowiedzialnych za odruch kaszlowy. Ponadto, bradykinina stymuluje fosfolipazę A<sub>2</sub>, co nasila syntezę prostaglandyn. Dodatkowo bradykinina pobudza mastocyty do produkcji histaminy oraz substancji chemotaktycz-

nych dla eozynofiliów i neutrofilów. W konsekwencji łatwiej dochodzi do reakcji zapalnych w obrębie drzewa oskrzelowego. Natomiast substancja P jest neurotransmiterem we włóknach C oraz może wywoływać skurcz oskrzeli [47, 48]. Przeprowadzono badania dotyczące ograniczania kaszlu po zastosowaniu inhibitorów ACE. Próbę przeprowadzono, wykorzystując antagonistę receptora tromboksanu (Picotamid), który zahamował kaszel u 8 spośród 9 pacjentów przyjmujących enalapril [49]. Również inhibitor tromboksanu A<sub>2</sub> (Ozagrel) ograniczył lub zredukował kaszel [50]. Natomiast leki hamujące syntezę prostanoidów nie wykazały pełnej skuteczności. Dwa różne badania z zastosowaniem sulindaku lub indometacyny wykazały skuteczność najwyższą w 50%. Być może jest to spowodowane tylko częściową inhibicją kaskady cyklooksygenazy, która prowadzi do syntezy tromboksanu A<sub>2</sub> [51, 52]. W kilku pracach dowiedziono skuteczności stosowania teofiliny lub kromoglikanu sodowego w zahamowaniu kaszlu [53, 54]. Wydaje się jednak, że w praktyce najlepszym wyborem u pacjentów, u których wystąpił kaszel lub jego ryzyko jest istotnym zagrożeniem (chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub astmą), a którzy wymagają zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna, jest zastąpienie inhibitora ACE antagonistą receptora angiotensyny II (ryc. 2).



**Rycina 2.** Krtań i drzewo oskrzelowe — mechanizmy wywoływania kaszlu przez inhibitory konwertazy angiotensyny

**Figure 2.** Larynx and bronchial tree — the mechanisms of ACE inhibitor — induced cough

**Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIA, *angiotensin II antagonist*)** ze względu na odmienny mechanizm blokowania układu renina-angiotensyna nie hamują działania kininazy II, dlatego nie powodują akumulacji bradykininy, substancji P oraz wzmożonej syntezy prostaglandyn [55]. Potwierdzają to badania kliniczne, w których objaw niepożądany w postaci kaszlu po AIIA występował z taką samą częstością jak w przypadku placebo [56]. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i kaszlem po zastosowaniu inhibitorów ACE w wywiadzie ponowne ich włączenie spowodowało nawrót kaszlu w 97%, a zastosowanie AIIA — w 18% (diuretyk tiazydowy w 21%) [57, 58]. Myou i wsp. [59] u 8 chorych na astmę wykazali zmniejszenie przez losartan nadreaktywności oskrzeli w próbie prowokacyjnej, co wyrażało się stężeniem metacholiny powodującym spadek o 35% częściowego przepływu wydechowego przy 40-procentowej FVC, choć nie obserwowano zmiany stężenia metacholiny powodującego spadek FEV1 o 20% (PC 20%).

Podsumowując, mimo że angiotensyna II ma właściwości bronchospastyczne, u pacjentów z łagodną astmą zwiększa reaktywność oskrzeli na bodźce, a podczas ataków astmy oskrzelowej dochodzi do aktywacji układu renina-angiotensyna, inhibitorów ACE nie zaleca się w terapii hipotensyjnej u pacjentów z towarzyszącą astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, a ich zastosowanie wymaga dużej ostrożności. Zastrzeżenia wobec tej grupy leków nie wynikają z częstszego występowania kaszlu lub stałego pogarszania parametrów wentylacyjnych płuc u takich pacjentów, lecz z możliwości większych konsekwencji klinicznych w postaci reakcji bronchospastycznych w razie wystąpienia kaszlu. W wypadku obecności dodatkowych istotnych wskazań do zastosowania blokady układu renina-angiotensyna (niewydolność krążenia, przerost lewej komory serca) korzystne jest włączenie do leczenia AIIA. Antagoniści receptora angiotensyny II wydają się rozsądną alternatywą nie tylko dla osób, źle tolerujących inhibitory ACE, ale dla wszystkich pacjentów z towarzyszącą astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

**Alfa<sub>1</sub>-adrenolitykom** przypisuje się słabe właściwości bronchodylatoryjne. Efekt ten, zauważony podczas leczenia indoraminą i fentolaminą, wynika prawdopodobnie z dodatkowych właściwości antyhistaminowych i antyserotoninowych tych leków [60, 61]. Badania kliniczne nie wykazały jednak, aby klasyczne  $\alpha$ -adrenolityki (doksazosyna) powodowały istotną poprawę parametrów wentylacyjnych płuc, co wynika z nieznacznej obecności receptorów  $\alpha_1$  w mięśniówce oskrzeli [62, 63]. Obecnie znaczenie tej grupy leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego zmniejsza

się w związku z wynikami badania ALLHAT, jednak u pacjentów z towarzyszącą astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc mogą one stanowić bezpieczny element skojarzonej terapii hipotensyjnej, ponieważ nie pogarszają parametrów wentylacyjnych płuc.

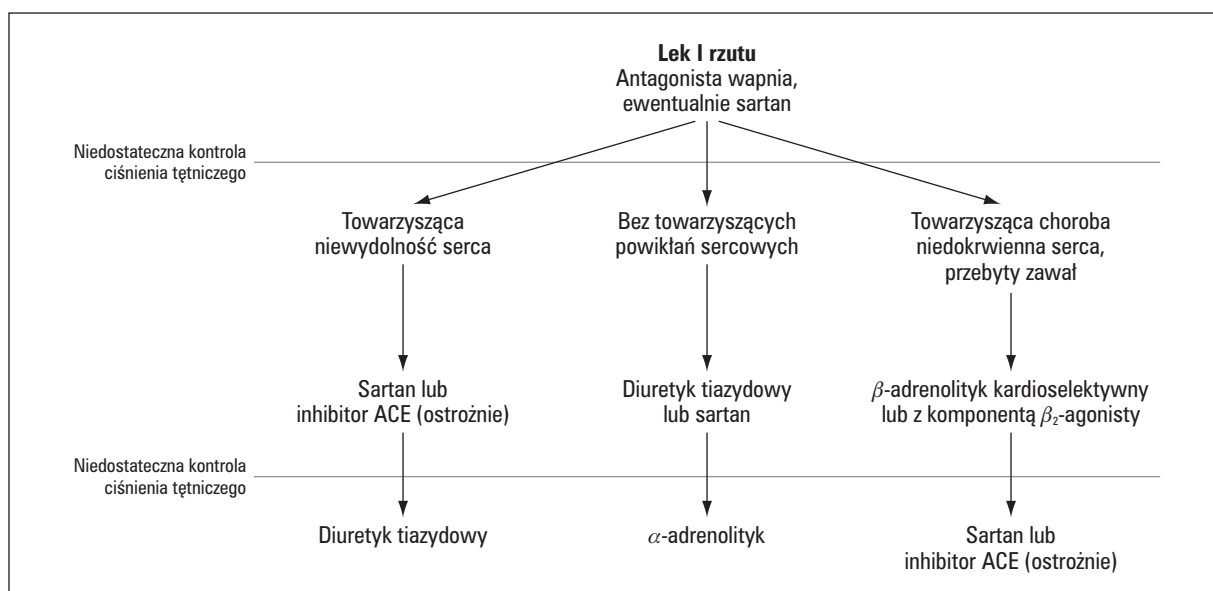
**Centralne sympatykolytyki** (klonidyna, guanabenz) działające agonistycznie na ośrodkowe receptory  $\alpha_2$  mogą mieć niekorzystny wpływ na parametry wentylacyjne, ponieważ hamują stymulację przyspółczulną w drzewie oskrzelowym i zwiększają wrażliwość na histaminę. Efekt ten zauważono przy doustnym podaniu klonidyny i dotyczył on właśnie pacjentów z astmą oskrzelową. Mimo niewielu badań oceniających znaczenie kliniczne tych właściwości u pacjentów z astmą, nie zaleca się u tych chorych agonistów receptorów  $\alpha_2$ .

Te zastrzeżenia nie odnoszą się do leków nowej generacji, działających ośrodkowo na receptory imidazolowe (moksonidyna, rilmenidyna), które w badaniach klinicznych nie powodowały pogorszenia parametrów spirometrycznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i obturacyjną chorobą płuc w przewlekłej obserwacji. W pracy oceniającej działanie moksonidyny w dawce narastającej 0,2–0,4 mg/d. u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i obturacyjną chorobą płuc nie stwierdzono istotnych zmian w wartościach spirometrycznych po 8 tygodniach terapii. Dlatego agoniści receptorów imidazolowych są lekami bezpiecznymi i można je stosować w terapii długoterminowej u pacjentów ze współistniejącą obturacyjną chorobą płuc [64].

### **Indywidualizacja terapii hipotensyjnej u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc**

Nie przeprowadzono dotychczas badań klinicznych porównujących wpływ strategii leczenia nadciśnienia tętniczego opartego na różnych lekach hipotensyjnych na odległe rokowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą przewlekłą chorobą płuc. Przedstawiona w niniejszej pracy przydatność poszczególnych grup leków hipotensyjnych w leczeniu pacjentów z chorobami płuc z konieczności opiera się zatem na badaniach, które dotyczą wpływu leków hipotensyjnych na funkcję dróg oddechowych, na znajomości farmakologii tych leków i racjonalnym rozważeniu, a nie na *evidence-based medicine*. Do bezpiecznych leków hipotensyjnych u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy zaliczyć antagonistów wapnia, antagonistów receptora angiotensyny II (sartany) i  $\alpha_1$ -adrenolityki,





**Rycina 3.** Algorytm leczenia hipotensyjnego u pacjenta z towarzyszącą astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc  
**Figure 3.** The algorithm of antihypertensive therapy in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease

a w przypadku astmy oskrzelowej również diuretyki tiazydowe. Ostrożności wymaga stosowanie inhibitorów ACE, agonistów centralnych receptorów  $\alpha_2$ , a szczególnie  $\beta$ -adrenolityków. W przypadku konieczności zastosowania leku z tej grupy wybór preparatu musi być szczególnie staranny pod względem kardioselektywności lub posiadania dodatkowych właściwości ochronnych, a także zalecanej dawki.

Zaproponowany na podstawie tych wiadomości algorytm postępowania (ryc. 3) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc stanowi jednak, w opinii autorów, dobry przykład zastosowania zasady indywidualizacji terapii hipotensyjnej z korzyścią dla chorego.

## Streszczenie

Niniejszy artykuł stanowi przegląd literatury angielskiej dotyczącej terapii hipotensyjnej u pacjentów z obturacyjnymi chorobami płuc. W pracy omówiono mechanizm działania poszczególnych grup leków hipotensyjnych: diuretyków, antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II,  $\beta$ -adrenolityków,  $\alpha$ -adrenolityków i innych. Ponadto omówiono próby i badania kliniczne oraz zaproponowano algorytm postępowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobami płuc ze szczególnym podkreśleniem znaczenia indywidualizacji terapii. Niestety,

dotychczas nie sformułowano zasad EBM (*evidence-based medicine*), według których możliwy byłby dobór terapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą płuc. Brakuje też dużych randomizowanych badań klinicznych oceniających i porównujących wpływ leczenia hipotensyjnego w tej grupie chorych. Pomimo nowych wytycznych raport JNC VII nie odnosi się do tej grupy pacjentów, mimo że często te dwa schorzenia występują jednocześnie. W Polsce zjawisko współistnienia obu chorób dotyczy ponad pół miliona osób.

Wiele leków hipotensyjnych obecnie stosowanych powszechnie może mieć negatywny wpływ na funkcjonowanie drzewa oskrzelowego. Na przykład leki  $\beta$ -adrenolityczne mogą wywołać bronchokonstrykcję (receptory  $\beta_2$  dominują w mięśniówce gładkiej dróg oddechowych). Inhibitory konwertazy angiotensyny często wywołują kaszel, zaostrzają lub wywołują astmę. Objawy te nie występują w przypadku terapii antagonistami receptora angiotensyny II. Zatem nie wszystkie grupy leków hipotensyjnych są jednakowo bezpieczne w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobami obturacyjnymi płuc. Na podstawie przedstawionego przeglądu literatury można wnioskować, że lekami pierwszego rzutu w tej grupie pacjentów, w zależności od towarzyszących powikłań sercowo-naczyniowych, powinni być antagoniści wapnia lub antagoniści receptora angiotensyny II.

**słowa kluczowe:** choroby płuc, terapia hipotensyjna, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, nadciśnienie tętnicze

*Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 3, strony 147–157.*

## Piśmiennictwo

1. Stewart A.L., Greenfield S., Hays R.D. i wsp. Functional status and well-being of patients with chronic conditions: results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989; 262: 907–913.
2. Adams P.F., Marano M.A. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1994. *Vital Health Stat* 1995; 10: 193.
3. National Lung Health Education Program Executive Committee. Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. *Chest* 1998; 113: 123–159.
4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
5. The JNC 7 Hypertension Guidelines. *JAMA* 2003; 290: 1312.
6. Haas M. The Na-K-Cl cotransporters. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: C869–C885.
7. Krane N.K., Wallin J.D. Managing the elderly patient with both hypertension and pulmonary disease. *Geriatrics* 1987; 42: 45–49.
8. Teppeman L.J., Dahan A. Acetazolamide and breathing: does a clinical dose alter peripheral and central CO<sub>2</sub> sensitivity? *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1999; 160: 1592–1597.
9. Ruffin R.E., McIntyre E.L., Latimer K.M. i wsp. Assessment of  $\beta$ -adrenoceptor antagonists in asthmatic patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 13 (supl.): 325–335.
10. van Herwaarden C.L.  $\beta$ -Adrenoceptor blockade and pulmonary function in patients suffering from chronic obstructive lung disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1983; 5 (supl.): 46–50.
11. Marcelle R.  $\alpha$ -Adrenergic bronchoconstriction in man. *Arch. Physiol. Biochem.* 1996; 104: 851–854.
12. Barnes B.J., Thomson N.C. Other therapies used in asthma. Barnes B.J., Rodger I.W., Thomson N.C. red. *Asthma: basic mechanisms and clinical management.* Wyd 2. Academic Press Londyn 1992; 659–666.
13. Barnes P.J. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci.* 1993; 52: 521–527.
14. McNeill R.S. Effect of a  $\beta$ -adrenergic blocking agent, propranolol, on asthmatics. *Lancet* 1964; 2: 1101–1102.
15. Raine J.M., Palazzo M.G., Kerr J.H. i wsp. Near fatal bronchospasm after oral nadolol in a young asthmatic and response to ventilation with halothane. *BMJ* 1981; 282: 548–549.
16. Dunn T.L., Gerber M.J., Shen A.S. i wsp. The effect of topical ophthalmic instillation of timolol and betaxolol on lung function in asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 264–268.
17. Anderson E.G., Calcraft B., Jariwalla A.G. i wsp. Persistent asthma after treatment with  $\beta$  blocking drugs. *Br. J. Dis. Chest* 1979; 73: 407–408.
18. Fogari R., Zoppi A., Tettamanti F. i wsp. Comparative effects of celiprolol, propranolol, oxprenolol, and atenolol on respiratory function in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1990; 4: 1145–1150.
19. Lawrence D.S., Sahay J.N., Chatterjee S.S. i wsp.  $\beta$ -Blockers in asthma. *Drugs* 1983; 25: 232–236.
20. Chatterjee S.S. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8: 74–77.
21. Formgren H. The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1976; 3: 1007–1014.
22. Ellis M.E., Sahay J.N., Chatterjee S.S. i wsp. Cardioselectivity of atenolol in asthmatic patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981; 21: 173–176.
23. Mangrella M., Rossi F., Fici F. i wsp. Pharmacology of nebivolol. *Pharmacol. Res.* 1998; 38: 419–431.
24. Mohammed A.F., Hulks G., Thomson N.C. i wsp. Effects of nebivolol, atenolol and propranolol on airway  $\beta$ -adrenergic responsiveness in normal subject. *Clin. Drug Investig.* 1991; 3 (supl.): 196–198.
25. Cazzola M., Noschese P., D'Amato M. i wsp. Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma. *Chest* 2000; 118: 1322–1326.
26. van Zyl A.I., Jennings A.A., Bateman E.D. i wsp. Comparison of respiratory effects of two cardioselective  $\beta$ -blockers, celiprolol and atenolol, in asthmatics with mild-to-moderate hypertension. *Chest* 1989; 95: 209–213.
27. Doshan H.D., Rosenthal R.R., Brown R. i wsp. Celiprolol, atenolol and propranolol: a comparison of pulmonary effects in asthmatic patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8 (supl.): 105–108.
28. Decalmer P.B., Chatterjee S.S., Cruickshank J.M. i wsp.  $\beta$ -blockers and asthma. *Br. Heart J.* 1978; 40: 184–189.
29. Janssen L.J. Calcium handling in airway smooth muscle: mechanisms and therapeutic implications. *Can. Respir. J.* 1998; 5: 491–498.
30. Barnes B.J., Rodger I.W., Thomson N.C. *Asthma: basic mechanisms and clinical management.* Wyd. 2. Academic Press Londyn 1992; 659–666.
31. Lin M., Yang Y.F., Lee D. i wsp. Comparisons of long-term effects of lisinopril vs nifedipine vs conventional therapy in the treatment of mild-to-moderate hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chinese Med. J.* 1996; 57: 392–400.
32. Riska H., Sovijarvi A.R.A., Ahonen A. i wsp. Effects of captopril on blood pressure and respiratory function compared to verapamil in patients with hypertension and asthma. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 15: 57–61.
33. Crimi N., Palermo F., Sorace R. i wsp. Effect of a calcium antagonist, nifedipine, in exercise-induced asthma. *Respiration* 1984; 45: 262–264.
34. Kivity S., Brayer M., Topilsky M. Combined effect of nifedipine and diltiazem on methacholine-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Ann. Allergy* 1992; 68: 175–179.
35. Jackson S.H., Shah K., Debbas N.M. i wsp. The interaction between IV theophylline and chronic oral dosing with slow release nifedipine in volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 21: 389–392.
36. Havelka J., Vetter H., Studer A. i wsp. Acute and chronic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1982; 49: 1467–1474.
37. Semple P.F., Herd G.W. Cough and wheeze caused by inhibitors of angiotensin-converting enzyme [letter]. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 61.
38. Popa V. Captopril-related (and induced?) asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 13: 999–1000.
39. Lunde H., Hedner T., Samuelsson O. i wsp. Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1994; 308: 18–21.
40. Riska H. Sovijarvi A.R.A., Ahonen A. i wsp. Effects of captopril on blood pressure and respiratory function compared to verapamil in patients with hypertension and asthma. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 15: 57–61.
41. Schalekamp M., Dietze G., Bertoli L. i wsp. Influence of ACE inhibition on pulmonary haemodynamics and function in patients in whom  $\beta$ -blockers are contraindicated. *Postgrad. Med. J.* 1986; 62: 47–51.

42. Kaufman J., Schmitt S., Barnard J. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with bronchial responsiveness and asthma. *Chest* 1992; 101: 922–925.
43. Ravid D., Lishner M., Lang R. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and congestive heart failure. *J. Clin. Pharmacol.* 1994; 34: 1116–1120.
44. Irvin J.D., Viau J.M. Safety profiles of the angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril and enalapril. *Am. J. Med.* 1986; 81: 46–50.
45. Goldszer R.C., Lilly L.S., Solomon H.S. Prevalence of cough during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Am. J. Med.* 1988; 85: 887.
46. Simon S.R., Black H.R., Moser M. i wsp. Cough and ACE inhibitors. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 1698–1700.
47. Israili Z.H., Hall W.D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 234–242.
48. Lacourciere Y., Lefebvre J., Nakhle G. i wsp. Association between cough and angiotensin converting enzyme inhibitors vs angiotensin II antagonists: the design of a prospective, controlled study. *J. Hypertens.* 1994; 12: 49–53.
49. Malini P.L., Strocchi E., Zanardi M. i wsp. Thromboxane antagonism and cough induced by angiotensin-converting-enzyme inhibitor. *Lancet* 1997; 350: 15–18.
50. Unemure K., Nakashima M., Saruta T. Thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition suppresses cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Life Sci.* 1997; 60: 1583–1588.
51. Fogari R., Zoppa A., Tettamanti F. i wsp. Effects of nifedipine and indomethacin on cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a double-blind, randomized, cross-over study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 19: 670–673.
52. Gilchrist N.L., Richards A.M., March M. i wsp. Effects of sulindac on angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough: randomized placebo-controlled double-blind cross-over study. *J. Human Hypertens.* 1989; 3: 451–455.
53. Cazzola M., Matera M.G., Liccardi G. i wsp. Theophylline in the inhibition of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Respiration* 1993; 60: 212–215.
54. Hargreaves M. Sodium cromoglycate: a remedy for ACE inhibitor-induced cough. *Br. J. Clin. Pract.* 1993; 47: 319–320.
55. Kirk J.K. Angiotensin-II receptor antagonists: their place in therapy. *Am. Fam. Physician.* 1999; 59: 3140–3148.
56. Lacourciere Y., Brunner H., Irwin R. i wsp. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J. Hypertens.* 1994; 12: 1387–1393.
57. Benz J., Oshrain C., Henry D. i wsp. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J. Clin. Pharmacol.* 1997; 37: 101–107.
58. Chan P., Tomlinson B., Huang T.Y. i wsp. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J. Clin. Pharmacol.* 1997; 37: 253–257.
59. Myou S., Fujimura M., Kamio Y. i wsp. Effect of losartan, a type 1 angiotensin II receptor antagonist, on bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 40–44.
60. Black J.L., Temple D.M., Anderson S.D. Long-term trial of an  $\alpha$ -adrenoceptor blocking drug (Indoramin) in asthma: a preliminary report. *Scand. J. Respir. Dis.* 1978; 59: 307–312.
61. Van Mieghem W., Stevens E., Billiet L. Phentolamine therapy in severe chronic asthmatic bronchitis. *Respiration* 1981; 42: 184–187.
62. Spina D., Rigby P.J., Paterson J.W. i wsp.  $\alpha_1$ -Adrenoceptor function and autoradiographic distribution in human asthmatic lung. *Br. J. Pharmacol.* 1989; 97: 701–708.
63. Barnes P.J., Ind P.W., Dollery C.T. Inhaled prazosin in asthma. *Thorax* 1981; 36: 378–381.
64. Feuring M., Cassel W., Thun B. Moxonidine and Ranipril in Patients With Hypertension and Obstructive Pulmonary Disease. *Clin. Drug Invest.* 2000; 1: 19–24.

