

# Leczenie nadciśnienia tętniczego — przeszłość i terażniejszość

## Treatment of Arterial Hypertension — Past and Present

### Summary

During last 25 years a great progress in the treatment of arterial hypertension has been made. The aim of the new strategy is not only the effective lowering of blood pressure, but also normalization of structure and function of the cardiovascular system, as well as correction of coexisting risk factors. The introduction of new generations of drugs improved significantly the antihypertensive therapy. The importance of systolic blood pressure, especially in older patients with isolated systolic hypertension, as a risk factor for cardiovascular disease is becoming increasingly recognized. The article summarizes briefly the new developments in the field of treatment and prevention of arterial hypertension.

**key words:** arterial hypertension, treatment of arterial hypertension, new generations of drugs, large hypertension trials

*Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 4, pages 231–235.*

Istnieją przełomowe daty, które skłaniają do spojrzenia wstecz i przemyśleń dotyczących różnych dziedzin nauki i praktyki lekarskiej. Odnosi się to także do nadciśnienia tętniczego, będącego jedną z najpowszechniejszych chorób układu sercowo-naczyniowego. Obecny rok stanowi dobrą okazję do podsumowania najważniejszych osiągnięć w tej dziedzinie na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat.

Przed 25 laty na łamach „Polskiego Archiwum Medycyny Wewnętrznej” ukazał się artykuł redakcyjny, w którym dokonano zwięzłego przeglądu ówczesnego stanu wiedzy na temat leczenia nadciśnienia tętniczego [1]. Tekst ten stanowi dobry punkt

wyjścia do oceny postępu, jaki dokonał się w tej dziedzinie w minionym ćwierćwieczu. Przytoczono w nim bezsporne dowody korzystnego wpływu leczenia hipotensyjnego na chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Mocnych argumentów na korzyści płynące z leczenia dostarczyły zwłaszcza, klasyczne już dziś *Veterans Administration Studies* [2, 3]. W ostatnim 25-leciu przeprowadzono dalsze, szeroko zakrojone badania, oparte na bardzo dużych populacjach, których wyniki ugruntowały wiedzę w tej dziedzinie i dostarczyły ważnych informacji o korzyściach płynących z leczenia hipotensyjnego [4, 5]. Dotyczy to zwłaszcza osób w wieku podeszłym z izolowanym nadciśnieniem skurczowym oraz chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą i innymi zaburzeniami metabolicznymi. Wyniki opisywanych badań pozwoliły też na dokładniejszą ocenę skuteczności różnych grup leków hipotensyjnych, zarówno tych, które były wówczas stosowane, jak i nowowprowadzonych do praktyki klinicznej. Należy tu wymienić takie badania, jak SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*), HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) i inne. Szczególną rolę odegrała prowadzona już od ponad 50 lat prospektywna obserwacja populacji Framingham w Stanach Zjednoczonych, powszechnie znana jako *Framingham Study* [6]. Umożliwiła ona wszechstronną ocenę „historii naturalnej” nadciśnienia tętniczego i jego wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Dostarczyła także informacji na temat szczególnie niekorzystnego wpływu podwyższonych wartości ciśnienia skurczowego, co stanowiło zasadniczy przełom w sposobie myślenia lekarzy, do niedawna koncentrujących się głównie na ciśnieniu rozkurczowym. Trzeba dodać, że izolowane nadciśnienie skurczowe stanowi najczęstszą postać nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym, a — jak wykazały wspomniane badania — jego leczenie przynosi szczególnie duże korzyści.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Włodzimierz Januszewicz  
ul. Prezydencka 3, 02-072 Warszawa

 Copyright © 2000 Via Medica, ISSN 1428-5851

Na podstawie powyższych faktów zostało sformułowanych wiele wytycznych i zaleceń przez różne gremia ekspertów w różnych krajach [7–10]. Szczególnie istotna zmiana nastąpiła w podejściu do leczenia osób w wieku podeszłym z nadciśnieniem. Obecnie dominuje pogląd o konieczności aktywnego leczenia hipotensyjnego w tej populacji chorych, której liczebność w nadchodzących latach będzie stale wzrastać. Wyniki wspomnianych badań u tych chorych wykazały szczególną skuteczność takich grup leków, jak leki moczopędne i długodziałające pochodne dihydropirydyny. Podkreśla się jednak konieczność uwzględnienia odrębności patofizjologicznych osób w wieku podeszłym i zachowania niezbędnej ostrożności, dotyczącej zarówno stopnia i szybkości obniżenia ciśnienia krwi, jak i częstych w tym wieku chorób współistniejących oraz odpowiedniego dawkowania leków.

Inną tendencją wynikającą z doświadczenia klinicznego jest powszechniejsze stosowanie skojarzonego leczenia hipotensyjnego. Wynika to z faktu, że leki stosowane w monoterapii powodują pożądane obniżenie ciśnienia krwi u mniej niż połowy chorych, a duże dawki tych leków wiążą się z wystąpieniem bądź nasileniem działań niepożądanych. Dlatego też obecnie kładzie się duży nacisk na leczenie skojarzone małymi, a nawet bardzo małymi dawkami różnych leków wykazujących synergizm działania i wpływających na odmienne mechanizmy patogenetyczne nadciśnienia tętniczego. Według niektórych zaleceń dopuszcza się nawet stosowanie złożonych preparatów w stałych proporcjach jako leków pierwszego rzutu [7, 8, 10].

W przywoływanym artykule [1], zgodnie z panującymi wówczas tendencjami, autorzy koncentrowali się przede wszystkim na znaczeniu obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, głównego wówczas celu leczenia hipotensyjnego. Głębsze poznanie patofizjologii nadciśnienia i jego następstw dla układu sercowo-naczyniowego, jak również częstego współistnienia różnych czynników ryzyka miażdżycy i chorób towarzyszących, zmieniło zasadniczo metodę leczenia, która obok skutecznego działania hipotensyjnego uwzględnia obecnie korzystny wpływ na strukturę i czynność serca oraz naczyń, a także korekcję innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Szczególną rolę przypisuje się identyfikacji i leczeniu zaburzeń metabolicznych, obecnych u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [11, 12].

Ogromny postęp dokonał się w zakresie farmakoterapii nadciśnienia. Z wymienionych we wspomnianym artykule leków wciąż ugruntowaną pozycję mają diuretyki i leki  $\beta$ -adrenolityczne. Wprowadzone zostały jednak nowe generacje tych leków, jak  $\beta$ -blokery

— łączące w sobie właściwości równoczesnej blokady receptorów  $\beta$  i  $\alpha$  oraz bezpośredniego wpływu naczyniorozszerzającego [13]. W owym czasie — choć trudno w to uwierzyć — nie stosowano jeszcze w leczeniu nadciśnienia antagonistów wapnia, a inhibitory konwertazy angiotensyny znajdowały się w początkowym okresie prób klinicznych. Nie znano też antagonistów receptorów angiotensyny II, które dziś należą do leków pierwszego rzutu. Natomiast omawiane wówczas powszechnie leki, takie jak rezerpina czy pochodne ftalazyny, dziś stosowane są sporadycznie, przede wszystkim w połączeniach lekowych bądź też całkowicie zaniechane, jak guanetydyna czy leki blokujące zwoje autonomiczne. Wyraźnie zmalała przydatność  $\alpha$ -metyldopy, mającej jeszcze zasłużone miejsce w terapii kobiet w ciąży z nadciśnieniem, oraz klonidyny, która w dużym stopniu zastąpiona została nowymi lekami o działaniu ośrodkowym, jak moksonidyna czy rilmenidyna [14].

Szczegółne zastosowanie w terapii nadciśnienia znajdują obecnie leki o powolnym uwalnianiu i przedłużonym działaniu. Wiele dyskusji wywołały doniesienia o niekorzystnym wpływie krótkodziałających preparatów nifedypiny, które praktycznie nie są już stosowane w długotrwałym leczeniu nadciśnienia tętniczego. Dostępne obecnie preparaty antagonistów wapnia charakteryzują się długim okresem działania, większą selektywnością w stosunku do naczyń oraz neutralnością metaboliczną [15]. Wyniki niektórych badań wskazują także na ich potencjalne działanie przeciwmiażdżycowe. Jak już wspomniano, leki te okazały się szczególnie skuteczne u chorych w wieku podeszłym z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Świadczą o tym wyniki badania Syst-Eur, w którym podstawowym lekiem była nitrendypina, a w którym uzyskano zmniejszenie częstości wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych o 31%, a udaru mózgu aż o 42% [4].

Szczególny postęp zaznaczył się w zakresie inhibitorów konwertazy — wynika on z lepszego poznania patofizjologii układu renina-angiotensyna-aldosteron. Wiele danych doświadczalnych wskazuje, że angiotensyna II, poza działaniem wazokonstrykcyjnym, poprzez aktywację różnych czynników wzrostowych oraz wpływ na stres oksydacyjny, przyczynia się do rozwoju przebudowy oraz przerostu serca i ściany naczyń. Istnieją również dowody uzyskane w doświadczeniach, że angiotensyna II wpływa na różne ogniwa złożonej patogenezы miażdżycy. Dotyczy to szczególnie wpływu tkankowego układu renina-angiotensyna o działaniu auto-, para- i intrakrynny. Wynika stąd, że leki te mają szczególne znaczenie nie tylko dla obniżenia ciśnienia tętniczego, ale również dla przywrócenia prawidłowej struk-

tury i funkcji układu sercowo-naczyniowego [16–18]. Opisywane właściwości, jak i neutralność metaboliczna tych związków, pozwalają przypuszczać, że mogą one hamować rozwój zmian miażdżycowych.

Na szczególną uwagę zasługują badania, których wyniki wskazują, że inhibitor konwertazy angiotensyny — peryndopryl — powoduje regresję przerostu ściany naczynia u ludzi [19]. Ważkich argumentów dostarczyły badania znane pod akronimem HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), których wyniki wykazały duże zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z powikłaniami naczyniowymi [20]. Szczególnie ważne znaczenie miało wykazanie dużej przydatności inhibitorów konwertazy u chorych nadciśnieniem współistniejącym z cukrzycą. Trzeba tu jednak dodać, że wyniki badań UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) wykazały u osób intensywnie leczonych hipotensyjnie przez prawie 10 lat równie korzystny wpływ kaptoprylu i atenololu na powikłania sercowo-naczyniowe, co sugeruje, że decydujące znaczenie mogło mieć obniżenie ciśnienia krwi [21, 22]. Dotyczyło to zwłaszcza tej grupy chorych, u których uzyskano szczególnie znaczne obniżenie ciśnienia.

Duże zainteresowanie wzbudziło wprowadzenie do praktyki klinicznej nowej grupy leków, jakimi są antagoniści receptora angiotensynowego AT<sub>1</sub> [23–25]. Wyniki dotychczasowych badań wykazały ich dużą skuteczność, bardzo dobrą tolerancję i korzystny profil metaboliczny. Szeroko zakrojone badania prospektywne pozwolą w pełni ocenić miejsce tej grupy leków w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.

W ostatnich latach zarysowały się nowe kierunki w leczeniu farmakologicznym nadciśnienia tętniczego. Dotyczy to między innymi uwzględnienia zjawisk chronobiologii, co wyraża się poprzez wprowadzenie preparatów o powolnym uwalnianiu i długim czasie działania [26–28]. Pozwalają one na równomierne obniżenie ciśnienia krwi w ciągu całej doby i zapobiegają wzrostowi ciśnienia w godzinach porannych, który wiąże się ze zwiększoną aktywnością układu współczulnego i niekorzystnymi zmianami reologicznymi, co w konsekwencji prowadzi do częstszego zawału serca i udaru mózgu w tym okresie doby.

Ostatnio powstaje bardzo interesująca koncepcja wykorzystania farmakoterapii nadciśnienia tętniczego dla skorygowania zaburzonej funkcji śródbłonna ściany naczyniowej [29]. Jak wiadomo, dysfunkcja śródbłonna leży u podłoża rozwoju zmian naczyniowych, a zwłaszcza miażdżycy. Szczególnie atrakcyjna byłaby możliwość wczesnego wykrycia zmienionej funkcji śródbłonna i odpowiednio wczesnej ingerencji farmakologicznej. Bardzo duży rozwój

farmakoterapii pozwolił na wprowadzenie nowych związków, modyfikujących czynność wydzielniczą śródbłonna. Należą do nich między innymi antagoniści receptorów endoteliny, związki zwiększające czynność wydzielniczą śródbłonna oraz nasilające aktywność peptydów natriuretycznych. Mówiąc o roli leków modyfikujących funkcję śródbłonna, warto przywołać wyniki badań TREND (*Trials of Reversing Endothelial Dysfunction*), które wykazały poprawę czynności rozkurczowej funkcji śródbłonna po podaniu inhibitora konwertazy — chinaprylu — pacjentom z chorobą wieńcową [30].

Lepsze zrozumienie znaczenia odpowiedniej korekcji zaburzeń metabolicznych towarzyszących nadciśnieniu znalazło swój wyraz w podkreśleniu roli statyn u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z zaburzeniami gospodarki lipidowej [31]. Ostatnie lata przyniosły duży postęp w rozumieniu roli statyn i ich plejotropowego działania. Związki te, poza działaniem normalizującym zaburzone wskaźniki lipidowe, wywierają bezpośredni korzystny wpływ na ścianę naczynia, charakteryzujący się zwiększonym wytwarzaniem tlenu azotu i działaniem antymitogennym. Wyrażane są także opinie, że wykazują one synergizm z niektórymi lekami hipotensyjnymi, jak na przykład inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Ważnym źródłem informacji o korzyściach płynących z leczenia nadciśnienia tętniczego są metaanalizy opracowywane przez różnych autorów, obejmujące duże grupy chorych i różne metody leczenia. Dostarczają one niewątpliwie wartościowych informacji, trzeba jednak pamiętać o zachowaniu krytycyzmu w ich interpretacji. Wynika to z faktu, że zawarty w nich materiał nie zawsze jest jednorodny pod względem doboru chorych i metod leczenia.

W niniejszym artykule dokonano krótkiego przeglądu postępu, jaki nastąpił w ostatnich 25 latach w dziedzinie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Nasuwa się pytanie, jakie są perspektywy na nadchodzące dekady. Wciąż niezadowolający odsetek chorych z wykrytym i właściwie leczonym nadciśnieniem nakazuje skoncentrowanie wysiłków, aby poprawić tę sytuację. Dużą wagę przywiązuje się obecnie do edukacji pacjentów, co jest szczególnie istotnym elementem poprawy ich współpracy z lekarzami, a co za tym idzie — skuteczności leczenia. Można też oczekiwać podejmowania na coraz większą skalę działań prewencyjnych, prowadzonych już od wczesnych okresów życia. Dotyczą one przede wszystkim zmian trybu życia, a zwłaszcza odżywiania i aktywności fizycznej. Ważne znaczenie ma identyfikacja osób szczególnie narażonych na rozwój nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza z obciążającym wywiadem

rodzinnym w kierunku nadciśnienia i jego powikłań. Wyrażane są nadzieje, że szybki postęp w dziedzinie biologii molekularnej doprowadzi nie tylko do zastosowania terapii genowej nadciśnienia tętniczego, ale — co jest jeszcze bardziej prawdopodobne — do wykrycia wskaźników genetycznych, pozwalających przewidzieć rozwój nadciśnienia tętniczego i skutecznie mu zapobiegać.

## Streszczenie

W ostatnich 25 latach dokonał się duży postęp w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym. Celem nowych metod terapeutycznych jest nie tylko skuteczne obniżenie ciśnienia krwi, ale także normalizacja struktury i funkcji serca oraz naczyń oraz korekcja współistniejących z nadciśnieniem tętniczym innych czynników ryzyka. Wprowadzenie nowych generacji różnych leków hipotensyjnych znacznie zwiększyło możliwości leczenia hipotensyjnego. Duże znaczenie w terapii nadciśnienia zyskały inhibitory konwertazy angiotensyny. Odkrycie antagonistów receptorów angiotensyny II umożliwiło wprowadzenie do leczenia nowej skutecznej klasy leków. Rosnące znaczenie przypisuje się obecnie ciśnieniu skurczowemu jako czynnikowi ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. W artykule zwięźle podsumowano nowe osiągnięcia w dziedzinie leczenia i prewencji nadciśnienia tętniczego.

**słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leczenie osób z nadciśnieniem tętniczym, nowe generacje leków, duże programy badawcze**

*Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 3, strony 231–235.*

## Piśmiennictwo

1. Januszewicz W., Sznajderman M.: Leczenie hipotensyjne — dzień dzisiejszy i perspektywy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1976, 56, 1–8.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. I. Effects on treatment on morbidity in hypertension: effects in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967, 202, 1028–1034.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects on treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970, 213, 1143–1152.
4. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Celis H., Arabidze G.G., Birkenhager W.H. i wsp.: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997, 350, 757–764.

5. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlof B., Elmfeldt D., Julius S. i wsp.: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Hot Study Group. *Lancet* 1998, 351, 1755–1762.
6. Kannel W.B.: Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2000, 14, 83–90.
7. Joint National Committee: the Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch. Intern. Med.* 1997, 157, 2413–2446.
8. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertens.* 1999, 17, 151–183.
9. Ramsay L.E., Williams B., Johnston G.D., Mac Gregor G.A., Poston L., Potter J.F. i wsp. for the British Hypertension Society: Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J. Hum. Hypertens.* 1999, 13, 562–592.
10. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000, 4, B1–B34.
11. Sznajderman M.: Leczenie nadciśnienia tętniczego ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń metabolicznych. *Post. Nauk. Med.* 1997, 10, 46–47.
12. Januszewicz W., Sznajderman M.: Ogólne zasady leczenia. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. red. *Nadciśnienie tętnicze*. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
13. Kawecka-Jaszcz K., Stochmal A.: Beta-blokery o działaniu wazodilatacyjnym w nadciśnieniu tętniczym. *Kardiol. Pol.* 1992, 37, 245–249.
14. Van Zwieten P.A.: Central imidazoline (I) receptors as targets of centrally acting antihypertensives: moxonidine and rilmenidine. *J. Hypertens.* 1997, 15, 117–125.
15. Sznajderman M., Rewerski W. red.: *Antagoniści wapnia*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2000.
16. Brown N.J., Vaughan D.E.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998, 97, 1411–1420.
17. Farmer J.A.: Renin-angiotensin system and ASCVD. *Curr. Opin. Cardiol.* 2000, 15, 141–150.
18. Adamska-Dyniewska H.: Inhibitory konwertazy angiotensyny. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. red. *Nadciśnienie tętnicze*. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
19. Thybo N.K., Stephens N., Cooper A., Aalkjaer C., Hagererty A.M., Mulvany M.J.: Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995, 25, 474–481.
20. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 145–153.
21. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br. Med. J.* 1998, 317, 703–713.
22. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group.: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. *Br. Med. J.* 1998, 317, 713–720.

23. Adamska-Dyniewska H.: Receptory angiotensynowe i ich rola biologiczna. Losartan — przedstawiciel nowej grupy leków selektywnie blokujących receptor AT<sub>1</sub>. W: Adamska-Dyniewska H. red. Leki współczesne, które warto znać. Wyd. Terapii Monitor., Łódź 1998.
24. Birkenhager W.H., de Leeuw P.W.: Non-peptide angiotensin type 1 receptor antagonists in the treatment of hypertension. *J. Hypertens.* 1999, 17, 873–881.
25. Januszewicz A., Szmigielski C.: Antagoniści receptorów angiotensyny II. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. red. Nadciśnienie tętnicze. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
26. Krupa-Wojciechowska B., Rutkowski B. red.: Nadciśnienie tętnicze w codziennej praktyce. Wyd. MAKmed, Gdańsk 1997.
27. Sznajderman M., Januszewicz W., Cybulska I.: Leczenie nadciśnienia tętniczego. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
28. Drzewoski J., Luciak M.: Zarys patofizjologii i diagnostyki nadciśnienia tętniczego oraz farmakologii klinicznej leków hipotensyjnych. Medical Press, Gdańsk 1998.
29. Januszewicz W., Sznajderman M.: Modyfikacja czynności śródbłonna — nowa strategia leczenia nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000, 4, 195–199.
30. Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C., O'Neill B.J., Pucillo A.L., Carere R.G. i wsp.: Angiotensin-converting enzyme inhibition with Quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial in Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996, 94, 258–265.
31. Faggitto A., Paoletti R.: Statins and blockers of the renin-angiotensin system. Vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension* 1999, 34 (część 2), 987–996.

