

Działania przeciwnadciśnieniowe „starych” leków pozahipotensyjnych i działania pozahipotensyjne „starych” leków przeciwnadciśnieniowych. Nowe wskazania dla „starych” leków?

Jerzy Głuszek

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu

Wielokrotnie zdarzało się, że leki stosowane od lat w terapii jakiegoś schorzenia nagle uzyskiwały nowe, odmienne wskazania. Nitroglicerynę od dawna stosuje się w łagodzeniu dolegliwości bólowych związanych z niedokrwieniem serca. Dożylnie wlewy nitrogliceryny są stosowane w doraźnym obniżaniu wysokiego nadciśnienia tętniczego. Jednak stosunkowo od niedawna ponawia się próby doustnego stosowania tego leku w izolowanym nadciśnieniu skurczowym. W badaniach wykazano, że nitrogliceryna, w przeciwieństwie do hydralazyny, znacznie zmniejsza indeks wzmocnienia (*augmentation index*), obniżając ciśnienie centralne, jest więc szczególnie wskazana w leczeniu nadciśnienia u osób w podeszłym wieku. Pierwsze kontrolowane badania kliniczne wskazują, że, podając nitroglicerynę, można obniżyć skurczowe ciśnienie tętnicze o 10–14 mm Hg.

Magen i wsp. wykazali, że podawanie kwasu acetylosalicylowego w dawce kardiologicznej (100 mg/d.) chorym z nadciśnieniem tętniczym otrzymującym statyny nieznacznie, lecz znamienne obniża ciśnienie tętnicze. Jednocześnie cytowani autorzy oceniali czynność śródbłonna i wykazali, że podanie kwasu

acetylosalicylowego poprawiało jego czynność, lecz tylko u chorych leczonych statynami.

Analiza badania PROGRESS ujawniła, że osoby w podeszłym wieku leczone inhibitorem konwertazy (perindoprilem) rzadziej zapadają na zapalenie płuc. Wśród Azjatów to prewencyjne działanie inhibitora konwertazy osiągnęło istotność statystyczną. Takashi i wsp. wśród ponad 500 chorych leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny również obserwowali istotnie rzadsze występowanie zapaleń płuc. Osoby w starszym wieku często mają upośledzony odruch kaszlowy, co prowadzi do zalegania wydzieliny w drzewie oskrzelowym i sprzyja stanom zapalnym. Podwyższone stężenia bradykininy i substancji P w trakcie stosowania inhibitorów konwertazy zwiększają odruch kaszlowy, ułatwiając odkaszczanie i zapobiegając w ten sposób rozwojowi zapalenia. Nowe wskazania dla omawianych leków są kontrowersyjne, lecz wymagając uważnego sprawdzenia w kolejnych badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: nitrogliceryna, aspiryna, inhibitory konwertazy angiotensyny, statyny, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jerzy Głuszek
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 68-848 Poznań
Tel.: (0 61) 854 90 90, faks: (0 61) 854 90 86
e-mail: jerzygluszek@o2.pl

Wielokrotnie w historii medycyny zdarzało się, że leki stosowane od lat w terapii jakiegoś schorzenia nagle zyskiwały nowe, odmienne wskazania. Można tu wymienić kwas acetylosalicylowy, podawany najpierw jako środek przeciwbólowy, obecnie stosowany przede wszystkim jako lek antyagregacyjny. Wazopresyna zalecana jest od lat w terapii moczówki prostej, jej pochodne natomiast znalazły zastosowanie w zapobieganiu krwawieniom w łagodnej hemofilii czy też w celu doraźnego obniżania ciśnienia w żyłkach przełyku u chorych z marskością wątroby.

Nitrogliceryna od ponad 100 lat stosowana jest z powodzeniem w łagodzeniu dolegliwości wieńcowych. Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się długotrwałemu stosowaniu nitratów w terapii izolowanego nadciśnienia skurczowego. Co prawda już w 1871 roku Thomas Lauder Brunton [1] sugerował wazodylatacyjny efekt nitratów i nitroglicerynę często stosuje się we wlewach dożylnych w celu szybkiego obniżenia bardzo wysokich wartości ciśnienia tętniczego, nie była ona jednak stosowana dostownie jako środek hipotensyjny. W ostatnim, siódmym amerykańskim raporcie JNC, jak również w stanowiskach Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w ogóle nie wymienia się nitratów wśród doustnych leków hipotensyjnych [2, 3].

W izolowanym nadciśnieniu skurczowym znacznie wzrasta sztywność naczyń i leki ją redukujące są szczególnie wskazane w tym typie nadciśnienia tętniczego. Morgan i wsp. [4] wykazali, że centralne ciśnienie tętna (wysokie w izolowanym nadciśnieniu skurczowym) zmniejsza się pod

wpływem podawania preparatów z grupy antagonistów wapnia i diuretyków. Inhibitory konwertazy angiotensyny nie wywierają widocznego wpływu na centralne ciśnienie tętna, pod wpływem leków β -adrenolitycznych obserwuje się natomiast tendencję do wzrostu tego parametru. Tłumaczy to większą skuteczność antagonistów wapnia i diuretyków niż β -adrenolityków w terapii izolowanego nadciśnienia skurczowego u osób w podeszłym wieku. W kolejnych badaniach wykazano, że nitrogliceryna, w przeciwieństwie do hydrałazyny, znacznie zmniejsza indeks wzmocnienia (*augmentation index*), jest więc szczególnie wskazana w leczeniu nadciśnienia u osób w wieku podeszłym [5]. W 1987 roku Safar i wsp. [6] przez 12 tygodni podawali 40 chorym z izolowanym nadciśnieniem skurczowym 20–40 mg dwunitratu izosorbitu 2 razy na dobę i obserwowali średni spadek ciśnienia skurczowego wynoszący 14 mm Hg. Odstawienie tego leku po 12 tygodniach terapii spowodowało ponowny wzrost ciśnienia do wartości wyjściowych. W ubiegłym roku Stokes [7] w grupie 10 poddanych randomizacji chorych w podeszłym wieku z opornym na terapię nadciśnieniem tętniczym podawał rano mononitrat izosorbitu i wykazał w badaniu ABPM spadek ciśnienia w ciągu dnia o 10 mm Hg. Podawanie nitratów nie miało natomiast wpływu na zachowanie się ciśnienia w nocy. Z literatury kardiologicznej wiadomo, że długotrwałe stosowanie nitratów powoduje rozwój tolerancji na te preparaty, co wyraża się ich coraz słabszym działaniem, zwłaszcza wówczas, gdy lek jest podawany 2 razy na dobę, rano i wieczorem. Można temu zapobiec, stosując lek raz na dobę. Safar i wsp. [6] stosowali

nitraty 2 razy na dobę przez 12 tygodni, nie obserwując wyraźnego spadku siły działania hipotensyjnego. Stokes i wsp. [8] zamieniali długo podawane nitraty na placebo i obserwowali wzrost ciśnienia tętniczego o 16 mm Hg, co wskazuje, że rozwój tolerancji w odniesieniu do hipotensyjnego działania tych leków nie jest istotnym problemem klinicznym.

Zarówno wyniki dużych badań klinicznych, jak i codzienna praktyka wskazują, że u znacznej części chorych z izolowanym nadciśnieniem tętniczym nie udaje się uzyskać normalizacji ciśnienia skurczowego. Mimo przyjmowania kilku leków hipotensyjnych, chorzy ci są leczeni nie w pełni skutecznie. Zdaniem Pickeringa [9], dołączenie preparatów nitrogliceryny u wielu chorych może znacznie poprawić skuteczność terapii izolowanego nadciśnienia tętniczego.

Kwas acetylosalicylowy — aspiryna — od wielu lat jest stosowany w dawce 70–150 mg na dobę jako lek antyagregacyjny, istotnie zmniejszający ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Dotychczasowe badania nie wykazywały żadnego wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego na wartości ciśnienia tętniczego lub też obserwowano nieznaczny jego spadek. Zdaniem Magena i wsp., wpływ aspiryny na wartości ciśnienia u osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym jest bez znaczenia, jeśli nie otrzymują oni jednocześnie statyn [10]. Natomiast u chorych z nadciśnieniem tętniczym i hiperlipidemią leczonych statynami dołączenie „kardiologicznej” dawki kwasu acetylosalicylowego w wysokości 100 mg na dobę powodowało istotny spadek ciśnienia tętniczego [10]. Cytowani autorzy dodawali aspirynę do trwającej już co najmniej 6 miesięcy terapii hi-

potensyjnej i hipolipemicznej (obejmującej simwastatynę, prawastatynę lub atorwastatynę) 21 chorym z nadciśnieniem tętniczym, w średnim wieku 52,1 roku. Badanie ciśnienia tętniczego metodą ABPM wykazało, że dołączenie aspiryny spowodowało po 12 tygodniach obniżenie ciśnienia skurczowego o 5,7 mm Hg i ciśnienia rozkurczowego o 3,8 mm Hg. Przez kolejne 12 tygodni zamiast kwasu acetylosalicylowego podawano chorym placebo i wartości ciśnienia tętniczego powróciły do wartości wyjściowych. Kolejna 12-tygodniowa terapia aspiryną ponownie spowodowała spadek ciśnienia tętniczego o 5 mm Hg i ciśnienia rozkurczowego o 4 mm Hg. Wszystkie obserwowane zmiany ciśnienia tętniczego były bardzo wysoko znamienne statystycznie. W kontrolnej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych identycznie, z wyjątkiem wyłączenia statyn, dołączenie aspiryny nie spowodowało żadnych zmian ciśnienia tętniczego. Jednocześnie cytowani autorzy oceniali czynność śródbłonna i wykazali, że podanie aspiryny powodowało istotne zwiększenie przepływu w tętnicy ramieniowej, zależne od śródbłonna, natomiast zwiększenie przepływu w tętnicy ramieniowej pod wpływem nitrogliceryny nie zmieniało się przed stosowaniem i po stosowaniu aspiryny. Badani chorzy otrzymywali statyny, leki, o których wiadomo, że poprawiają czynność śródbłonna. Dodanie kwasu acetylosalicylowego powodowało dalszą poprawę czynności śródbłonna i tą drogą prawdopodobnie obniżało ciśnienie tętnicze. Badania innych autorów, dotyczące wczesnego efektu działania kwasu acetylosalicylowego u chorych ze zmianami miażdżycowymi, również wykazywały poprawę czynności

śródbłonna. Korzystny efekt aspiryny nie może być tłumaczony poprzez zahamowanie cyklooksygenazy, gdyż wówczas dochodzi do spadku stężenia prostacykliny, wazokonstrykcji i wzrostu ciśnienia tętniczego. Dwie grupy badaczy obserwowały wzrost poziomu tlenu azotu po podaniu aspiryny, jednak ich opinie o mechanizmie odpowiedzialnym za jego zwiększone stężenie różniły się. Zdaniem Tauberta [11], śródbłonek jest odpowiedzialny za wzrost ilości tlenu azotu, natomiast Madajka i wsp. [12] uważają, że dochodzi do wzrostu syntezy tlenu azotu w płytkach krwi, co przeciwdziała zmniejszonej syntezie prostaglandyn. Plejotropowe działanie statyn wyraża się między innymi działaniem przeciwzapalnym. Można spekulować, że dodanie aspiryny zwiększa ten przeciwzapalny wpływ i tą drogą pośrednio poprawia czynność śródbłonna [10].

Ponad połowa chorych z nadciśnieniem tętniczym charakteryzuje się zwiększonym stężeniem lipidów w surowicy krwi i u bardzo wielu z nich istnieją wskazania do zastosowania statyn. Jednocześnie większość tych chorych otrzymuje małe dawki kwasu acetylosalicylowego w celu zapobiegania zawałowi serca. Jeśli obserwacje Magena i wsp. [10] potwierdzą się w kolejnych badaniach na większej liczbie chorych, aspiryna okaże się lekiem hipotensyjnym o niewielkim co prawda działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze, lecz zmieniającym opinie o jej wpływie na wartości ciśnienia tętniczego.

Osobnego wyjaśnienia wymaga znaczenie interakcji pomiędzy działaniem aspiryny i inhibitorów konwertazy angiotensyny. Niektórzy autorzy spekulowali, że kwas acetylosalicylo-

wy, hamując syntezę prostacykliny, osłabia hipotensyjne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny. Stosunkowo niedawno opublikowane obserwacje kliniczne nie wykazały jednak, aby małe dawki aspiryny istotnie zmniejszały efekt hipotensyjny inhibitorów konwertazy angiotensyny. Również badanie cytowanego Magena [10] pokazuje, że dodanie niewielkiej dawki aspiryny do terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny nie wywołuje widocznych zmian ciśnienia tętniczego. Nieco bardziej złożona jest sytuacja dotycząca równoczesnego podawania aspiryny i inhibitora konwertazy angiotensyny u chorych z niewydolnością serca, jednak ten problem nie dotyczy omawianych zagadnień.

Inhibitory konwertazy angiotensyny są już stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego od trzydziestu lat, a więc możemy je uważać za „stare” leki. Obecnie są one najczęściej stosowanymi preparatami w terapii nadciśnienia tętniczego w naszym kraju. Inhibitory konwertazy istotnie zmniejszają również częstość ponownego udaru mózgu, co wykazano w dużym prospektywnym wieloosrodkowym badaniu PROGRESS. Ohkubo i wsp. [13] przeanalizowali częstość zapaleń płuc u 6150 chorych mieszkańców Australii, Azji i Europy, którzy uczestniczyli w tym badaniu. W okresie 3,9 roku obserwacji u 261 chorych wystąpiło zapalenie płuc. Wśród chorych, którzy byli leczeni perindoprilem częstość zapalenia płuc była o 19% niższa niż u osób, które otrzymywały placebo. Dalsza analiza wykazała, że zapalenie płuc występowało u Azjatów otrzymujących placebo o 47% częściej niż wśród osób pochodzenia azjatyckiego leczonych perindoprilem. Zależność ta okazała

się wysoce znamienne statystycznie ($p = 0,01$). W celu bliższego wyjaśnienia tych niespodziewanych zależności Takashi i wsp. [14] dokonali retrospektywnej analizy 525 chorych w wieku powyżej 65 lat, którzy z powodu różnych przyczyn pozostawali przez jakiś okres pod opieką szpitalną i u których oznaczono polimorfizm genu konwertazy angiotensyny. U 105 chorych stwierdzono zapalenie płuc. Ryzyko rozwoju zapalenia płuc było istotnie mniejsze ($OR = 0,458$) u tych chorych, którzy z różnych przyczyn byli leczeni inhibitorem konwertazy angiotensyny (temokaprilem). Pogłębiona analiza pozwoliła stwierdzić, że terapia inhibitorem konwertazy angiotensyny była szczególnie skuteczna u osób z polimorfizmem genu ACE typu ID lub II. Ryzyko rozwoju zapalenia płuc było o prawie 60% mniejsze u tych chorych niż u nosicieli tego samego polimorfizmu ACE, którzy nie otrzymywali inhibitorów konwertazy angiotensyny. U osób z polimorfizmem ACE DD inhibitor konwertazy angiotensyny zmniejszał częstość zapalenia płuc o 30% i dla ocenianej liczebności chorych zależność ta okazała się nieznamienne statystycznie. Autorzy przeanalizowali inne potencjalne czynniki, mogące usposabiać do zapalenia płuc. W wieloczynnikowej analizie regresji wzięto pod uwagę w obu porównywanych grupach chorych wiek badanych, płeć, przebyte udary mózgu, występowanie i stopień niewydolności serca, niedokrwienie serca,

występowanie cukrzycy, hipoalbuminemię i choroby płuc sprzyjające rozwojowi zapalenia płuc. Z kolei w analizie jednoczynnikowej posługiwano się testami nieparametrycznymi. Dokładnie również weryfikowano rozpoznanie zapalenia płuc. We wszystkich tych ocenach najbardziej istotnym czynnikiem mającym wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwoju zapalenia płuc u nosicieli polimorfizmu ACE II i ACE ID było podjęcie terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny. Wśród chorych z zapaleniem płuc 32 osoby zmarły. Zgony występowały istotnie częściej u osób, które nie otrzymywały wcześniej inhibitora konwertazy. Patomechanizm chroniący osoby stosujące inhibitory konwertazy angiotensyny przed rozwojem zapalenia płuc nie jest jasny. Kilku autorów tłumaczy to zjawisko wysokim stężeniem bradykininy i substancji P. Osoby w starszym wieku często mają upośledzony odruch kaszlowy, co prowadzi do zalegania wydzieliny w drzewie oskrzelowym i sprzyja stanom zapalnym [15]. Podwyższone stężenie bradykininy i substancji P w trakcie stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny zwiększa odruch kaszlowy, ułatwiając odkaśnięcie. Wykazano także, że substancje te poprawiają upośledzony u osób starszych odruch połykania, zapobiegając w ten sposób zachłystowym zapaleniom płuc [16]. Nosiciele polimorfizmu ACE DD mają wysokie stężenie konwertazy angiotensyny w surowicy krwi, ich stężenie

bradykininy jest szczególnie niskie, co może sprzyjać stanom zapalnym. Sugestia ta została potwierdzona w badaniach Morimoto i wsp. [17], którzy wykazali zwiększone ryzyko zapalenia płuc u osób z tym właśnie polimorfizmem genu konwertazy angiotensyny. Można spekulować, że inhibitory konwertazy angiotensyny w niedostatecznym stopniu zwiększają stężenie bradykininy u chorych z polimorfizmem ACE typu DD i dlatego przewlekłe stosowanie tych leków słabiej chroni ich przed rozwojem stanu zapalnego. Nie wszystkie zagadnienia związane z sugerowanym korzystnym wpływem inhibitorów konwertazy angiotensyny na zapobieganie zapaleniom płuc są jednak w pełni przekonujące, dlatego wymagają one dalszych kontrolowanych badań prospektywnych.

Nowe wskazania dla nitrogliceryny w przewlekłym doustnym leczeniu skurczowego izolowanego nadciśnienia (jako leku wspomagającego), dla aspiryny, która może nieznacznie, lecz istotnie obniżyć ciśnienie u osób z podwyższonymi jego wartościami leczonych statynami, czy dla inhibitorów konwertazy angiotensyny w zapobieganiu zapaleniom płuc u osób w podeszłym wieku wydają się bardzo obiecujące, lecz konieczne są dalsze badania, które zweryfikują wstępne obserwacje i założenia. Niemniej może się okazać, że „stare”, wydawałoby się już dobrze znane, leki mogą być przydatne w zapobieganiu i leczeniu innych jednostek chorobowych niż te, w których dotychczas je stosowano.

PIŚMIENNICTWO

1. Fye W.B. Lauder Brunton and amyl nitrite: a Victorian vasodilator. *Circulation* 1986; 74: 222–229.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2590–2572.
3. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (supl. A).
4. Morgan T., Laturi J., Bertram D. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 118–123.
5. Safar M.E. Reply: management of hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 1234.
6. Safar M.E., Bouthier J.A., Levenson J.A. i wsp. Peripheral large arteries and the response to antihypertensive treatment. *Hypertension* 1983; 5: III63–III68.
7. Stokes G.S. Systolic hypertension in the elderly: pushing the frontiers of therapy — a suggested new approach. *J. Clin. Hypertens.* 2004; 6: 192–197.
8. Stokes G.S., Bune A.J., Huon N. i wsp. Long-term effectiveness of extended-release nitrate for the treatment of systolic hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 380–384.
9. Pickering T. Why don't we use nitrates to treat older hypertensive patients? *J. Clin. Hypertens.* 2005; 7, 11: 685–687.
10. Magen E., Viskoper J.R., Mishal J., Priluk R., London D., Yosefy C. Effects of low-dose aspirin on blood pressure and endothelial function of treated hypertensive hypercholesterolaemic subjects. *J. Human. Hypertens.* 2005; 19: 667–673.
11. Taubert D. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 143: 159–165.
12. Madajka M., Korda M., White J., Malinski T. Effect of aspirin on constitutive nitric oxide synthase and the bioavailability of NO. *Thromb. Res.* 2003; 110: 317–321.
13. Ohkubo T., Chapman N., Neal B., Woodward M., Omae T., Chalmers J. Perindopril Against Recurrent Stroke Study Collaborative Group. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen on pneumonia risk. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1041–1045.
14. Takahashi T., Morimoto S., Okaishi K. i wsp. Reduction of pneumonia risk by an angiotensin I-converting enzyme inhibitor in elderly Japanese inpatients according to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1353–1359.
15. Newnham D.M., Hamilton S.J. Sensitivity of the cough reflex in young and elderly subjects. *Age Ageing* 1997; 26: 185–188.
16. Nakayama K., Sekizawa K., Sasaki H. ACE inhibitor and swallowing telex. *Chust* 1998; 113: 1425.
17. Morimoto S., Okaishi M., Onishi M. i wsp. Deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene as a risk factor for pneumonia in the elderly patients. *Am. J. Med.* 2002; 112: 89–94.