

Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze

Praktyczne podejście do leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych z zaburzeniami metabolicznymi oraz z łagodnym przerostem stercza

Practical treatment of hypertension in patients with metabolic disturbances and prostatic hyperthrophy

Definicja nadciśnienia tętniczego jest arbitralna. Nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się, jeżeli ciśnienie skurczowe jest równe lub przekracza 140 mm Hg i/lub rozkurczowe jest równe lub przekracza 90 mm Hg u osoby nieprzyjmującej leków hipotensyjnych [1]. Rozpoznanie nadciśnienia powinno się opierać na wielokrotnych pomiarach ciśnienia tętniczego wykonywanych w różnym czasie [2]. W około 95% przypadków nadciśnienia tętniczego nie udaje się określić jego przyczyny. W tej sytuacji jest to nadciśnienie pierwotne lub samoistne. Czynniki genetyczne wpływają na wysokość ciśnienia tętniczego w 30–60% przypadków [3]. Wykazano związek pomiędzy polimorfizmami niektórych genów a predyspozycją do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Tylko w pojedynczych przypadkach wykazano związek pomiędzy określonym pojedynczym defektem genetycznym a nadciśnieniem tętniczym (zespół Liddle'a, zespół Gordona, nadciśnienie z brachydaktylią i in.). U około 80% chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne występują zaburzenia metaboliczne [4], które do-

tyczą głównie gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Podobne zaburzenia metaboliczne nie pojawiają się u chorych na nadciśnienie tętnicze wtórne. Również u potomków chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne stwierdza się tendencje do występowania wymienionych zaburzeń metabolicznych. Zaburzenia te, pojawiające się u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne, biorą udział zarówno w patogenezie nadciśnienia, jak i w patogenezie rozwijających się powikłań (głównie sercowo-naczyniowych — choroba wieńcowa oraz incydenty mózgowe). Zaburzenia metaboliczne bezpośrednio zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego. Uważa się, że ogniwem łączącym te zaburzenia są insulinooporność i hiperinsulinemia. Leczone nadciśnienie tętnicze zmniejsza w większym stopniu liczbę incydentów mózgowych niż liczbę incydentów choroby wieńcowej.

Wysunięto hipotezę, że zaburzenia metaboliczne towarzyszące nadciśnieniu tętniczemu zwiększają aktywność układu sympatycznego, a przez to przyczyniają się dodatkowo zarówno do wzrostu ciśnienia tętniczego, jak i do szybkiego rozwoju zmian miażdżycowych.

Istnieją liczne dowody przemawiające za zwiększoną aktywnością układu współczulnego u chorych na nadciśnienie tętnicze: tachykardia, wyższe stężenie amin katecholowych, aktywacja układu współczulnego oceniana metodą mikroneurografii.

Adres do korespondencji: Prof. zw. dr hab. med. Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Śląskiej Akademii Medycznej
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 1, 1–7
Copyright© 2002 Via Medica

Nadesłano: 28.12.01 Przyjęto do druku: 28.01.02

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej występujące u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze

U połowy chorych na nadciśnienie tętnicze, u osób otyłych, jak i u chorych na cukrzycę typu 2 występuje insulinooporność, która charakteryzuje się zmniejszeniem pobudzającego wpływu insuliny na wchłanianie glukozy w mięśniach oraz zaburzeniem magazynowania glukozy w mięśniach w postaci glikogenu. Inne efekty działania insuliny u chorych z insulinoopornością nie ulegają zaburzeniu. U chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne w czasie testu doustnego obciążenia glukozą uwalnia się więcej insuliny i wyższe jest stężenie glukozy niż u osób bez nadciśnienia. Insulinooporności towarzyszy więc wzrost stężenia insuliny we krwi.

Wykazano, że podanie zwierzętom insuliny do centralnego układu nerwowego prowadzi do wzrostu aktywności układu współczulnego. U osób zdrowych hiperinsulinemia powoduje zwiększenie napięcia układu współczulnego. Pomimo wzrostu aktywności układu współczulnego u osób młodych nie obserwuje się wzrostu ciśnienia tętniczego. Wynika to z bezpośredniego działania naczyniorozszerzającego insuliny, prowadzącego do spadku oporu naczyniowego. Tak się dzieje przy prawidłowej czynności śródbłonna. U osób starszych, z upośledzoną czynnością śródbłonna, hiperinsulinemia prowadzi do zwiększenia oporu naczyniowego. Wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym ciśnienie obniżało się przy redukcji masy ciała i zmniejszeniu dawki insuliny, natomiast wzrastało, jeżeli u tych chorych (z powodu złego wyrównania cukrzycy) zwiększono dawkę insuliny.

Potencjalny wpływ insuliny na ciśnienie tętnicze wiąże się z jej działaniem mitogennym, pobudzającym proliferację komórek mięśniówki gładkiej naczyń. Wśród innych mechanizmów działania insuliny wymienia się retencję sodu. Hiperinsulinemia nasila rozwój zmian miażdżycowych i jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej.

Wysunięto nawet koncepcję, że ponieważ hiperinsulinemia u chorych na nadciśnienie tętnicze występuje często, jest możliwe, że wzrost oporności na insulinę jest przyczyną nadciśnienia. Jednak nie wszyscy chorzy na nadciśnienie tętnicze mają hiperinsulinemię, zaś nadciśnienie nie występuje u wszystkich chorych z hiperinsulinemią. Nadciśnienie tętnicze u chorych z *insulinoma* nie występuje częściej niż w ogólnej populacji. Należy pamiętać, że u chorych na nadciśnienie tętnicze hiperinsulinemia występuje przez cały czas.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej (hiperglikemia i hiperinsulinemia) i lipidowej towarzyszące nadciśnieniu tętniczemu wpływają niezależnie na rozwój choroby niedokrwiennej. Preparaty stosowane w leczeniu zwykle nie wpływają na występujące zaburzenia metaboliczne. Hiperinsulinemia przeciwdziała hiperlipidemii, ale hiperinsulinemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. U chorych z nadciśnieniem tętniczym i zmianami w EKG sugerującymi chorobę wieńcową, insulinooporność i hiperinsulinemia występują częściej, niż wśród chorych z nadciśnieniem, ale bez zmian w EKG.

U chorych na nadciśnienie tętnicze bez cukrzycy ryzyko rozwoju choroby wieńcowej jest wyższe przy wyższym stężeniu glukozy. Z drugiej strony u chorych na nadciśnienie tętnicze występuje dyslipidemia charakteryzująca się hipertriglicerydemią i niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL. Hipertriglicerydemia i niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL są potencjalnymi czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Wykazano, że u chorych z hipertriglicerydemią cząsteczki LDL są mniejsze i gęstsze. Zwiększa to ryzyko choroby wieńcowej. Hipercholesterolemia występuje u $\frac{3}{4}$ chorych z nadciśnieniem samoistnym. Wykazano, że jest ona niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju przerostu mięśnia lewej komory serca. Występuje również ścisła liniowa zależność pomiędzy hipertriglicerydemią a aktywnością PAI typ 1.

Istnieje ścisły związek pomiędzy dietą a aktywnością układu współczulnego [5]. Wykazano, że spożycie dużej ilości pokarmu (węglowodany, tłuszcze) zwiększa aktywność układu współczulnego, zaś głodówka zmniejsza. Spożycie pokarmu prowadzi do wzrostu glikemii i insulinemii. Nasila to zależne od insuliny wchłanianie glukozy w jądrach brzusznośrodkowych podwzgórza oraz przyspiesza metabolizm glukozy do H_2O i CO_2 . Prowadzi to do obniżenia aktywności drogi hamującej aktywność układu współczulnego, a w konsekwencji do wzrostu jego aktywności. Wzmocniona aktywność układu współczulnego bierze udział w termogenezie, prowadząc do rozproszenia energii. Zwiększoną aktywność układu współczulnego powoduje więc nie tylko insulinooporność wywołana otyłością, ale również bezpośredni wpływ zwiększonej kaloryczności posiłków [6]. Układ ten bierze również udział w magazynowaniu energii przy ograniczonej podaży pokarmów. Wynika z tego, że insulina odgrywa kluczową rolę w powiązaniach pomiędzy podażą pokarmu a aktywnością układu współczulnego.

Znaczenie układu współczulnego oraz innych zmian metabolicznych w rozwoju nadciśnienia tętniczego

W przeprowadzonych badaniach wykazano występowanie dodatkowej zależności między ciśnieniem tętniczym a stężeniem insuliny w osoczu krwi i wydalaniem noradrenaliny z moczem. Badanie to jednoznacznie stwierdza, że w łańcuchu patogenetycznym pomiędzy insuliną a ciśnieniem tętniczym należy uwzględnić aktywność układu współczulnego. W badaniach dotyczących zwierząt wykazano, że wyindukowanie hiperinsulinemii prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Z drugiej strony wykazano, że zahamowanie wydzielania insuliny somatostatyną prowadzi do obniżenia stężenia noradrenaliny w osoczu krwi u chorych z hiperinsulinemią.

U osób otyłych insulinooporność i hiperinsulinemia są następstwem wzrostu masy tłuszczowej. Przyczyna insulinooporności u chorych z nadciśnieniem samoistnym nie jest znana. Wydaje się, że skłonność do insulinooporności ma podłoże dziedziczne. Czynniki dietetyczne także przyczyniają się do wzrostu insulinooporności, na przykład nasycone kwasy tłuszczowe. Wolne kwasy tłuszczowe mogą bezpośrednio podwyższać ciśnienie tętnicze przez hamowanie śródbłonkowej syntazy tlenu azotu [7]. Wykazano, że takie postępowanie nefarmakologiczne jak: zmniejszenie podaży kalorii w diecie, redukcja masy ciała, wysiłek fizyczny, prowadzi do zmniejszenia insulinooporności, zmniejszenia napięcia układu współczulnego oraz do obniżenia ciśnienia tętniczego. Badania te podkreślają rolę układu współczulnego oraz insulinooporności w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Insulina bezpośrednio wpływa na rozszerzanie naczyń krwionośnych. Wydaje się, że u chorych na nadciśnienie tętnicze ten wazodylatacyjny efekt insuliny jest znoszony przez aktywację układu współczulnego.

Obniżona aktywność rdzenia nadnerczy oraz hiperinsulinemia biorą udział w patogenezie dyslipidemii. U osób otyłych aktywność rdzenia nadnerczy jest zwykle obniżona. Wykazano jednak, że istnieje odwrotnie proporcjonalna zależność między aktywnością rdzenia nadnerczy a stężeniem lipidów.

Znaczenie leków α_1 -adrenolitycznych, ze szczególnym uwzględnieniem doksazosyny GITS w leczeniu chorych na nadciśnienie tętnicze z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi

Wydaje się, że grupą leków o szczególnym znaczeniu w leczeniu chorych na nadciśnienie tętnicze z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicz-

nymi są blokery receptorów α -adrenergicznych. Przynajmniej jedna grupa receptorów α_1 -adrenergicznych znajduje się w komórkach mięśni gładkich naczyń, zwłaszcza przedwłośniczkowych naczyń tętniczych i pojemnościowych naczyń żylnych. Pobudzenie receptorów α_1 -adrenergicznych powoduje skurcz naczyń krwionośnych i podwyższenie ciśnienia tętniczego. Poznanie leków selektywnie blokujących receptory α_1 -adrenergiczne, po których rzadko występują działania niepożądane, pozwoliło na wprowadzanie ich na rynek. Pierwszym lekiem z grupy selektywnych blokerów receptorów α_1 -adrenergicznych była prazosyna. Szczególnie uporczywym działaniem niepożądanym po zastosowaniu tego leku jest hipotonia ortostatyczna. Następnym wprowadzonym na rynek lekiem z tej grupy jest doksazosyna, która należy do III generacji leków α_1 -adrenolitycznych. Doksazosyna jest blokerem postsynaptycznych α_1 -receptorów zarówno u ludzi, jak i u zwierząt [8]. Jest dwa razy bardziej selektywnym lekiem blokującym receptory α_1 -adrenergiczne niż prazosyna [9] oraz dłużej działającym, a jego efektywność w leczeniu nadciśnienia tętniczego potwierdzono w licznych badaniach [10–12]. Selektyny antagonisty receptorów α_1 -adrenergicznych — doksazosyna — jest znanym, podawanym raz dziennie lekiem stosowanym zarówno w terapii nadciśnienia tętniczego [13], jak i łagodnego przerostu stercza [14, 15]. Za zastosowaniem tego leku w leczeniu łagodnego przerostu stercza przemawiają następujące fakty. Współczulny układ nerwowy odgrywa ważną rolę w regulacji czynności dolnych dróg moczowych. W gruczole krokowym występują liczne, unerwione współczulnie włókna mięśniowe, w których wykazano obecność zarówno receptorów α_1 , jak i α_2 -adrenergicznych. Kluczowe znaczenie mają jednak receptory α_1 -adrenergiczne. Pobudzenie receptorów α_1 -adrenergicznych powoduje skurcz mięśni gładkich stercza z następowym utrudnieniem w odpływie moczu. Główną rolę w tym względzie odgrywają receptory α_{1c} -adrenergiczne. Zastosowanie selektywnego blokera receptorów α -adrenergicznych — doksazosyny — ułatwia oddawanie moczu chorym z łagodnym przerostem gruczołu krokowego.

Doksazosyna jest lekiem dobrze tolerowanym, szczególnie polecanym u chorych na nadciśnienie tętnicze ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej, z zaburzeniami czynności nerek czy też u chorych na cukrzycę [16]. Doksazosyna zmniejsza ryzyko rozwoju choroby wieńcowej serca przez:

1. Korzystny wpływ na gospodarkę lipidową [17–21]. Blokery α_1 -adenoreceptorów, takie jak do-

ksazosyna i prazosyna, wpływają korzystnie na gospodarkę lipidową. W przeprowadzonych badaniach po zastosowaniu doksazosyny wykazano:

- obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi o 2,65%;
- obniżenie stężenia triglicerydów we krwi o 8,07%;
- obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL we krwi o 16,9%;
- obniżenie stężenia cholesterolu frakcji VLDL we krwi o 3,3%;
- podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL we krwi o 6,25%;
- podwyższenie stosunku cholesterolu frakcji HDL/cholesterolu całkowitego o 9,87%.

W badaniach przeprowadzonych przez Hirano i wsp. [21] wykazano, że lek ten powoduje:

- obniżenie stężenia triglicerydów we krwi o 21,05%;
- obniżenie stężenia apolipoproteiny B we krwi o 6,36%, apolipoproteiny CIII we krwi o 10,2%;
- obniżenie stężenia remnantów cholesterolu we krwi o 18,2%;
- zwiększenie średnicy cząsteczek LDL o 1,17%.

Liczba cząsteczek LDL o wymiarach < 25,5 nm zmalała po zastosowaniu doksazosyny w 50%. Sznajderman i wsp. [22], w badaniach dotyczących chorych na nadciśnienie tętnicze, wykazali również korzystny wpływ leku na gospodarkę lipidową. Na podstawie przeprowadzonych badań Sznajderman sugeruje, że doksazosyna może znaleźć zastosowanie u chorych na nadciśnienie tętnicze ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej. Natomiast Feher i wsp. [23] wykazali wzrost stężenia we krwi apoproteiny A1 (o 3%) oraz obniżenie stężenia apoproteiny B (o 8,9%) po zastosowaniu doksazosyny.

2. Korzystny wpływ na zaburzenia metabolizmu glukozy i insulinooporność [24–27]. Nadciśnieniu tętniczemu często towarzyszy hiperinsulinemia oraz wzrost oporności na insulinę. Insulina nasila retencję sodu w nerkach. Zawartość sodu w organizmie ma kluczowe znaczenie dla wrażliwości mięśniówki gładkiej naczyń oraz dla nasilenia aktywności współczulnego układu nerwowego. W badaniach przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze wykazano, że stosowanie doksazosyny spowodowało również wzrost klirensu metabolicznego glukozy z 2,35 do 3,37 ml/min/kg m.c. Jednocześnie stężenie immunoreaktywnej insuliny nie uległo zmianie. Może to sugerować poprawę wrażliwości na insulinę po zastosowaniu doksazosyny u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze [25]. Inni autorzy wykazali, że stosowanie doksazosyny powoduje wzrost wrażliwości na insulinę [24]. Mechanizm, przez który doksazosyna zwiększa in-

sulinowrażliwość, nie jest w pełni poznany. Wydaje się, że przyczyną zmniejszenia insulinooporności może być rozkurcz tętniczek oporowych i towarzyszący temu wzrost przepływu krwi przez mięśnie.

3. Korzystny wpływ na hamowanie przerostu lewej komory serca [16]. W badaniach Neatano i wsp. [28] (badanie TOMHS), przeprowadzonych u chorych na nadciśnienie tętnicze łagodne, wykazano, że doksazosyna powoduje nie tylko obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, ale również:

- zmniejszenie masy lewej komory (o 24 g);
- zmniejszenie grubości przegrody międzykomorowej (o 1,06 mm);
- zmniejszenie grubości ściany tylnej mięśnia sercowego (o 0,85 mm);
- zmniejszenie częstości występowania przerostu mięśnia sercowego (o 9,3%).

Przeprowadzono badania kliniczne nad wpływem doksazosyny na ciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę typu 2 [26–30]. Wykazano, że doksazosyna stosowana u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze powoduje podobne obniżenie ciśnienia tętniczego jak atenolol.

4. Wśród stosowanych w badaniu TOMHS leków jedynie doksazosyna wiąże się z mniejszym ryzykiem nasilenia zaburzeń seksualnych niż placebo. Pozostałe stosowane w badaniu leki, takie jak: acebutolol, amlodypina i enalapryl, powodowały nieznacznie większe ryzyko wystąpienia zaburzeń seksualnych, podczas gdy po stosowaniu chlortalidonu ryzyko rozwoju powikłań seksualnych było znacznie większe [30]. Zaburzenia seksualne u kobiet przy stosowaniu tych leków są rzadsze [30].

5. Doksazosyna jest lekiem efektywnym w kombinacji z blokerami enzymu konwertazy angiotensyny, z blokerami kanałów wapniowych, z lekami β -adrenolitycznymi i diuretykami [16, 31–34].

Doksazosyna GITS jest lekiem, który dzięki unikalnej technologii konfekcjonowania wywiera działanie farmakologiczne przez całą dobę. Technologia GITS przyczynia się do utrzymania stałego stężenia leku we krwi przez całą dobę.

Wprowadzenie doksazosyny GITS spowodowało w stosunku do doksazosyny obniżenie C_{max} , wydłużenie T_{max} i obniżenie C_{min} . Stało się to możliwe dzięki stopniowej absorpcji leku z przewodu pokarmowego oraz przyczyniło się do poprawy współczynnika jego fluktuacji [35, 36].

Dostępność biologiczna doksazosyny GITS po podawaniu pojedynczej dawki leku wynosi odpowiednio dla tabletki 4 mg — 54%, zaś dla tabletki 8 mg — 59%. Wchłanianie jelitowe doksazosyny GITS

jest nieco wyższe po spożyciu posiłku. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że zarówno pH soku żołądkowego, jak i jelitowego (pH 1,2–7,5) nie wpływają na proces uwalniania leku z tabletki [8].

Wykazano, że doksazosynę GITS można stosować z powodzeniem w monoterapii nadciśnienia tętniczego. Podsumowując, u 64,1% chorych leczonych doksazosyną GITS (198/309) oraz u 68,1% chorych leczonych doksazosyną (207/304) osiągnięto zakładane obniżenie ciśnienia tętniczego. W grupie placebo adekwatnie odpowiedziało 35,7% (25/70) [37, 38].

Ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej po zastosowaniu doksazosyny GITS było znamienne mniejsze ($p < 0,001$) niż po zastosowaniu doksazosyny. Ponadto, u chorych leczonych doksazosyną GITS ryzyko występowania takich objawów, jak: zawroty głowy, lęk przed upadkiem, kołatanie serca, potliwość, ucisk w głowie, ciemność przed oczami, szum w uszach, było znamienne mniejsze ($p < 0,001$) niż u chorych leczonych doksazosyną [39].

Podsumowując, należy stwierdzić, że stosowanie doksazosyny GITS u chorych na nadciśnienie tętnicze samoistne powoduje z jednej strony łagodniejszy przebieg obniżania się ciśnienia tętniczego krwi, zaś z drugiej strony rzadsze występowanie działań niepożądanych, w tym hipotonii ortostatycznej. Tak więc doksazosyna GITS nie zwiększa ryzyka występowania hipotonii ortostatycznej.

Andersen M. i wsp. [40] przeprowadzili w krajach skandynawskich randomizowane, wielośrodkowe badanie metodą podwójnie ślepej próby, porównując efekty leczenia doksazosyną 1–8 mg podawaną raz na dobę z efektami stosowania doksazo-

zyny GITS 4 mg lub 8 mg raz na dobę u chorych z łagodnym rozrostem stercza. Dwa tygodnie po odstawieniu leku, po 2 tygodniach leczenia placebo, rozpoczęto terapię doksazosyną bądź doksazosyną GITS przez następnych 13 tygodni. Oceniano na początku oraz po zakończeniu leczenia objawy towarzyszące łagodnemu rozrostowi stercza, stosując *International Prostate Symptom Score* (IPSS), oraz współczynnik maksymalnej prędkości wypływającego moczu. Zarówno u chorych leczonych doksazosyną, jak i doksazosyną GITS znamienne obniżył się IPSS. Obniżenie IPSS było znamienne wyższe u chorych leczonych doksazosyną niż placebo. Jednocześnie współczynnik maksymalnej prędkości wypływającego moczu zwiększył się (znamienne więcej w grupie leczonych doksazosyną GITS niż w grupie leczonych doksazosyną). Autorzy pracy dochodzą do wniosku, że stosowanie doksazosyny GITS znamienne zmniejsza objawy towarzyszące łagodnemu rozrostowi stercza. Podobne wyniki uzyskali Gratzke i Kirby [41].

Dawkowanie

Lek powinno się przyjmować raz dziennie. Leczenie należy rozpocząć od dawki doksazosyny GITS — 4 mg — najlepiej podawanej w czasie śniadania. W razie potrzeby dawkę leku należy zwiększyć do 8 mg raz dziennie. Maksymalna zalecana dawka leku wynosi 8 mg na dobę. Tabletki należy połykać w całości, nie dzieląc ich.

Nie należy zbyt szybko zmieniać dawkowania leku. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się dopiero po 5 tygodniach leczenia.

Tabela 1. Najczęstsze działania niepożądane pojawiające się po zastosowaniu doksazosyny, doksazosyny GITS lub placebo [wg 37 i 38]

Działania niepożądane	Doksazosyna GITS (n = 318) (%)	Doksazosyna (n = 313) (%)	Placebo (n = 76) (%)
Ból głowy	9,1	7,7	6,6
Astenia	3,8	2,9	0,0
Zawroty głowy	2,2	3,2	2,6
Ból w okolicy krzyżowo-lędźwiowej	2,8	2,6	1,3
Obrzęki	3,1	1,9	0,0
Kołatania serca	2,8	1,6	0,0
Zapalenie oskrzeli	2,5	1,0	1,3
Infekcje dróg oddechowych	0,9	2,9	0,0
Nudności	1,3	1,6	2,6

Średni okres przejścia tabletki przez przewód pokarmowy wyniósł około 50 godzin. Ilość leku, jaka pozostaje w wydalonej z organizmu tabletki, wynosi < 5% wyjściowej zawartości. Niestrawiona błona otaczająca tabletkę jest wydalana ze stolcem w postaci miękkiego woreczka.

Stosowanie doksazosyny GITS wiąże się ze zmniejszeniem współczynnika fluktuacji leku.

Działania niepożądane

Doksazosyna GITS jest lekiem dobrze tolerowanym. Wśród objawów ubocznych, jakie wystąpiły przy stosowaniu tego leku u chorych na nadciśnienie tętnicze, należy wymienić: bóle głowy u 7,7%, astenię u 2,9%, zawroty głowy u 3,2%, bóle okolicy krzyżowo-lędźwiowej u 2,6%, obrzęki podudzi u 1,9%, kołatanie serca u 1,6%, zapalenia oskrzeli u 1,0%, zapalenia dróg oddechowych u 2,9%, nudności u 1,6%.

W tabeli 1 porównano częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu doksazosyny, doksazosyny GITS i placebo [37, 38].

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę powyżej przedstawione fakty oraz opierając się na zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, doksazosyna GITS powinna być hipotensyjnym lekiem z wyboru u chorych, u których współwystępują zaburzenia metaboliczne i łagodny rozrost stercza.

PIŚMIENNICTWO

- 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151-183.
- Mancia G., Parati G., Di Rienzo M., Zanchetti A.: *Blood pressure variability. W: Handbook of hypertension: pathophysiology of hypertension.* Zanchetti A., Mancia A. (red.). Elsevier Sc., Amsterdam, 1997; 17: 117-169.
- Harrap S.B.: Hypertension: genes versus environment. *Lancet* 1994; 344: 169-171.
- Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L.: Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 374-381.
- Landsberg L.: Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q. J. Med.* 1986; 61: 1081-1090.
- Grassi G.: Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertens.* 1995; 26: 560-563.
- Darda R.K., Stępniański K.T., Lu G.: Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C independent mechanism. *Hypertens.* 1995; 26: 764-770.
- Bainbridge A.D., Elliott H.L.: The pharmacology of doxazosin. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1992; 3: 1-7.
- Cambridge D., Davey M.J.: Comparison of alpha-adrenoceptors located on sympathetic and parasympathic nerve terminals. *Br. J. Pharmacol.* 1980; 69 (supl. 2): 345P-346P.
- Gillin A., Fletcher P.J., Horvath J.S.: Comparison of doxazosin and atenolol in mild hypertension, and effects on exercise capacity, hemodynamics and left ventricular function. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 950-954.
- Lund-Johansen P., Omvik P., Haugland H.: Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin in hypertension at rest and during exercise. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 21: 455-545.
- Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. i wsp.: Treatment of mild hypertension study. *JAMA* 1993; 270: 713-720.
- Grzeszczak W.: Zastosowanie doksazosyny (Cardura-Pfizer), leku blokującego receptory alpha1-adrenergiczne w leczeniu nadciśnienia u chorych na cukrzycę. *Wiadomości Lekarskie* 1998; 40 (supl. 2): 5-10.
- Fawzy A., Braun K., Lewis G.P., Gaffney M., Ice K., Norma Dias for the multicenter study group: Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J. Urol.* 1995; 154: 105-109.
- Janknegt R.A., Chapple C.R., for the doxazosin study groups: Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 1993; 385: 1-13.
- Fulton B., Wagstaff A.J., Sorokin E.M.: Doxazosin. *Drugs* 1995; 49: 295-320.
- Carruthers G., Dessain P., Fodor G.: Comparative trial of doxazosin and atenolol on cardiovascular risk reduction in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 575-581.
- Hirano T., Yoshino G., Kashiwazaki K., Adachi M.: Doxazosin reduces prevalence of small low density lipoprotein and remnant particle cholesterol levels in nondiabetic and diabetic hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 908-913.
- Rabkin S.W., Huff M.W., Newman C.: Lipids and lipoproteins during antihypertensive drug therapy. Comparison of doxazosin and atenolol in a randomized double-blind trial: the alpha beta Canada study. *Hypertension* 1994; 24: 241-248.
- Talseth T., Westlie L., Daae L.: Comparison of the effects of doxazosin and atenolol on blood pressure and blood lipids: a one year, double-blind study in 228 hypertensive patients. *Am. Heart. J.* 1988; 116: 1790-1796.
- Talseth T., Westlie L., Daae L.: Doxazosin and atenolol as monotherapy on mild and moderate hypertension: a randomized parallel study with a three-year follow up. *Am. Heart J.* 1991; 121 (supl.): 280-285.
- Sznajdermam M., Chotkowska E., Pęczkowska M., Sawicki M., Janaszek-Sitkowska H., Wiernikowska-Węgorok I., Galewicz A., Cybulska I.: Doksazosyna skuteczny lek w nadciśnieniu pierwotnym o korzystnym wpływie na gospodarkę lipidową. *Kardiol. Pol.* 1993; 38: 107-111.
- Fehér M.D.: Doxazosin therapy in the treatment of diabetic hypertension. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1291-1301.
- Andersson P.E., Johansson J., Berne C.: Effects of selective alpha1 and beta-1-adrenoreceptor blockade on lipoprotein and carbohydrate metabolism in hypertensive subjects, with special emphasis on insulin sensitivity. *J. Hum. Hypertens.* 1994; 8: 219-226.
- Giorda C., Appendino M.: Effects of doxazosin, a selective alpha-1-inhibitor, on plasma insulin and blood glucose response to a glucose tolerance test in essential hypertension. *Metabolism* 1993; 42: 1440-1442.
- Giorda C., Appendino M., Mason M.G., Imperiale E., Pagano G.: alpha1-blocker doxazosin improves peripheral insulin sensitivity in diabetic hypertensive patients. *Metabolism* 1995; 44: 673-676.
- Huupponen R., Lehtonen A., Vähätalo M.: Effect of doxazosin on insulin sensitivity in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 43: 365-368.
- Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. i wsp.: Treatment of mild hypertension study. *JAMA* 1993; 270: 713-720.
- Fehér M.D., Henderson A.D., Wadsworth J., Poulter C., Gelding S., Richmond W., Sever P.S., Elkeles: Alpha-blocker therapy: a possible advance in the treatment of diabetic hypertension — results of a cross-over study of doxazosin and

- atenolol monotherapy in hypertensive non-insulin dependent diabetic subjects. *J. Hum. Hypertens.* 1990; 4: 571–577.
30. Grimm R.H., Grandits G.A., Prineas R.J., McDonald R.H., Lewic C.E., Flack J.M., Svendsen K., Liebson P.R., Elmer P.J., Stamler J. for the TOMHS Research Group: Long term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Hypertension* 1997; 29: 8–14.
 31. Englert R.G., Mauersberger H.: A single-blind study of doxazosin in the treatment of essential hypertension when added to nonresponders to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am. Heart J.* 1988; 116: 1826–1832.
 32. Lindner U.K., von Manteuffel G.E., Stafunsky M.: The addition of doxazosin to the treatment regimen of hypertensive patients not responsive to nifedipine. *Am. Heart J.* 1988; 116: 1814–1820.
 33. Searle M., Dathan R., Dean S., Christensen C.C., Westheim A.: Doxazosin in combination with atenolol in essential hypertension: a double-blind placebo controlled multicentre trial. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 39: 299–300.
 34. Troffa C., Manunta P., Dessi-Fulgheri P. i wsp.: Efficacy and tolerability of doxazosin alone or in combination with chloralidone in essential hypertension. *Curr. Ther. Res.* 1994; 55: 22–31.
 35. Meredith P.: Pharmacokinetics of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system formulation (dox GITS) versus doxazosin standard: potential benefits in the treatment of patients with hypertension. *Hypertens.* 2000; 18 (supl. 2): S29.
 36. Meredith P.: Steady state pharmacokinetics of doxazosin GITS versus doxazosin standard and the potential benefits of GITS in the treatment of hypertension patients. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13 (4 Pt2): 134a.
 37. Os I., Stokke H.P.: Doxazosin GITS compared with doxazosin standard and placebo in patients with mild hypertension. *Blood Purification* 1999; 8: 184–191.
 38. Os I., Stokke H.P. for the doxazosin investigation study group: Effects of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system formulation versus doxazosin standard and placebo in mild to moderate hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999; 33: 791–797.
 39. Gotzen R.: Vorteile der neuen Formulierung Doxazosin PP in der antihypertensiven Therapie: Orthostase-Toleranz im Vergleich zum herkömmlichen Doxazosin. *Perfusion* 1998; 11: 485–492.
 40. Andersen M., Dohlstrand C., Høye K.: Double blind trial of the efficacy and tolerability of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system formulation, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 2000; 38: 400–409.
 41. Gratzke P., Kirby R.S.: Doxazosin GITS versus regular doxazosin in benign prostatic hyperplasia. Restoring urine flow and sexual function more easily. *MMW Fortschr. Med.* 2000; 142; 40.

