

# Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego

## STRESZCZENIE

Współwystępowanie z nadciśnieniem tętniczym chorób układu oddechowego, takich jak astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) czy obturacyjny bezdech podczas snu (OBPS), jest często spotykane i stanowi istotny problem kliniczny. Wdrażając leczenie hipotensyjne należy więc wziąć pod uwagę możliwy, niekorzystny wpływ zastosowanej terapii na choroby współistniejące. Niewłaściwy dobór leków może bowiem spowodować zaostrzenie przebiegu choroby płuc, pogarszając stan ogólny i samopoczucie pacjenta. Sytuacja taka może również skutkować gorszą współpracą chorego z lekarzem w zakresie samego leczenia hipotensyjnego, które będzie kojarzone ze zwiększeniem dolegliwości ze strony układu oddechowego. Zgodnie z aktualnie dostępnymi danymi, najbezpieczniejszymi lekami stosowanymi w terapii nadciśnienia tętniczego u osób z astmą lub POChP są antagoniści wapnia, antagoniści receptora angiotensyny II i  $\alpha_1$ -adrenolityki. Stosunkowo bezpieczne wydają się także diuretyki i leki blokujące receptory imidazolowe. Stosowanie natomiast inhibitorów konwertazy angiotensyny i  $\beta$ -adrenolityków wymaga szczególnej ostrożności. W leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób z OBPS obowiązują ogólne zalecenia dotyczące wyboru leków hipotensyjnych, z pewną przewagą  $\beta$ -adrenolityków. Należy jednak zwrócić uwagę na konieczność równoległej, skutecznej terapii samego OBPS, ze względu na dodatkowe działanie obniżające wartości ciśnienia tętniczego i zwiększenie skuteczności farmakoterapii.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, obturacyjny bezdech podczas snu, terapia hipotensyjna

Leczenie nadciśnienia tętniczego wymaga indywidualizacji w przypadku współistnienia innych chorób, między innymi patologii układu oddechowego. Do najistotniejszych, pod względem epidemiologicznym, należą astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choro-

ba płuc (POChP), a także obturacyjny bezdech podczas snu (OBPS). W takich przypadkach, rozpoczynając leczenie hipotensyjne, należy wziąć pod uwagę fakt, że stosowane leki mogą niekorzystnie wpływać na przebieg chorób towarzyszących, powodując

Marcin Grabicki<sup>1</sup>,  
Andrzej Tykarski<sup>2</sup>,  
Katarzyna Kostka-Jeziorny<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Ftyzjopneumonologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



**Najbezpieczniejszymi lekami stosowanymi w terapii nadciśnienia tętniczego u osób z astmą lub POChP są antagoniści wapnia, antagoniści receptora angiotensyny II i  $\alpha_1$ -adrenolityki**

## Adres do korespondencji:

lek. Marcin Grabicki  
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu  
Klinika Ftyzjopneumonologii  
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań  
tel./faks (0 61) 841-70-61  
e-mail: m\_vader@o2.pl

Copyright © 2007 Via Medica  
ISSN 1897-3590

**”  
Czynnikiem wpływającym  
negatywnie na  
efektywność leczenia  
obydwu chorób,  
a w konsekwencji  
pogarszającym  
rokowanie, jest palenie  
tytoniu**

pogorszenie funkcji układu oddechowego, a w związku z tym również stanu ogólnego pacjenta. W konsekwencji może to prowadzić do złej współpracy chorego z lekarzem w zakresie leczenia hipotensyjnego. Z drugiej strony, zastosowana terapia hipotensyjna powinna przynieść jak największe odległe korzyści w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od towarzyszącej choroby płuc. Zaplanowanie leczenia hipotensyjnego u pacjentów z chorobami płuc wymaga więc odpowiedniego i rozważnego pogodzenia tych, często sprzecznych, celów. Konieczne jest zatem szczególne podejście terapeutyczne.

Należy podkreślić jednak fakt, że obecnie dostępnych jest niewiele badań klinicznych oceniających lub porównujących wpływ leczenia opierającego się na różnych lekach hipotensyjnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi chorobami układu oddechowego. Dlatego specyficzne zalecenia terapeutyczne dotyczące tej grupy chorych nie znalazły miejsca w międzynarodowych wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego, mimo że stanowi to realny problem kliniczny.

### **ZWIĄZEK NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO Z ASTMĄ OSKRZELOWĄ I PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC**

Badania wskazują, że częstość astmy oskrzelowej lub POChP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest porównywalna z populacją ogólną. 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]. Z drugiej strony, nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 28% pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia choroby obturacyjnej płuc, a więc z częstością odpowiadającą rozpoznaniu nadciśnienia w populacji ogólnej. Również w badaniu oceniającym występowanie nadciśnienia tętniczego u pacjentów powyżej 40. roku życia nie stwierdzono

istotnej różnicy między chorymi ze zdiagnozowaną astmą oskrzelową lub POChP (22,7%) a osobami bez wykładników choroby obturacyjnej (21,4%) [2]. Problem współistnienia nadciśnienia i POChP może być jednak poważniejszy niż to wynika z danych epidemiologicznych, ponieważ uważa się, że nawet u 50% osób z ograniczeniami parametrów wentylacyjnych płuc nie występują objawy kliniczne, które mogą się pojawić w wyniku nieostrożnie prowadzonej terapii hipotensyjnej. Ponadto częstość obydwu chorób zwiększa się wraz z wiekiem, a więc zjawisko to może narastać w związku z wydłużaniem się życia. Należy również wziąć pod uwagę fakt, że zgodnie z założeniami epidemiologicznymi, w najbliższych latach można się spodziewać wzrostu częstości występowania POChP. Przyjmując powyższe statystyki, w Polsce współistnienie nadciśnienia i astmy oskrzelowej lub POChP dotyczy około 0,5 mln osób.

W raporcie *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2006 (GOLD)* zwrócono uwagę na istotny fakt współwystępowania z POChP innych schorzeń, które niewłaściwie kontrolowane mogą zaostrzać i pogarszać przebieg choroby obturacyjnej płuc [3]. Konieczność prowadzenia skutecznej terapii hipotensyjnej u tych pacjentów jest więc uzasadniona nie tylko ze względu na zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym. Wspólnym czynnikiem wpływającym negatywnie na efektywność leczenia obydwu chorób, a w konsekwencji pogarszającym rokowanie, jest z pewnością palenie tytoniu. Presja wywierana na pacjenta, by przestał palić, musi być więc w tym przypadku szczególnie silna.

### **WPLYW LEKÓW HIPOTENSYJNYCH NA UKŁAD ODDECHOWY W CHOROBAH OBTURACYJNYCH**

**Diuretyki tiazydowe** nie stanowią istotnego zagrożenia w przypadku astmy oskrzelowej, mimo że nadmierna produkcja wydzieliny

śluzowej, którą leki te mogą pobudzać w związku z blokowaniem współtransportu sodowo-potasowo-chlorkowego w komórkach drzewa oskrzelowego, nie jest zjawiskiem korzystnym [4]. Ponadto pacjenci z nadciśnieniem i towarzyszącą astmą oskrzelową, to zwykle osoby młode i długotrwałe narażenie ich na niekorzystne skutki metaboliczne leków moczopędnych w związku z terapią hipotensyjną, nie stanowi dobrego wyboru. Z tych względów w wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Narodowego Instytutu Doskonałości Klinicznej (BHS, *British Hypertension Society/NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence*) z 2006 roku, nie rekomenduje się diuretyków tiazydowych jako leków I rzutu u pacjentów do 55. roku życia [5].

U osób z towarzyszącą POChP, przewlekłe stosowanie diuretyków ma pewne zalety, między innymi ze względu na obrzęki obwodowe mogące towarzyszyć rozwijającej się na tle POChP niewydolności prawokomorowej. Należy jednak zwrócić uwagę na kilka istotnych niedogodności. Obok wspomnianej nadmiernej produkcji wydzieliny śluzowej, diuretyki zwiększają hematokryt, co ma szczególne znaczenie u pacjentów z niewydolnością oddechową, u których już samo przewlekłe niedotlenienie stymuluje jego wzrost. Charakterystyczna dla diuretyków pętlowych i tiazydowych hipokaliemia może się nasilać u chorych stosujących wziewne  $\beta_2$ -mimetyki lub systemowe glikokortykosteroidy. W przypadku  $\beta_2$ -mimetyków mechanizm polega na zwiększonym napływie potasu do komórek pod wpływem stymulacji receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych. Zwykle wtórna do hipokaliemii zasadowica nieoddechowa podczas stosowania tiazydów może powodować hipowentylację i w ten sposób nasilać retencję dwutlenku węgla [4]. W związku z tendencją do stosowania mniejszych dawek diuretyków tiazydowych, wymienione działania niepożądane, zwłaszcza niekorzystne u pacjentów z POChP, obecnie obserwuje się rzadziej.

Wydaje się, że w pewnych szczególnych sytuacjach (terapia skojarzona, nadciśnienie odporne, prawokomorowa niewydolność serca) diuretyki mogą być stosunkowo bezpiecznie stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z astmą oskrzelową lub POChP, pod warunkiem starannego monitorowania stężenia elektrolitów i stosowania małych dawek tych leków. W badaniach klinicznych wykazano znacznie większe bezpieczeństwo stosowania tiazydów u chorych na astmę oskrzelową niż POChP. Szczególną ostrożność w stosowaniu diuretyków tiazydowych należy zachować u pacjentów z zastrzeżeniem POChP, przebiegającym z niewydolnością oddechową, zażywających duże dawki wziewnych  $\beta_2$ -mimetyków i/lub systemowe glikokortykosteroidy.

**Leki  $\beta$ -adrenolityczne** stanowią najbardziej kontrowersyjną grupę leków w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą obturacyjną chorobą płuc. Ma to związek z rozmieszczeniem receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, które dość licznie występują w drzewie oskrzelowym. Receptory  $\beta_2$  stanowią dominujący typ w mięśniówce gładkiej dróg oddechowych. Konsekwencją kliniczną blokady receptorów  $\beta_2$  może być ostry skurcz oskrzeli, opornie reagujący na podanie wziewnych  $\beta_2$ -mimetyków, zwłaszcza u osób podatnych na bronchokonstrykcję. Zablockowanie receptorów  $\beta_1$  nie ma istotnego znaczenia klinicznego, ponieważ znajdują się one głównie w gruczołach podśluzówkowych i ścianie pęcherzyków płucnych. Mechanizm obturacji, indukowanej zastosowaniem leków  $\beta$ -adrenolitycznych, jest bardziej złożony. Stymulacja receptorów  $\beta$  zapewnia bowiem podstawową relaksację mięśniówki oskrzeli, a ich blokada ujawnia efekt stymulacji receptorów  $\alpha$  w postaci bronchokonstrykcji.

Pierwsze doniesienie o potencjalnym niebezpieczeństwie stosowania  $\beta$ -adrenolityków pojawiło się w piśmiennictwie w 1964 roku. McNeil i wsp. opisali grupę pacjentów,



**Obok nadmiernej produkcji wydzieliny śluzowej, diuretyki zwiększają hematokryt, co ma szczególne znaczenie u pacjentów z niewydolnością oddechową**



**Konsekwencją kliniczną blokady receptorów  $\beta_2$  może być ostry skurcz oskrzeli, opornie reagujący na podanie wziewnych  $\beta_2$ -mimetyków**



**Ogólnie nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki są przeciwwskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z astmą oskrzelową lub POChP**



**Preparaty o dużej kardioselektywności wykazują mniejszy wpływ na opór dróg oddechowych niż  $\beta$ -adrenolityki o umiarkowanej kardioselektywności**

którym podano dożylnie propranolol [6]. U części z nich wystąpiło znaczne upośledzenie sprawności wentylacyjnej płuc, mierzonej natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV1, *forced expiratory volume in one second*). Na świecie opisano kilkanaście zgonów pacjentów z astmą lub POChP po otrzymaniu kropli do oczu zawierających timolol —  $\beta$ -adrenolityk stosowany w okulistyce w leczeniu jaskry. Przyczyną śmierci był nagły skurcz oskrzeli. Terapia lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi może również spowodować obniżenie parametrów wentylacyjnych płuc, nawet kilka miesięcy po odstawieniu nieselektywnego  $\beta$ -adrenolityku [7]. Trudno przewidzieć nasilenie zwężenia oskrzeli. Może wystąpić nawet przy zastosowaniu małej dawki  $\beta$ -adrenolityku, mimo że wykazano zależność od zastosowanej dawki i dotyczyło to przede wszystkim osób skłonnych do reakcji bronchospastycznych. W związku z tym, nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki ogólnie są przeciwwskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z astmą oskrzelową lub POChP.

Sytuacja kardioselektywnych  $\beta$ -adrenolityków (blokada receptorów  $\beta_1$ ) jest nieco inna. Ich oddziaływanie w stosunku do receptorów  $\beta_1$  jest 20-krotnie większe niż do receptorów  $\beta_2$ . Dlatego, z teoretycznego punktu widzenia, kardioselektywne  $\beta$ -adrenolityki są bezpieczniejsze od nieselektywnych, co potwierdzono w badaniach klinicznych. Fogari i wsp. podali pacjentom z POChP i nadciśnieniem tętniczym jeden z następujących leków: propranolol, atenolol lub celiprolol. Istotny spadek FEV1 wystąpił tylko w grupie pacjentów, którzy otrzymywali propranolol. W przypadku pozostałych preparatów, oprócz tego, że nie zanotowano znaczącego spadku FEV1, to odpowiedź rozkurczowa na zastosowanie krótkodziałającego wziewnego  $\beta_2$ -mimetyku (salbutamolu) była prawidłowa [8]. W innym badaniu, w którym wzięły udział osoby z astmą oskrzelową, wykazano znamienne statystycznie spadek FEV1 oraz słabszą reakcję

rozkurczową na salbutamol przy zastosowaniu propranololu w odróżnieniu od atenololu i metoprololu, w przypadku których efekt działania był zbliżony do placebo [9].

Cecha kardioselektywności nie jest jednak bezwzględna i w obrębie tej podgrupy istnieją wyraźne różnice pod tym względem. Preparaty o dużej kardioselektywności (betaksolol, bisoprolol) wykazują mniejszy wpływ na opór dróg oddechowych niż  $\beta$ -adrenolityki o umiarkowanej kardioselektywności (metoprolol, atenolol). Chatterjee leczył pacjentów z astmą i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym atenololem oraz dwoma różnymi dawkami bisoprololu [10]. Atenolol i bisoprolol spowodowały niewielki, nieistotny statystycznie spadek FEV1, natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) i szczytowego przepływu wydechowego (PEF, *peak expiratory flow*). Jednak leczenie atenololem, w odróżnieniu od bisoprololu, wiązało się ze znamienym zwiększeniem oporów w drogach oddechowych w porównaniu z placebo. Ponadto, wśród preparatów umiarkowanie kardioselektywnych efekt bronchospastyczny zależy od zastosowanej dawki leku. Formgren i wsp. wykazali u pacjentów z astmą i nadciśnieniem, że podwojona dawka metoprololu (200 mg/d.) i praktycznie równa dawka atenololu (400 mg/d.), w odróżnieniu od dawek wstępnych, powodowała znamienne spadek parametru FEV1 [11].

Salpeter i wsp. w metaanalizie 20 randomizowanych badań, oceniających wpływ  $\beta$ -adrenolityków na czynność układu oddechowego u chorych na POChP, stwierdzili, że stosowanie kardioselektywnych  $\beta$ -adrenolityków nie powodowało istotnego spadku parametru FEV1 oraz nie przyczyniało się do ujawniania objawów ze strony układu oddechowego w porównaniu z placebo. Leki te nie wpływały również niekorzystnie na odpowiedź rozkurczową oskrzeli pod wpływem wziewnych  $\beta_2$ -mimetyków. Obserwacje te dotyczyły także chorych z ciężką postacią POChP oraz pacjentów z dodatnią próbą

rozkurczową po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela [12].

Zastosowanie niektórych leków  $\beta$ -adrenolitycznych „hybrydowych” — na przykład o dodatkowych właściwościach  $\beta_2$ -mimetycznych i słabych obwodowych  $\alpha_2$ -adrenolitycznych, jak celiprolol — wydaje się bezpieczne u chorych na astmę oskrzelową lub POChP. W kilku badaniach oceniających wpływ tego  $\beta$ -adrenolityku na czynność układu oddechowego u pacjentów z chorobą obturacyjną płuc stwierdzono brak jego negatywnego wpływu na parametry wentylacyjne płuc oraz prawidłową odpowiedź rozkurczową na zastosowanie wziewnego salbutamolu. W tym przypadku okazał się lepszym lekiem niż atenolol [13, 14]. Celiprolol posiada jednak własności wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*), dlatego nie powinno się go stosować w przypadku obecności powikłań sercowych nadciśnienia tętniczego.

Nebivolol, wybiórczy  $\beta_1$ -adrenolityk bez właściwości ISA, zwiększa produkcję endogennego tlenu azotu. W porównaniu z atenolem lub propranololem nie zmniejsza znamienne przepływu w drogach oddechowych. U zdrowych ochotników nebiwolol, w przeciwieństwie do propranololu i atenololu, nie hamował rozkurczowego działania salbutamolu. Cazzola i wsp. porównali wpływ pojedynczej dawki nebiwololu i celiprololu na czynność układu oddechowego u chorych na astmę oskrzelową [15]. Obydwa leki spowodowały znamienne statystycznie obniżenie FEV1 w porównaniu z placebo, o odpowiednio 8,4% i 6,05%, nie różniąc się przy tym między sobą. Działanie to nie spowodowało jednak pogorszenia stanu klinicznego pacjentów. Po inhalacji salbutamolu zaobserwowano istotny wzrost FEV1, był on jednak niższy po przyjęciu badanych leków. Biorąc pod uwagę potencjalną rolę, jaką odgrywa tlenek azotu w utrzymaniu prawidłowej funkcji dróg oddechowych,  $\beta$ -adrenolityki wpływające na jego endogenne wytwarzanie

mogą stać się alternatywą w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób z chorobami płuc, zwłaszcza z chorobą niedokrwienną lub po zawale serca.

W przypadku karwedilolu i labetalolu, nieselektywnych  $\beta$ -adrenolityków o dodatkowych właściwościach  $\alpha_1$ -adrenolitycznych i wazodylatacyjnych, przeprowadzono niewiele badań dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania w chorobach obturacyjnych płuc. W jednym z nich, po zastosowaniu labetalolu u osób z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą POChP, nie zaobserwowano znamiennego obniżenia parametrów wentylacyjnych płuc [16]. Również zastosowanie labetalolu przez innych badaczy w maksymalnej dawce u pacjentów z POChP, nie spowodowało istotnego obniżenia FEV1. Guazzi i wsp. zbadali natomiast wpływ karwedilolu na układ oddechowy u osób z przewlekłą niewydolnością serca. Lek ten nie pogorszył w znaczący sposób parametrów wentylacyjnych płuc ani wymiany gazowej [17]. Istnieją jednak doniesienia świadczące o gorszej tolerancji karwedilolu pod względem występowania objawów ze strony układu oddechowego, wśród pacjentów z astmą oskrzelową w porównaniu z pacjentami z POChP [18]. Ze względu na niejednoznaczne wnioski wynikające z aktualnych badań oraz brak kardioselektywności, karwedilolu nie poleca się u pacjentów z chorobami płuc.

Cecha ISA okazała się nieprzydatna w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób z chorobą obturacyjną płuc. Podczas oceny pacjentów chorych na astmę, pindolol o dodatniej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA dodatni) pogarszał FEV1 oraz blokował bronchodylatacyjną odpowiedź na izoprenalinę [19]. Z tego właśnie względu, jak również biorąc pod uwagę mniej korzystne działanie  $\beta$ -adrenolityków z ISA na układ sercowo-naczyniowy, leków z tej grupy nie powinno się stosować w terapii nadciśnienia tętniczego współistniejącego z chorobami obturacyjnymi płuc.

**”  
 $\beta$ -adrenolityki  
wpływające na  
endogenne wytwarzanie  
tlenu azotu mogą stać  
się alternatywą  
w leczeniu nadciśnienia  
tętniczego u osób  
z chorobami płuc,  
zwłaszcza tych z chorobą  
niedokrwienną lub  
po zawale serca**



**Zastosowanie  $\beta$ -adrenolityków u osób z bardzo ciężką postacią POChP, a także u osób z astmą oskrzelową należy rozpatrywać indywidualnie, biorąc pod uwagę aktualny stan kliniczny pacjenta**



**Antagoniści wapnia są najbezpieczniejszą z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych u pacjentów z astmą oskrzelową lub POChP**

Podsumowując, nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki powodują nadreaktywność dróg oddechowych i pogarszają czynność układu oddechowego, natomiast kardioselektywne leki  $\beta$ -adrenolityczne oraz niektóre tak zwane hybrydowe (celiprolol, nebiwolol), są stosunkowo bezpieczne u pacjentów z astmą oskrzelową lub POChP. Jednak leków z tej grupy nie powinno się stosować u pacjentów z POChP leczonych z powodu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego. W przypadku współistniejącej niewydolności serca, choroby niedokrwiennej serca lub u osób po zawale serca, ze względu na udowodnione odległe korzyści związane ze stosowaniem  $\beta$ -adrenolityków, należy rozważyć zastosowanie małej dawki preparatu wybitnie kardioselektywnego (betaksolol, bisoprolol, nebiwolol). Zastosowanie  $\beta$ -adrenolityków u osób z bardzo ciężką postacią POChP, a także u osób z astmą oskrzelową, należy rozpatrywać indywidualnie, biorąc pod uwagę aktualny stan kliniczny pacjenta. Alternatywą w przypadku dodatkowych wskazań związanych z chorobą niedokrwinną serca jest niedihydropirydynowy antagonistą wapnia. Stosowania  $\beta$ -adrenolityków należy unikać w okresie ostrzeżeń chorób obturacyjnych płuc [12, 20] (tab. 1).

**Antagoniści wapnia** są najbezpieczniejszą z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych u pacjentów z astmą oskrzelową lub POChP. Mechanizm działania anta-

gonistów wapnia pozwala oczekiwać korzystnych efektów w obrębie drzewa oskrzelowego, mimo że woltażowy typ kanałów wapniowych blokowanych przez tę grupę leków może nie mieć istotnego wpływu na funkcję układu oddechowego. Zgodnie z tym, w badaniach klinicznych wpływ antagonistów wapnia na istotne parametry czynnościowe dróg oddechowych u pacjentów z astmą lub POChP jest albo neutralny, albo korzystny. Leki z tej grupy nie powodują nasilenia objawów ze strony układu oddechowego podczas długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że werapamil jest mniej skuteczny w obniżaniu skurczowego ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem i astmą, podczas gdy nifedipina ma taką samą skuteczność, jak diuretyki i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) w obniżaniu zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego u pacjentów z POChP. Nifedipina, w odróżnieniu od niedihydropirydynowych antagonistów wapnia, zmniejszała reaktywność oskrzeli i osłabiała efekt bronchospastyczny (zahamowanie spadku FEV1), wywołany wysiłkiem fizycznym, podaniem metacholiny lub substancji alergicznych, a nawet wywierała efekt potencjalizujący działanie bronchodylatacyjne  $\beta_2$ -mimetyku u chorych na astmę oskrzelową. Wykazano również, że nifedipina, w odróżnieniu od diltiazemu, znamienne zwiększyła stężenie metacholiny

**Tabela 1**

**Wpływ różnych klas  $\beta$ -adrenolityków na czynność dróg oddechowych u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc**

Leki	Wpływ na czynność dróg oddechowych	Wpływ na stopień rozkurczu oskrzeli w odpowiedzi na wziewny $\beta_2$ -mimetyk
Nieselektywne ( $\beta_1 + \beta_2$ ) $\beta$ -adrenolityki	↓↓↓	↓↓↓
Selektywne $\beta_1$ -adrenolityki	0/↓	0/↓
Nieselektywne $\beta$ -adrenolityki z ISA	↓↓	↓↓
$\beta_1$ -adrenolityki o właściwościach $\beta_2$ -agonistycznych	0/↓	0/↓
$\beta_1$ -adrenolityki zwiększające produkcję tlenu azotu	0/↓	0/↓

ISA (*intrinsic sympathomimetic activity*) — wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna

potrzebne do wywołania spadku FEV1 o 20% (PC<sub>20</sub>) w porównaniu z placebo [21]. Sam diltiazem nie wpłynął na funkcjonowanie dróg oddechowych.

W dużych badaniach klinicznych, wykazujących korzyści kliniczne w zakresie redukcji incydentów sercowo-naczyniowych terapii hipotensyjnej antagonistami wapnia, nie wspomina się o częstotliwości występowania astmy oskrzelowej lub POChP w badanych populacjach [22, 23]. Jedyne prace dotyczą skuteczności hipotensyjnej u pacjentów z POChP, która okazała się porównywalna w przypadku dihydropirydynowych antagonistów wapnia, diuretyków i inhibitorów ACE. Mimo braku badań z „twardymi” punktami końcowymi, bezpieczeństwo stosowania i potencjalnie korzystny wpływ na wentylację płuc pozwalają uznać antagonistów wapnia, zwłaszcza z grupy dihydropirydyn, za najlepszy lek I rzutu w terapii hipotensyjnej u pacjentów z astmą oskrzelową lub POChP. Preparaty niedihydropirydynowe stanowią natomiast alternatywę w przypadku wskazań do zastosowania  $\beta$ -adrenolityków.

**Inhibitory konwertazy angiotensyny** powodują suchy, męczący, nieproduktywny kaszel. To najczęściej obserwowane działanie niepożądane tej grupy leków hipotensyjnych, występujące w 10–20% przypadków, może mieć istotne znaczenie kliniczne u pacjentów z astmą oskrzelową lub POChP. Częściej spotyka się go u osób leczonych z powodu niewydolności układu sercowo-naczyniowego niż z powodu nadciśnienia tętniczego. Zauważono również, że bardziej podatne na wystąpienie kaszlu są kobiety [24, 25].

Większość danych na temat niekorzystnego wpływu inhibitorów ACE na czynność układu oddechowego u pacjentów z POChP lub astmą oskrzelową pochodzi z opisów pojedynczych przypadków lub badań klinicznych z niewielką liczbą uczestników. Dlatego pojawia się problem w interpretacji opisywanych płucnych działań niepożądanych i ich przełożenia na praktykę kliniczną. W ra-

porcie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1992 roku wśród wszystkich działań niepożądanych ze strony układu oddechowego po zastosowaniu inhibitorów ACE, kaszel stanowił 89,7% przypadków, natomiast duszność, zaostrenie astmy oskrzelowej lub skurcz oskrzeli stanowiły 10,3% przypadków. Kaszel wywołany inhibitorami ACE uważa się za efekt klasy. Jest niezależny od dawki leku i może wystąpić nawet po długim okresie leczenia. Zwykle mija w ciągu kilku tygodni po ich odstawieniu, a kolejne próby włączenia leku z tej grupy powodują nawrót kaszlu. Kaszel po stosowaniu inhibitorów ACE i ewentualna reakcja w postaci skurczu oskrzeli czy zaostrenia POChP lub astmy są następstwem 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. Zauważono również ścisły związek pomiędzy polimorfizmem genu konwertazy angiotensyny (I/D) a obecnością kaszlu. Częstotliwość allelu I znacząco częściej występowała u chorych z przewlekłym kaszlem. Również u nosicieli allelu I zauważono nadreaktywność oskrzeli i pojawienie się kaszlu po inhalacji wodą destylowaną w aerozolu [26, 27].

Przeprowadzono niewiele badań oceniających możliwość ograniczenia kaszlu po inhibitorach ACE. Korzystne wyniki dotyczyły antagonisty receptora tromboksanu (Picosamid) oraz inhibitora tromboksanu A2 (Ozagrel), które ograniczyły kaszel. Natomiast leki hamujące syntezę prostanoidów, nie wykazały pełnej skuteczności. W dwóch różnych badaniach z zastosowaniem sulindaku lub indometacyny wykazano ich skuteczność maksymalnie w 50% przypadków. Być może jest to spowodowane tylko częściowym zahamowaniem kaskady cyklooksygenazy, która prowadzi do syntezy tromboksanu A2.



**Kaszel po zastosowaniu inhibitorów ACE uważa się za efekt klasy. Jest niezależny od dawki leku i może wystąpić nawet po długim okresie leczenia**

**Inhibitorów ACE, ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (kaszel, spazm oskrzelowy), nie powinno się stosować u pacjentów z obturacyjną chorobą płuc**

W kilku pracach dowodzi się również skuteczności stosowania teofiliny, kromonów, a także bromku ipratropium w zahamowaniu kaszlu. Opisane sposoby supresji kaszlu indukowanego inhibitorami ACE nie znalazły jednak miejsca w praktyce klinicznej. Jedy- nym skutecznym działaniem w tym przypad- ku jest zastąpienie leku tej grupy antagonistą receptora angiotensyny II (sartan) [28–30].

Podsumowując, inhibitorów ACE, ze względu na ryzyko wystąpienia działań nie- pożądanych (kaszel, spazm oskrzelowy), nie powinno się stosować u pacjentów z obtura- cyjną chorobą płuc leczonych z powodu nie- powikłanego nadciśnienia tętniczego. W przypadku wskazań do blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*), do których można zaliczyć przerost lewej komory ser- ca, konieczność nefroprotekcji, cukrzycę lub współistniejącą niewydolność serca, lep- szy wybór stanowi zastosowanie sartanu niż inhibitorów ACE. Wobec wątpliwości doty- czących wpływu antagonistów receptora angiotensyny II na ryzyko incydentów wieńco- wych, obecność choroby niedokrwiennej serca przemawia jednak za próbą podjęcia terapii inhibitorami ACE.

**Antagoniści receptora angiotensyny II** (sartany) ze względu na odmienny mecha- nizm blokowania układu RAA, nie hamują działania kininazy II. Dlatego nie powodują akumulacji bradykininy i substancji P, a w kon- sekwenencji wzmożonej syntezy prostaglandyn. Potwierdzają to badania kliniczne, w których działanie niepożądane w postaci kaszlu po sartanie występowało z taką samą częstością, jak w przypadku placebo (2,8% vs. 3,4%).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i kaszlem występującym po zastosowaniu in- hibitorów ACE w wywiadzie, ponowne ich włączenie powoduje nawrót kaszlu u znacz- nego odsetka chorych (70–97%), a przy za- stosowaniu sartanu, częstość ta jest niewiel- ka, porównywalna z placebo lub diuretykiem tiazydowym [31]. Przeprowadzone badania

dotyczyły losartanu, kandesartanu, eprosar- tanu i walsartanu. W największym z nich ba- dano częstość incydentów suchego kaszlu podczas leczenia hipotensyjnego za pomocą losartanu, lisinoprilu oraz placebo u pacjen- tów z udokumentowanym kaszlem induko- wanym inhibitorami ACE. Wystąpienie kasz- lu okazało się statystycznie częstsze w grupie lisinoprilu niż losartanu oraz placebo. Rów- nież jego nasilenie było wyraźnie większe w grupie otrzymującej lisinopril.

Zablokowanie układu RAA może być korzystne u pacjentów z obturacyjnymi cho- robami płuc niezależnie od innych wskazań. Stężenie angiotensyny II w osoczu podwyż- sza się podczas ataku astmy oskrzelowej. Po- nadto, dożylny wlew angiotensyny II u pa- cjentów ze stabilną astmą zwiększa reaktyw- ność oskrzeli we wziewnych próbach prowo- kacyjnych z metacholiną. Z drugiej strony, terapia sartanami podwyższa stężenie angio- tensyny II w osoczu. Dlatego pojawiły się teo- retyczne obawy, poparte jedną obserwacją, że leki z tej grupy mogą zwiększać reaktyw- ność oskrzeli u pacjentów z astmą oskrze- lową, jeżeli mechanizm działania angioten- syny II na drzewo oskrzelowe nie ma związ- ku z receptorem AT 1. Nie potwierdzono jed- nak tych obaw w badaniach klinicznych. Myou i wsp. wykazali u chorych na astmę oskrzelową zmniejszenie pod wpływem lo- sartanu nadreaktywności oskrzeli w próbie prowokacyjnej z metacholiną [32]. W innym badaniu u pacjentów z POChP i nadciśnie- niem tętniczym telmisartan znamienne sta- tystycznie zwiększył parametry FEV1 i FVC, natomiast ciśnienie parcjalne CO<sub>2</sub> we krwi tętniczej obniżyło się, przy jednoczesnej do- brej kontroli ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby [33]. Z kolei w obserwacji pacjen- tów z nadciśnieniem tętniczym i astmą oskrzelową, sartan okazał się tak samo sku- teczny i bezpieczny, jak antagonistą wapnia w terapii hipotensyjnej [34].

Podsumowując, sartany są nie tylko dobrą alternatywą dla pacjentów, którzy źle



tolerują inhibitory ACE, czy to z powodu kaszlu, czy też w szczególności z powodu reakcji bronchospastycznej, ale stanowią bezpieczną i skuteczną grupę leków I rzutu w leczeniu nadciśnienia u wszystkich chorych z towarzyszącą astmą oskrzelową lub POChP, zwłaszcza u pacjentów z uzasadnionymi wskazaniami do zablokowania układu RAA.

**Alfa-adrenolitykom** przypisuje się słabe właściwości bronchodylatacyjne. Efekt ten zauważono podczas leczenia indoraminą i fentolaminą [35]. W przypadku nowszych leków z tej grupy (doksazosyna, prazosyna, terazosyna — selektywne w stosunku do receptorów  $\alpha_1$ ) wnioski wynikające z nielicznych badań są niejednoznaczne [36]. Jednak u pacjentów z towarzyszącą astmą oskrzelową lub POChP mogą stanowić bezpieczny element skojarzonej terapii hipotensyjnej, ponieważ nie wykazano, aby pogarszały parametry wentylacyjne płuc.

**Centralne sympatykolytyki** (klonidyna, guanabenz) działają agonistycznie głównie na ośrodkowe receptory  $\alpha_2$ . Zauważono, że mogą mieć niekorzystny wpływ na parametry wentylacyjne płuc, między innymi poprzez zwiększenie wrażliwości oskrzeli na histaminę. Efekt ten zaobserwowano przy doustnym podaniu klonidyny i dotyczył pacjentów z astmą oskrzelową. Istnieją również doniesienia, świadczące o korzystnym działaniu klonidyny na układ oddechowy, podawanej w formie wziewnej [37]. Wyjaśnieniem tego efektu może być jej miejscowe działanie przeciwzapalne. W związku z wieloma niejasnościami, agonistów receptorów  $\alpha_2$  nie zaleca się u osób z astmą oskrzelową.

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 [38]. W pracy oceniającej działanie moksonidyny u pacjentów

z nadciśnieniem tętniczym i obturacyjną chorobą płuc nie stwierdzono istotnych zmian w wartościach spirometrycznych. Dlatego agonisci receptorów imidazolowych są lekami bezpiecznymi i można je stosować w terapii przewlekłej u chorych ze współistniejącą obturacyjną chorobą płuc, jako uzupełnienie lub alternatywę dla leków podstawowych.

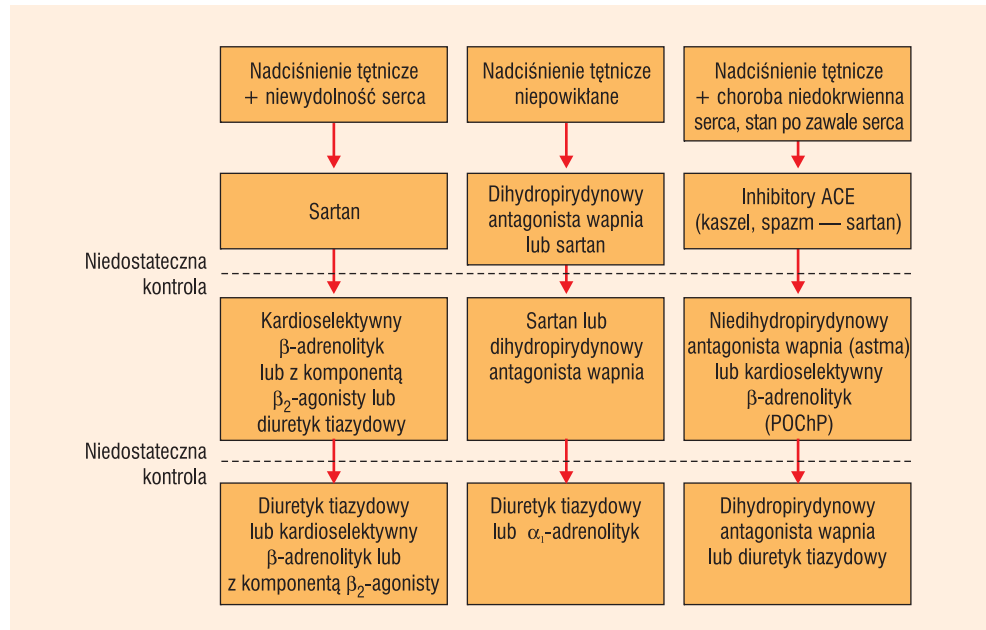
### **INDYWIDUALIZACJA TERAPII HIPOTENSYJNEJ U PACJENTÓW Z ASTMĄ OSKRZELOWĄ LUB PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC**

Do bezpiecznych leków hipotensyjnych u pacjentów z POChP należy zaliczyć antagonistów wapnia, antagonistów receptora angiotensyny II i  $\alpha_1$ -adrenolityki. Stosunkowo bezpieczne wydają się również diuretyki oraz leki blokujące receptory imidazolowe. Ostrożności wymaga stosowanie inhibitorów ACE oraz  $\beta$ -adrenolityków. W przypadku konieczności zastosowania leku z tej drugiej grupy, wybór preparatu musi być szczególnie staranny, odnośnie kardioselektywności lub posiadania dodatkowych właściwości ochronnych, a także zalecanej dawki.

Dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących wpływ leczenia nadciśnienia tętniczego opierającego się na różnych lekach hipotensyjnych, na odległe rokowanie u pacjentów z towarzyszącą obturacyjną chorobą płuc. Przedstawiona strategia leczenia hipotensyjnego u tych pacjentów opiera się zatem na badaniach dotyczących wpływu leków hipotensyjnych na funkcję dróg oddechowych i na znajomości farmakologii klinicznej tych leków, a nie na wnioskach płynących z medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*). Zaproponowany na podstawie tych wiadomości algorytm postępowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą astmą oskrzelową lub POChP stanowi jednak, w opinii autorów niniejszej pracy, dobry przykład korzystnej dla chorego indywidualizacji terapii hipotensyjnej [39] (ryc. 1).



**Sartany stanowią  
bezpieczną i skuteczną  
grupę leków I rzutu  
w leczeniu nadciśnienia  
u wszystkich chorych  
z towarzyszącą astmą  
oskrzelową lub POChP,  
zwłaszcza u pacjentów  
z uzasadnionymi  
wskazaniami do  
zablokowania układu RAA**



Rycina 1. Algorytm leczenia hipertensyjnego u osób z astmą oskrzelową i POChP. ACE (*angiotensin converting enzyme*) — inhibitory konwertazy angiotensyny; POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc

### NADCIŚNIENIE TĘTNICZE A OBTURACYJNY BEZDECH PODCZAS SNU

Ocena się, że 2% kobiet i 4% mężczyzn spełnia kryteria rozpoznania OBPS. Coraz więcej danych wskazuje na to, że OBPS jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Obydwie patologie są silnie ze sobą powiązane. W przybliżeniu u 40–60% pacjentów z OBPS występuje nadciśnienie tętnicze, natomiast OBPS można rozpoznać u 30–50% chorych na nadciśnienie tętnicze [40]. Związek nadciśnienia tętniczego z OBPS jest szczególnie silny u pacjentów z nadciśnieniem opornym na leczenie. W badaniu przeprowadzonym u chorych ze źle kontrolowanym ciśnieniem tętniczym za pomocą trzech różnych leków hipotensyjnych, wcześniej niepodjęzany OBPS rozpoznano u 83% osób [41]. Ponadto stwierdzono, że im bardziej nasilony jest bezdech podczas snu, tym większe występuje prawdopodobieństwo oporności na leczenie hipotensyjne.

Mechanizmów nadciśnienia wywoławanego przez powtarzające się bezdechy podczas snu, do końca nie wyjaśniono. Sugeruje

się wzrost sztywności naczyń, upośledzoną funkcję śródbłonna, zwiększone stężenie krążących substancji naczynioskurczowych, takich jak noradrenalina i endotelina, zaburzoną funkcję baro- i chemoreceptorów oraz przewlekłe zapalenie. Istnieją również silne dowody przemawiające za udziałem aktywacji współczulnej w nadciśnieniu związanym z OBPS. Pewne doniesienia wskazują także na aktywację układu RAA [40, 42, 43].

Podstawową metodą leczenia OBPS, oprócz konieczności zmniejszenia masy ciała u osób z nadwagą lub otyłością oraz weryfikacji laryngologicznej, jest utrzymywanie ciągłego dodatkowego ciśnienia w drogach oddechowych podczas snu za pomocą aparatu CPAP (*continuous positive airway pressure*). Poza korzystnym oddziaływaniem tego rodzaju terapii na objawy bezpośrednio związane z OBPS, zauważono również tendencję do stopniowego spadku ciśnienia tętniczego i lepszej jego kontroli. Stwierdzono zmniejszenie napięcia układu współczulnego oraz poprawę kontroli rytmu serca. W kilku bada-

”  
OBPS jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego

”  
Im bardziej nasilony jest bezdech podczas snu, tym większe występuje prawdopodobieństwo oporności na leczenie hipotensyjne

niach oceniających wpływ CPAP na ciśnienie tętnicze, stosowano tę metodę leczenia od 7 dni do 9 miesięcy (różnie, w zależności od badania). Leczenie za pomocą CPAP spowodowało obniżenie zarówno dziennego, jak i nocnego średniego ciśnienia tętniczego o 5–10 mm Hg. Porównywalny spadek ciśnienia zaobserwowano również u osób z opornym nadciśnieniem tętniczym. Opisywany wpływ CPAP na obniżenie ciśnienia tętniczego był szczególnie wyraźny wśród chorych o znacznym nasileniu OBPS, a także u tych, u których występowała senność dzienna [44]. Istnieją również doniesienia, że u osób z wyższą wyjściową częstością pracy serca i ciśnieniem tętna, występują większe korzyści hipotensyjne z leczenia za pomocą CPAP [45]. W 7. raporcie *Joint National Committee* (JNC), CPAP uznano za użyteczną metodę leczenia nadciśnienia tętniczego u osób z OBPS [46].

Należy jednak pamiętać, że w wielu przypadkach zastosowanie wyłącznie CPAP w terapii OBPS u osoby ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, może nie przynieść wystarczających efektów hipotensyjnych. Konieczne będzie wówczas wdrożenie odpowiedniej farmakoterapii. Dotychczas niestety przeprowadzono niewiele badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania różnych leków hipotensyjnych w grupie osób z OBPS.

Kraiczi i wsp. w swojej pracy porównali działanie hipotensyjne atenololu, amlodipiny, enalaprilu, losartanu i hydrochlorotiazidu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i OBPS. Lekiem, który najskuteczniej obniżał ciśnienie tętnicze, także w okresie nocnym, okazał się atenolol [47]. Również w innym badaniu wykazano największą redukcję zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego podczas dnia pod wpływem atenololu. Jednak w porównaniu z antagonistą wapnia — isradipiną SR i inhibitorem ACE — spiraprilem, różnica ta była niewielka. Najmniej skuteczny okazał

się hydrochlorotiazyd. Natomiast żaden z badanych leków nie obniżył znacząco wartości ciśnienia w okresie nocnym [48]. Zhong Xu i wsp. ocenili wpływ leków hipotensyjnych na zmiany ciśnienia tętniczego i sztywność tętnic podczas snu u osób z OBPS oraz nadciśnieniem tętniczym [49]. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono niedostateczną kontrolę nocnych wzrostów ciśnienia tętniczego przez stosowane leki hipotensyjne ( $\beta$ -adrenolityk, antagonistę wapnia, inhibitor ACE, diuretyk,  $\alpha_1$ -adrenolityk). Oceny sztywności tętnic dokonano, analizując falę tętna w tętnicy promieniowej. Na tej podstawie antagonistów wapnia uznano za grupę leków hipotensyjnych najlepiej kontrolujących ostre wzrosty sztywności tętnic podczas bezdechów. Autorzy sugerują, że stosowanie tej grupy leków może być korzystną opcją terapii nadciśnienia tętniczego u osób z OBPS, ponieważ poprzez swoje długofalowe działanie zapobiegające utrwalaniu się sztywności naczyń tętniczych, mogą w konsekwencji wpłynąć na lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, w szczególności w okresie nocnym.

W kilku badaniach oceniono również skuteczność hipotensyjną inhibitorów ACE u osób z OBPS i nadciśnieniem tętniczym. Stosowanym lekiem był cilazapril. Wykazano dobrą skuteczność badanego leku, uzyskując znaczące obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego, również w okresie nocnym. W jednym z badań porównano cilazapril z metoprololem. Obydwa leki znamienne obniżyły ciśnienie tętnicze (skurczowe i rozkurczowe), nie różniąc się przy tym między sobą.

Praktycznie nie ma dostępnych, wiarygodnych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania różnych grup leków hipotensyjnych u osób z OBPS. Również w tych badaniach, w których sprawdzano skuteczność tych leków, nie poświęcono uwagi ich niekorzystnemu działaniu na układ oddechowy. Można jedynie przypuszczać, że nie wystąpiły. W opublikowanym przez Cicolina i wsp. doniesieniu,



**Stosowanie antagonistów wapnia może być korzystną opcją terapii nadciśnienia tętniczego u osób z OBPS, ponieważ poprzez swoje długofalowe działanie zapobiegające utrwalaniu się sztywności naczyń tętniczych, mogą w konsekwencji wpłynąć na lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, w szczególności w okresie nocnym**



**Najważniejszą grupą leków, którą powinno się zastosować w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z OBPS, są  $\beta_1$ -adrenolityki**

autorzy sugerują pogorszenie przebiegu OBPS, wyrażone zwiększeniem wskaźnika bezdechów i oddechów splotkowych (AHI, *apnea hypopnea index*) podczas leczenia inhibitorami ACE, ale tylko u osób, u których rozwinął się kaszel w trakcie tej terapii [50]. Wyjaśnieniem może być pogłębienie przez inhibitory ACE stanu zapalnego górnych dróg oddechowych, zainicjowanego przez OBPS (ciągłe epizody drażnienia górnych dróg oddechowych). Badanie przeprowadzono jednak zaledwie u 9 osób. Trudno więc na tej podstawie wyciągnąć poprawne wnioski.

Podsumowując, wydaje się, że najważniejszą grupą leków, którą powinno się zastosować w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z OBPS, są  $\beta_1$ -adrenolityki. Uzasadnieniem tego wyboru jest na pewno ich korzystny, hamujący wpływ na układ adrenergiczny [42]. Na podstawie przytoczonych badań nie można jednak wyeliminować ze stosowania również cennych leków z innych grup,

przede wszystkim inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II oraz antagonistów wapnia, jak również diuretyków czy przydatnych w określonych sytuacjach  $\alpha_1$ -adrenolityków. Należy jednak mieć na względzie niekorzystne działanie metaboliczne leków moczopędnych, a także niektórych (zwłaszcza starszych)  $\beta_1$ -adrenolityków, co jest istotne u osób otyłych z OBPS, z zaburzeniami lipidowymi. Ostateczny wybór będzie jednak zależał od dodatkowych czynników, takich jak współistniejące inne patologie (choroby serca, nerek, cukrzyca, hiperlipidemia), a także od indywidualnej tolerancji danej grupy leków, przy uwzględnieniu ogólnych zaleceń dotyczących stosowania leków hipotensyjnych. Należy jednak pamiętać o konieczności równoległego, skutecznego leczenia przyczynowego OBPS, przede wszystkim za pomocą CPAP, które oprócz bezpośrednich, wymiernych efektów hipotensyjnych, zwiększa skuteczność farmakoterapii.

## 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. Van Manen J.G., Bindels P.J.E., Ijzermans C.J. i wsp. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001; 54: 287–293.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2006. <http://www.goldcopd.org>.
4. Hill N.S. Fluid and electrolyte considerations in diuretic therapy for hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146 (1): 129–133.
5. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Hypertension. Management of hypertension in adult primary care: partial update. Royal College of Physicians, London 2006.
6. McNeill R.S. Effect of a  $\beta$ -adrenergic blocking agent, propranolol, on asthmatics. *Lancet* 1964; 2: 1101–1102.
7. 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.
8. 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.
9. Lawrence D.S., Sahay J.N., Chatterjee S.S. i wsp.  $\beta$ -Blockers in asthma. *Drugs* 1983; 25: 232–236.
10. Chatterjee S.S. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8: 74–77.
11. 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.
12. Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2005; 4: CD003566.
13. 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.
14. Van Zyl A.I., Jennings A.A., Bateman E.D. i wsp. Comparison of respiratory effects of two cardio-

- selective  $\beta$ -blockers, celiprolol and atenolol, in asthmatics with mild-to-moderate hypertension. *Chest* 1989; 95: 209–213.
15. 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.
  16. Dal Negro R.W., Zoccatelli O., Pomari C. i wsp. Respiratory effects of four adrenergic blocking agents combined with a diuretic in treating hypertension with concurrent chronic obstructive lung disease. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1986; 6: 283–289.
  17. Guazzi M., Agostoni P., Maturri M. i wsp. Pulmonary function, cardiac function and exercise capacity in a follow-up of patients with congestive heart failure treated with carvedilol. *Am. Heart J.* 1999; 138: 460–467.
  18. Kotlyar E., Keogh A.M., Macdonald P.S. i wsp. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (12): 1290–1295.
  19. Decalmer P.B., Chatterjee S.S., Cruickshank J.M. i wsp. Beta-blockers and asthma. *Br. Heart J.* 1978; 40 (2): 184–189.
  20. Glaab T., Weiss T. Use of beta blockers in cardiovascular diseases and bronchial asthma/COPD. *Internist. (Berl)* 2004; 45 (2): 221–227.
  21. 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.
  22. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
  23. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) trial investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
  24. 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.
  25. Goldszer R.C., Lilly L.S., Solomon H.S. Prevalence of cough during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Am. J. Med.* 1988; 85: 887.
  26. 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.
  27. Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reaction to ACE-inhibitors captopril, enalapril and lisinopril: a controlled retrospective cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39: 265–270.
  28. 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.
  29. 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.
  30. Unemure K., Nakashima M., Saruta T. Thromboxane A2 synthetase inhibition suppresses cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Life Sci* 1997; 60: 1583–1588.
  31. 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.
  32. 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.
  33. Pavlishchuk S.A., Bolotova E.V., Porkhanov V.A. Efficacy of telmisartan in chronic obstructive lung disease with arterial hypertension. *Klin. Med. (Mosk).* 2005; 83 (7): 63–65.
  34. Tanaka H., Teramoto S., Oashi K. i wsp. Effects of candesartan on cough and bronchial hyperresponsiveness in mildly to moderately hypertensive patients with symptomatic asthma. *Circulation* 2001; 104 (3): 281–285.
  35. Van Mieghem W., Stevens E., Billiet L. Phentolamine therapy in severe chronic asthmatic bronchitis. *Respiration* 1981; 42: 184–187.
  36. Biernacki W., Flenley D.C. Doxazosin, a new alpha-1-antagonist drug, controls hypertension without causing airways obstruction in asthma and COPD. *J. Hum. Hypertens.* 1989; 3 (6): 419–425.
  37. Dinh Xuan A.T., Lockhart A. Bronchial effects of alpha 2-adrenoceptor agonists and of other antihypertensive agents in asthma. *Am. J. Med.* 1989; 87 (3C): 34S–37S.
  38. Feuring M., Cassel W., Thun B. Moxonidine and ramipril in patients with hypertension and obstructive pulmonary disease. *Clin. Drug Invest.* 2000; 20 (1): 19–24.
  39. Cazzola M., Noschese P., D'Amato G. i wsp. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 2002; 121: 230–241.
  40. Zieliński J., Pływaczewski R., Bednarek M. Zaburzenia oddychania w czasie snu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2006.
  41. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. i wsp. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2271–2277.
  42. Bagueta J.P., Narkiewicz K., Mallion J.M. Update on hypertension management: Obstructive sleep apnea and hypertension. *J. Hypertens.* 2006; 24: 205–210.

43. Moller D.S., Lind P., Strung B. i wsp. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 274–280.
44. Hui D.S., To K.W., Fok J.P. i wsp. Nasal CPAP reduces systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and mild sleepiness. *Thorax* 2006; 61: 1083–1090.
45. Sanner B.M., Tepel M., Markmann A. i wsp. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 251–257.
46. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
47. Kraiczi H., Hedner J., Peker Y. i wsp. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1423–1428.
48. Pelttari L.H., Hietanen E.K., Salo T.T. i wsp. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 272–279.
49. Zhong Xu., Xiao Yi., Basner R.C. Effects of antihypertensives on arterial responses associated with obstructive sleep apneas. *Chin. Med. J.* 2005; 118: 123–129.
50. Cicolin A., Mangiardi L., Mutani R. i wsp. Angiotensin-converting inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 53–55.