

Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych: aktualny stan wiedzy

Denis L. Clement, MD, PhD

Department of the Dean, Ghent University Hospital, Building 3K3, 185, De Pintelaan, B-9000 Ghent, Belgium

Treatment of Hypertension in Patients With Peripheral Arterial Disease: An Update
Current Hypertension Reports
2009, 11:271-276

Tłum. lek. Małgorzata T. Załoga



W SKRÓCIE

Nadciśnienie tętnicze jest znanym powszechnie czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a według najnowszych badań drugim pod względem znaczenia jest miażdżycza tętnic obwodowych. Jeśli oba te czynniki występują jednocześnie, powstaje zaskakująco wysokie ryzyko łączne. W artykule omówiono sposoby postępowania w takich niebezpiecznych przypadkach. W rozpoznaniu miażdżycy tętnic obwodowych i ocenie stopnia ryzyka pomocny jest wskaźnik kostkowo-ramienny. Do opanowania czynników ryzyka niezbędna jest zmiana stylu życia. Nie wypracowano zgodnego stanowiska co do tego, jakie leki przeciwnadciśnieniowe należy stosować w pierwszej kolejności. Dane przemawiają za inhibitorami ACE, ale większość chorych, aby osiągnąć docelowe wartości ciśnienia ($\leq 140/90$), musi przyjmować kilka leków. Ponadto, by zmniejszyć ryzyko powikłań miażdżycy tętnic obwodowych, należy stosować leki antyagregacyjne i statyny.

Wstęp

Chromanie przestankowe jest najczęstszym objawem patologii tętnic obwodowych. Często znacząco obniża jakość życia chorych. Większość lekarzy nie zdaje sobie jednak w pełni sprawy z tego, że niesie ze sobą również bardzo wysokie ryzyko powikłań i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z kolei nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, w tym miażdżycy tętnic obwodowych. We wcześniejszych pracach opisywaliśmy związek między nadciśnieniem tętniczym a chorobą tętnic obwodowych i proponowaliśmy pewne strategie pozwalające opanować wysokie ryzyko związane ze współistnieniem tych schorzeń.^{1,2} W tym artykule chcielibyśmy uaktualnić informacje na ten temat na podstawie nowych danych z literatury fachowej oraz najnowszych wytycznych dotyczących postępowania w chorobie tętnic obwodowych^{3,4} i nadciśnieniu tętniczym.⁵

Epidemiologia

U mężczyzn częstość występowania choroby tętnic obwodowych w grupie <50. r.ż. wynosi ok. 1,5%, a u starszych sięga 4-5%. U kobiet <50 r.ż. choroba ta występuje rzadziej niż u mężczyzn w tej grupie wiekowej, ale >60 r.ż., wbrew powszechnym przekonaniom, z równą, a nawet

większą częstością.⁶ Nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko patologii naczyniowych, w tym choroby tętnic obwodowych. Od 2% do 5% pacjentów zgłaszających się do lekarza z powodu nadciśnienia tętniczego cierpi na chromanie przestankowe, a częstość występowania tego objawu rośnie z wiekiem.^{1,3} 35-55% pacjentów z chorobą tętnic obwodowych ma jednocześnie nadciśnienie tętnicze; odsetek ten jest najwyższy wśród chorych w podobnym wieku. Ważne jest również to, że często występuje bezobjawowe upośledzenie przepływu krwi w tętnicach kończyn dolnych, prawdopodobnie częściej niż objawowa choroba.^{1,3} Co najmniej połowa, a może nawet 2/3 osób z chorobą tętnic obwodowych nie ma objawów albo ma objawy nietypowe, nawet najnowsze dane dotyczące rozpowszechnienia tej choroby można by zatem uznać za zaniżone.

Jawny zespół chromania przestankowego zyskał nowe znaczenie, od kiedy okazało się, że oprócz tego, że powoduje nieznośny ból kończyn dolnych podczas chodzenia, jest też ważnym wskaźnikiem prognostycznym. Zwiększa bowiem 3-krotnie ryzyko zgonu z przyczyn krążeniowych, a ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn 2-5-krotnie. Najnowsze dane z badania Framingham, potwierdzone podobnie przerażającymi statystykami

Tabela 1. Wskazania do pomiaru wskaźnika kostkowo-ramiennego (za: Norgren i wsp.³)

Wskaźnik ten powinien być mierzony u wszystkich chorych:

- z pojawiającymi się podczas wysiłku dolegliwościami ze strony kończyn dolnych
- w wieku 50-69 lat obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza osób z cukrzycą i palaczy tytoniu)
- w wieku ≥ 70 lat, niezależnie od obecności czynników ryzyka
- z ryzykiem sercowo-naczyniowym na poziomie 10-20% w skali Framingham

z wielu innych prac klinicznych,^{1,3} dostarczyły przekonujących dowodów na to, że śmiertelność związana z chorobą tętnic obwodowych jest zaskakująco wysoka: około 40% pacjentów z chromaniem przestankowym umiera w ciągu 10 lat od rozpoznania.⁷ Warto zaznaczyć, że umieralność jest wyższa niż częstość powikłań naczyniowych: grupa robocza TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) podała, że w 5-letnim okresie obserwacji na każdym 100 pacjentów z chromaniem przestankowym 5-10 przechodzi niezakończony zgonem epizod sercowo-naczyniowy, a co najmniej 20 umiera.⁸ Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i chorobą tętnic obwodowych są w grupie znacznie zwiększonego ryzyka zawału serca i udaru mózgu. W rejestrze Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z chorobą naczyń obwodowych było co najmniej tak wysokie jak u osób, które przeżyły ostry zespół wieńcowy.^{9,10} Pod względem ryzyka i kosztów społecznych choroba tętnic obwodowych jest coraz częściej postrzegana podobnie jak choroba wieńcowa. Nadciśnienie tętnicze dodatkowo zwiększa ryzyko zaburzeń przepływu w tętnicach obwodowych, co daje niezwykle wysokie ryzyko sumaryczne.^{9,10} Trzeba mieć je na uwadze, rozważając docelowe wartości ciśnienia tętniczego w tej grupie pacjentów. Wykazano, że zwiększone ryzyko dotyczy wszystkich chorych, niezależnie od tego, czy mają objawy, czy też nie. Fundamentalna praca Criqui i wsp.¹¹ pokazuje, że przeżycie osób z chorobą naczyń obwodowych bez objawów chromania dramatycznie spada, a ich krzywa przeżycia jest podobna jak u pacjentów z objawami chromania.

Wskaźnik kostkowo-ramienny

Prostą, tanią, bezbolesną, nieinwazyjną i niezwykle przydatną metodą umożliwiającą wykrycie chorób tętnic obwodowych jest pomiar gradientu ciśnień między tętnicą grzbietową stopy lub tętnicą podkolanową a tętnicą ramienną przy użyciu aparatu dopplerowskiego. W porównaniu z angiografią wskaźnik kostkowo-ramienny charakteryzuje się bardzo wysoką czułością (90%) i swoistością (98%) w wykrywaniu zwężeń $\geq 50\%$.¹² Ostatnio omawiano aspekty techniczne tej metody i związane z nią niedogodności,¹³ nie stanowią one jednak zazwyczaj problemu w codziennej praktyce klinicznej. Wartości ciśnienia skurczowego mierzonego na grzbiecie stopy lub na kostce dzieli się przez uzyskane z pomiaru na ramieniu; prawidłowy wskaźnik kostkowo-ramienny waha się od 0,9 do 1,3. Im niższy, tym większa niedrożność naczyń obwodowych. Fałszywie wysokie wskaźniki obserwuje się u osób ze zwiększoną sztywnością tętnic, często spotykaną u chorych z cukrzycą i osób w podeszłym wieku.

Znaczenie wskaźnika kostkowo-ramiennego dostrzeżono także w badaniach epidemiologicznych: ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych rośnie bowiem wraz z jego spadkiem,¹⁴ co potwierdzono w wielu zakończonych niedawno badaniach klinicznych. Szczegółowy przegląd tego zagadnienia można znaleźć w innych publikacjach.¹ W przeprowadzonej niedawno metaanalizie wykazano, że wartość prognostyczna wskaźnika kostkowo-ramiennego pozostaje wysoka nawet po skorygowaniu względem wszystkich najczęstszych czynników ryzyka (w szczególności Framingham Risk Score).¹⁵ Wskaźnik ten może zatem dostarczać dodatkowych danych, poza uzyskiwanymi dzięki standardowo ocenianym czynnikom ryzyka, wskazując na niezwykle silny wpływ choroby tętnic obwodowych na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe. Ponadto w jednym z najnowszych badań Criqui i wsp.¹⁶ wykazali, że stopniowy spadek wartości wskaźnika kostkowo-ramiennego w czasie odzwierciedla dalszy wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego. Wskazania do pomiarów tego wskaźnika zebrano niedawno w publikacji TASC II (tab. 1).^{3,4} Wiele wskazań odnosi się do chorych z nadciśnieniem tętniczym, nie powinno więc dziwić, że najnowsze wytyczne opublikowane przez European Society of Hypertension (ESH) i European Society of Cardiology (ESC) sugerują, że pomiar wskaźnika kostkowo-ramiennego jest przydatnym badaniem w tej grupie pacjentów.⁵

Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z chorobą tętnic obwodowych

Docelowe ciśnienie tętnicze

Nie udało się dotąd w pełni odpowiedzieć na pytanie, jakie powinny być docelowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych. W zaleceniach postulowano, by u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym (niezależnie od współistnienia zaburzeń krążenia obwodowego) obniżać ciśnienie do $\leq 140/90$ mmHg.⁵ Okazuje się jednak, że jeśli całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest dodatkowo podwyższone z powodu innych czynników ryzyka, wartości te powinny być niższe. I tak u chorych z cukrzycą lub upośledzoną czynnością nerek w przebiegu nadciśnienia należy dążyć do uzyskania wartości $\leq 130/80$ mmHg, by obniżyć znacznie podwyższone całkowite ryzyko powikłań i zgonu. Ponieważ u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych ryzyko to jest niemal tak wysokie jak u cukrzycy, a z pewnością dorównuje obserwowanemu w chorobie wieńcowej,^{9,10} w grupie ze współistnieniem nadciśnienia tętniczego i choroby tętnic obwodowych należy rozważyć zalecanie podobnych wartości docelowych ($\leq 130/80$ mmHg). Niestety, w piśmiennictwie nie ma zbyt wielu prac poświęconych

Tabela 2. Kontrola nadciśnienia tętniczego i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych

Sposób postępowania	Działanie
Zmiany stylu życia	Zmniejszenie spożycia soli, kalorii oraz tłuszczów nasyconych i tłuszczów ogółem; zwiększenie wysiłku fizycznego, zaprzestanie palenia tytoniu
Kontrola ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego	Działanie na każdy z czynników ryzyka, stosowanie leków antyagregacyjnych, inhibitorów ACE, statyn
Farmakologiczna kontrola nadciśnienia	
Inhibitory ACE	Obniżenie ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego i ciśnienia krwi; niewielki wzrost przepływu krwi w mięśniach
Antagoniści wapnia	Obniżenie ciśnienia tętniczego, działanie przeciwmiażdżycowe w tętnicach szyjnych
β -adrenolityki	Obniżenie ciśnienia krwi i spowolnienie tętna. Nie są przeciwskazane! Mogą być stosowane u pacjentów z chorobą wieńcową, przyspieszonym rytmem serca
Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo	Zmniejszenie insulinooporności; obniżenie ciśnienia krwi
Diuretyki w małych dawkach	Obniżenie ciśnienia krwi
Antagoniści receptorów AT ₁ dla angiotensyny II	Obniżenie ciśnienia krwi (skuteczność nie gorsza niż inhibitorów ACE)
Bezpośrednie inhibitory reniny	Obniżenie ciśnienia krwi; ochronne działanie na nerki

temu zagadnieniu. Mimo to podstawą leczenia powinna pozostawać ścisła kontrola wartości ciśnienia tętniczego, powtarzanie w kontrolowanych warunkach pomiarów i monitorowanie wahań ciśnienia krwi. Większą wiarygodność pomiarów i dokładniejszą ocenę rokowania zapewniają 24-godzinne pomiary ambulatoryjne^{17,18} lub mierzenie ciśnienia w warunkach domowych.^{18,19}

Zmiana stylu życia

Pierwszym krokiem w leczeniu nadciśnienia tętniczego powinny być modyfikacje stylu życia. Należy zwracać uwagę na liczbę przyjmowanych kalorii, dzienne spożycie soli oraz tłuszczów ogółem, w tym tłuszczów nasyconych. Te działania są często niedoceniane i pomijane, tymczasem powinny stanowić podstawę postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

U wielu pacjentów dystans chromania wydłuża się znacząco po zaprzestaniu palenia i wdrożeniu programu ćwiczeń fizycznych, najlepiej w kontrolowanych warunkach. Lekarz powinien regularnie sprawdzać, czy pacjent stosuje się do zaleceń, gdyż często są one realizowane na początku leczenia, a potem chorzy szybko o nich zapominają.

Leki przeciwnadciśnieniowe

Nie ma przekonujących dowodów na to, że któryś z leków przeciwnadciśnieniowych z danej grupy terapeutycznej jest lepszy od innych (tab. 2). Nie ma też danych wskazujących, że któreś leki przeciwnadciśnieniowe nie powinny być stosowane w przypadku współistnienia choroby tętnic obwodowych, podobnie jak nie ma

bezpośrednich badań porównawczych w tej grupie pacjentów. Dlatego też, jak już wspomniano w wytycznych ESC-ESH,⁵ podstawowym celem terapii jest kontrola ciśnienia, a nie wybór określonej klasy preparatów. Co więcej, jak to zostało jasno powiedziane w wytycznych,⁵ ponieważ większość pacjentów z chorobą tętnic obwodowych wymaga leczenia skojarzonego, skupianie się na określaniu leku pierwszego rzutu zwykle jest bezcelowe. Szczegółową analizę dostępnych danych przedstawiono w najnowszym przeglądzie;¹ zasady przydatne w praktyce klinicznej podano poniżej.

Inhibitory ACE

Istnieją dane przemawiające za tym, że inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) działają nieco lepiej w tej grupie chorych niż inne leki przeciwnadciśnieniowe i można wymienić kilka tego powodów. W niektórych badaniach wykazano, że w porównaniu z placebo wywołują znaczący wzrost przepływu krwi przez mięśnie i spadek oporu naczyniowego.¹ Taki pozytywny wpływ na hemodynamikę obwodową w kończynach daje nadzieję pacjentom z chorobą tętnic obwodowych, u których przepływ wyjściowy jest często obniżony z powodu miażdżycy lub nadciśnienia. Dane te mogą wyjaśniać, dlaczego Novo i wsp.²⁰ zaobserwowali wydłużenie dystansu chromania w trakcie leczenia inhibitorami ACE. Korzystny wpływ leków z tej grupy na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe wykazano też w badaniu Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)²¹ przeprowadzonym z udziałem bardzo licznej grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku całkowitym, wśród których była też liczna podgrupa osób z chorobą naczyń ob-

wodowych. W grupie 1725 pacjentów z jawną chorobą tętnic obwodowych ramipryl zmniejszył częstość pierwszorzędnego parametru oceny końcowej (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar) o 25%, a wśród 2118 pacjentów z subkliniczną postacią choroby (brak objawów, ale wskaźnik kostkowo-ramienny $\leq 0,9$) – o 27%.

Zgodnie z obowiązującymi od 2005 r. wytycznymi American College of Cardiology i American Heart Association inhibitory ACE można rzeczywiście brać pod uwagę przy wyborze terapii u pacjentów zarówno z jawną, jak i subkliniczną chorobą tętnic obwodowych kończyn dolnych, by zmniejszyć ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (dowód klasy C).²²

Najważniejszym przeciwwskazaniem do stosowania inhibitorów ACE w tej grupie chorych jest obecność znaczących obustronnych zwężeń tętnic nerkowych, które mogą towarzyszyć przewężeniom tętnic obwodowych.²³ Jednym z najczęstszych działań niepożądanych jest kaszel.

Antagoniści wapnia

Ze względu na miejscowe działanie rozszerzające naczynia dobrymi lekami do obniżania ciśnienia u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych mogą się też okazać preparaty z grupy antagonistów wapnia. Na przykład felodypina zwiększa przepływ krwi w mięśniach u chorych z nadciśnieniem tętniczym.²⁴ U pacjentów z bezobjawową chorobą wykazano również przeciwniażdżycowe działanie leków z tej grupy na poziomie tętnic szyjnych (badanie European Lacidipine Study on Atherosclerosis – ELSA).²⁵ W Blood Pressure Lowering Arm of the Anglo-Scandinavian Cardiac Out-

comes Trial (ASCOT-BPLA) porównywano leczenie jednym z nowszych antagonistów wapnia – amlodypiną (z peryndoprylem lub bez) z terapią starszymi lekami (β -adrenolitykami w połączeniu z diuretykami) w dużej grupie pacjentów z nadciśnieniem i przynajmniej trzema innymi czynnikami ryzyka.²⁶ Badanie dowodzi, że nowsze leki nie tylko zmniejszają całkowitą umieralność, liczbę udarów mózgu i innych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale również – i to o 35% – względne ryzyko rozwoju choroby tętnic obwodowych, opóźniają również rozwój cukrzycy. W żadnym z wcześniejszych dużych badań nie udało się wykazać tak korzystnych wyników dla żadnego połączenia leków.

Nie ma jednak przekonujących prac dotyczących korzystnego wpływu antagonistów wapnia na objawy miejscowe, np. na chromanie. Dlatego mimo że istnieje wiele przekonujących dowodów wskazujących na korzyści w leczeniu nadciśnienia tętniczego w ogóle, trudno byłoby znaleźć twarde kliniczne dowody na wyższość leków z tej grupy u chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą tętnic obwodowych pod względem poprawy krążenia w kończynach w porównaniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

β -adrenolityki

Wbrew powszechnemu wśród lekarzy (zwłaszcza w latach 90.) przekonaniu β -adrenolityki nie są przeciwwskazane u chorych z chromaniem przestankowym.^{3,4} Przeciwnie, w wielu badaniach i ich metaanalizie przekonująco wykazano, że leki z tej grupy nie skracają dystansu chromania.^{27,28} Podkreślano to zresztą w najnowszym wytycznym TASC II.³ Dodatkowym argumentem za ich stosowaniem w tym przypadku jest to, że nowsze β -adrenolityki

mają również właściwości rozszerzające naczynia. Co więcej, preparaty te mogą być wskazane przy współistniejącej chorobie wieńcowej, która często występuje u chorych z zaburzeniami krążenia obwodowego.

β -adrenolityki nie są jednak szczególnie wskazane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą tętnic obwodowych. Ogólnie rzecz biorąc, leki z tej grupy powinny być stosowane tylko przy swoistych wskazaniach, takich jak dusznica bolesna, przyspieszone tętno lub przebyty zawał mięśnia sercowego. W przypadku pacjentów z obturacyjnymi chorobami oskrzeli są w znacznym stopniu przeciwwskazane.

Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym

W grupie leków przeciwnadciśnieniowych działających ośrodkowo pojawiają się preparaty o interesujących właściwościach. Nowsze leki działające na receptory imidazolinowe, takie jak rylmenidyna i moksonidyna, działają bardziej selektywnie na receptory imidazolinowe I-1 niż na zlokalizowane ośrodkowo receptory α_2 -adrenergiczne, przez co – jak się wydaje – nie mają wielu bardzo uciążliwych działań niepożądanych obserwowanych w przypadku starszych leków z tej grupy lub co najmniej zmniejszać ich nasilenie. Poza obniżaniem ciśnienia moksonidyna wydaje się też zwiększać wrażliwość na insulinę,²⁹ co jest własnością bardzo pożądaną, gdyż u wielu pacjentów z chorobą tętnic obwodowych występuje cukrzyca lub upośledzenie tolerancji glukozy. Nie ma jednak badań, które potwierdzałyby korzystne działanie nowszych leków przeciwnadciśnieniowych działających ośrodkowo na dystans chromania.

Diuretyki

Nie ma dużych podsumowań dotyczących leczenia za pomocą diuretyków pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą tętnic obwodowych, wiadomo jednak niemal na pewno, że leki moczopędne w małych dawkach nie tylko skutecznie obniżają ciśnienie, ale przy niepowikłanym nadciśnieniu zmniejszają też współczynniki chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych.^{30,31} Przegląd opracowany przez Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration nie wykazał istotnych różnic w ogólnej liczbie poważnych epizodów wieńcowych między chorymi leczonymi diuretykami a grupą przyjmującą leki przeciwnadciśnieniowe z innych grup.³² Podstawowym problemem przewlekłego leczenia diuretykami tiazydowymi i tiazydopodobnymi usposabiającymi do hipokaliemii wydaje się ryzyko wywoływania cukrzycy i nietolerancji glukozy.³³

Diuretyki są tanie, a przez to bardzo atrakcyjne, jeśli chodzi o leczenie dużych populacji. Pamiętając o możliwych działaniach niepożądanych, ale jednocześnie biorąc pod uwagę udowodnione działanie obniżające ciśnienie i poprawiające rokowanie, leki te można stosować w małych dawkach u osób z chorobą naczyń obwodowych i nadciśnieniem tętniczym.

Sartany

Dowodzono w sposób przekonujący, że sartany obniżają ciśnienie krwi; stanowią alternatywę dla pacjentów, którzy nie toleru-

ją inhibitorów ACE,³⁴ dorównują im bowiem skutecznością. W nowym wielkoskalowym randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupie chorych obarczonych wysokim ryzykiem chorób naczyniowych, obejmującej też dużą liczbę osób z chorobą tętnic obwodowych, porównywano telmisartan z ramiprylem; stwierdzono, że te dwa leki są równoważne pod względem skuteczności, przy czym stosowanie telmisartanu wiązało się z rzadszym występowaniem obrzęku naczyniowego.³⁵ Połączenie tych dwóch leków zwiększało jednak częstość działań niepożądanych, ale nie zwiększało skuteczności leczenia.³⁵ Wydaje się, że sartany mogą opóźniać wystąpienie poważnych powikłań; pod tym względem interesujące są wyniki badania Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) prowadzonego na grupie 7080 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym,³⁶ wskazujące, że walsartan w porównaniu z amlodypiną zmniejszał ryzyko wystąpienia cukrzycy o 22%. Niestety, żadne z badań nad sartanami nie koncentrowało się na nadciśnieniu tętniczym u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych ani zmianie dystansu chromania u tych chorych.

Bezpośrednie inhibitory reniny

U wielu osób choroba naczyń obwodowych obejmuje również tętnice nerkowe, co często wywołuje zwiększenie wydzielania reniny. Dlatego też bezpośrednie blokowanie reniny może stanowić interesującą opcję terapeutyczną dla chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą tętnic obwodowych. Wykazano, że aliskiren skutecznie obniża ciśnienie przez 24h i jest tolerowany niemal równie dobrze jak placebo. Niedawno potwierdzono też działanie renoprotekcyjne leku;³⁷ jego połączenie z walsartanem zapewnia znacząco większą redukcję ciśnienia niż podawanie każdego z tych leków z osobna, a profil tolerancji jest zbliżony do obserwowanego dla każdego z nich z osobna.³⁸ I znów: żadne badanie dotąd nie było prowadzone wyłącznie wśród pacjentów z chorobą tętnic obwodowych i żadne nie analizowało szczegółowo dystansu chromania.

Antagoniści receptorów α -adrenergicznych

Leki z tej grupy, takie jak prazosyna, indoramina czy doksazosyna, rozszerzają tętnice, mogą więc przynosić pewne korzyści pacjentom z chorobą tętnic obwodowych i nadciśnieniem, nie ma jednak na to klinicznych dowodów. Co więcej, leki te wywołują wiele działań niepożądanych, takich jak ortostatyczne spadki ciśnienia, które mogą jeszcze bardziej obniżyć jakość życia chorych. Część badania ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) oceniająca działanie doksazosyny przerwano ze względu na wzrost częstości niewydolności serca u osób poddanych terapii tym lekiem.^{31,39} Dlatego też nie zalecamy stosowania antagonistów receptorów α w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami krążenia obwodowego.

Kontrola ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego

Z dotychczasowej dyskusji jasno wynika, że u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych należy nie tylko obniżyć ciśnienie, ale

też dołożyć wszelkich starań, by zmniejszyć ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorób układu krążenia cel ten można osiągnąć tylko poprzez zapobieganie czynnikom ryzyka i leczenie każdego z nich z osobna. Pacjenci z zaburzeniami krążenia obwodowego odnośną korzyści z leczenia antyagregacyjnego, np. kwasem acetylosalicylowym czy kłopidogrelem, jak również ze stosowania inhibitorów ACE i statyn:

- W szóstej rekomendacji wytycznych TASC II dotyczących choroby tętnic obwodowych wspomniano, że „wszyscy pacjenci z jawną chorobą tętnic obwodowych, zarówno ci, u których w przeszłości rozpoznano inne choroby sercowo-naczyniowe, jak i nieobciążeni dodatkowym ryzykiem, powinni otrzymywać leczenie antyagregacyjne (dowód klasy A)”.³ W opublikowanym niedawno badaniu CLIPS (Critical Leg Ischaemia Prevention Study) stwierdzono, że kwas acetylosalicylowy w małej dawce zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe o 64% w porównaniu z placebo.⁴⁰ Z kolei w badaniu CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) wykazano, że kłopidogrel znacząco zmniejsza, w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym, liczbę epizodów wieńcowych u pacjentów z objawową chorobą tętnic obwodowych.⁴¹ Na podstawie tych danych można by wnioskować, że połączenie tych dwóch leków daje jeszcze większe korzyści, ale wyniki badania CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) nie potwierdziły, by taka kombinacja poprawiała rokowanie, zwiększała zaś tendencję do krwawień.⁴²
 - Duże badanie HOPE obejmujące pacjentów z grup podwyższonego ryzyka wykazało, że inhibitory ACE obniżają nie tylko ciśnienie krwi, ale także ryzyko powikłań i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.²¹
 - Dane uzyskane w badaniu Heart Protection Study obejmującym liczne grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem przekonywają dowiodły, że symwastatyna może poprawić odległe rokowanie nawet u osób, u których stężenia lipidów nie wydają się szczególnie podwyższone.⁴³
- Oczywiście jak w przypadku każdej farmakoterapii przed po-

daniem leków należy rozważyć wszystkie przeciwwskazania i możliwe działania niepożądane.

Podsumowanie

U chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą naczyń obwodowych znacząco wzrasta ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe. Niezwykłym ułatwieniem w rozpoznawaniu choroby tętnic obwodowych jest oznaczenie wskaźnika kostkowo-ramiennego. Ta technika jest też bardzo przydatna przy określaniu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Obniżenie tego ryzyka jest najistotniejszym celem leczenia u tych pacjentów. Można to osiągnąć, włączając do terapii przeciwnadciśnieniowej leki antyagregacyjne, inhibitory ACE i statyny. Ciśnienie krwi powinno zostać obniżone do $\leq 140/90$ mmHg, co wymaga zmian stylu życia i – u większości chorych – stosowania kilku leków przeciwnadciśnieniowych. Pod tym względem korzystne jest podawanie inhibitorów ACE, gdyż poprawiają one miejscowy przepływ krwi, wydłużają dystans chromania i obniżają ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe. Większość chorych i tak będzie wymagać jednak również innych leków przeciwnadciśnieniowych. Gros korzyści terapeutycznych wynika z samego obniżenia ciśnienia, nie jest zaś szczególnym efektem działania konkretnego leku. Z tego względu leczenie nadciśnienia skojarzonego z chorobą tętnic obwodowych z zasady wymaga połączenia wielu leków, należy zatem dołożyć wszelkich starań, by poprawić stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich.

Oświadczenie

Nie zgłoszono potencjalnych konfliktów interesów w związku z tym artykułem.

Adres do korespondencji

Denis L. Clement, MD, PhD, Department of the Dean, Ghent University Hospital, Building 3K3, 185, De Pintelaan, B-9000 Ghent, Belgium. E-mail: denis.clement@UGent.be

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Science Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

1. De Buyzere M, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Progress Cardiovasc Dis* 2008;50:238-263.
2. Clement DL, De Buyzere M. How to treat hypertension in patients with peripheral artery disease. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:190-195.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II Working Group: Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S):S5-67.
4. Clement DL. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *Acta Chir Belg* 2007;107:595-604.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
6. Duprez D. Natural history and evolution of peripheral obstructive arterial disease. *Int Angiol* 1992;11:165-168.
7. Murabito JM, Evans JC, D'Agostino RB Sr, et al. Temporal trends in the incidence of intermittent claudication from 1950 to 1999. *Am J Epidemiol* 2005;162:430-437.
8. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296.
9. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-189.
10. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-1206.
11. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-386.
12. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16-E22.
13. Diehm C, Lange S, Darius H, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006;27:1743-1749.
14. Dormandy J, Murray GD. The fate of the claudicant: a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:131-133.
15. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
16. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, et al. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1736-1742.

17. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-2415.
18. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846-853.
19. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505-1526.
20. Novo S, Abrignani MG, Pavone G, et al. Effects of captopril and ticlopidine, alone or in combination, in hypertensive patients with intermittent claudication. *Int Angiol* 1996;15:169-174.
21. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
22. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006, 113:e463-e654.
23. Plouin PF, Clement DL, Boccalon H, et al. A clinical approach to the management of a patient with suspected renovascular disease who presents with leg ischemia. *Int Angiol* 2003, 22:333-339.
24. Clement DL, De Pue NY. Effect of felodipine and metoprolol on muscle and skin arteries in hypertensive patients. *Drugs* 1985;29(Suppl 2):137-143.
25. Zanchetti A, Bond MG, Henning M, et al.: Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomised, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-2427.
26. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
27. Bogaert M, Clement DL. Lack of influence of propranolol and metoprolol on walking distance in patients with chronic intermittent claudication. *Eur Heart J* 1983;4:203-204.
28. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral artery disease. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769-1776.
29. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 3):S29-S35.
30. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al.: Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-745.
31. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
32. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
33. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi GP, et al. Newonset diabetes in treated hypertensive patients. *Curr Hypertens Rep* 2005;7:174-179.
34. TRANSCEND Investigators: Effects of the angiotensinreceptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-1183.
35. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
36. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, et al. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) Trial. *Hypertension* 2006;48:385-391.
37. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. AVOID Study Investigators: Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-2446.
38. Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221-229.
39. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group: Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003;42:239-246.
40. Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group, Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007;261:276-284.
41. Caprie Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
42. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
43. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.



Komentarz:

Prof. dr hab. med. Jerzy Głuszek
Katedra i Klinika
Hipertensjologii, Angiologii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu

Chromanie przestankowe, które jest jednym z najbardziej swoistych objawów choroby tętnic obwodowych, w świadomości lekarzy kojarzy się z nałogiem palenia tytoniu. Znacznie rzadziej zdają sobie oni sprawę z tego, że innym bardzo ważnym czynnikiem sprawczym jest nadciśnienie tętnicze. U prawie połowy

pacjentów z chorobą tętnic obwodowych stwierdza się nadciśnienie tętnicze i jednocześnie od 2 do 5% chorych zgłaszających się do lekarza z powodu nadciśnienia tętniczego ma również objawy chromania.^{1,2} W artykule słusznie podkreślono częste występowanie chorób tętnic obwodowych, które nie wywołują jeszcze typowych objawów klinicznych, lecz bez odpowiedniej terapii schorzenie to ujawni się w ciągu kilku lat, nieraz prowadząc do konieczności amputacji kończyny.³ Chorobę tętnic obwodowych można łatwo wykryć w tym wczesnym okresie, wykonując pomiary ciśnienia tętniczego na tętnicy grzbietowej stopy i tętnicy ramiennej przy użyciu aparatu dopplerowskiego i obliczając wskaźnik kostkowo-ramienny. Prawidłowe wartości to 0,9-1,3, niższe świadczą o istotnych ograniczeniach przepływu krwi przez obwodowe tętnice kończyn dolnych.

Artykuł rozprawia się także z innymi fałszywymi przekonaniami lekarzy dotyczącymi chorób tętnic obwodowych, a mianowicie o znikomej częstości występowania tego schorzenia wśród kobiet, przeświadczeniu, że β -adrenolityki są lekami niewskazanymi w tej chorobie oraz że chromanie przestankowe

jest schorzeniem dotyczącym tylko kończyn i nie ma większego wpływu na ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe.³

W grupie wiekowej 40-60 lat chromanie przestankowe występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet. Spowodowane jest to prawdopodobnie większym odsetkiem palących tytoń mężczyzn niż kobiet i częstszym występowaniem u mężczyzn w tym wieku nadciśnienia tętniczego. Po 60. r.ż. odsetek kobiet cierpiących na obwodowe choroby tętnic obwodowych jest podobny lub nawet wyższy niż mężczyzn.⁴ Ponieważ kobiety żyją przeciętnie dłużej niż mężczyźni, choroby tętnic obwodowych stanowią u nich ważny problem zdrowotny. Zajęcie tętnic obwodowych może być równie niebezpieczne jak zajęcie tętnic wieńcowych unaczyniających tak ważny dla życia narząd, jakim jest serce. Wykazano, że 40% pacjentów z chromaniem przestankowym umiera w ciągu 10 lat, a ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wzrasta trzykrotnie.⁵ Ostatnio w piśmiennictwie podkreśla się, że bezobjawowe, lecz wykrywane nieinwazyjnymi metodami diagnostycznymi schorzenie tętnic obwodowych także znacznie zwiększa ryzyko zgonu.

Najbardziej utrwalonym, lecz błędnym przekonaniem wielu lekarzy jest pogląd, że nadciśnienie tętnicze u chorego ze schorzeniem obwodowych tętnic nie powinno być leczone β -adrenolitykami. To przeświadczenie wynika z początkowego działania tych leków polegającego na ujemnym inotropowym i chronotropowym wpływie oraz jednoczesnym wzroście oporu naczyniowego. Ponieważ działanie na serce przeważa, ciśnienie tętnicze się obniża.⁶ W późniejszej fazie działania, ujawniającej się po kilkunastu dniach leczenia, nadal stwierdza się bradykardię, ujemne działanie inotropowe maleje, natomiast zmniejsza się działanie wazokonstrykcyjne.^{6,7} Jest to spowodowane ośrodkowym hamowaniem układu sympatycznego, zmniejszeniem uwalniania reniny, zwiększeniem uwalniania prostacykliny i peptydu natriuretycznego, co prowadzi do zmniejszenia stężenia jonów wapnia w ścianie naczyniowej. Zmniejszenie oporu naczyniowego, które można wykazać w czasie długotrwałego stosowania β -adrenolityków, zwiększa początkowo obniżony przepływ krwi przez niedokrwione naczynia krwionośne. Wazodylatacyjne działanie tych leków nie jest tak silne jak na przykład antagonistów wapnia, lecz pozwala na ich stosowanie u chorych po zawale serca, z nadciśnieniem tętniczym i niedokrwieniem kończyn dolnych. Od prawie 10 lat coraz częściej stosuje się u chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą tętnic obwodowych nebiwolol. Ten β -adrenolityk nie tylko wykazuje najsilniejsze działanie kardioselektywne, lecz dodatkowo powoduje zwiększone uwalnianie tlenu azotu.^{8,9} Wywiera więc istotne działanie zmniejszające opór naczyniowy i zwiększające perfuzję w zwężonych naczyniach tętniczych.

U chorych z wieloletnim nadciśnieniem tętniczym (które najczęściej prowadzi do schorzenia naczyń obwodowych) w celu normalizacji wartości ciśnienia konieczne jest równoczesne stosowanie kilku leków hipotensyjnych. Oprócz inhibitorów ACE (lub sartanów) i antagonistów wapnia dobrze jest dodać nebiwolol, który co prawda zarejestrowany jest w naszym kraju tylko do leczenia nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca, lecz jego działanie farmakologiczne uzasadnia stosowanie go także u chorych z nadciśnieniem tętniczym i schorzeniem naczyń obwodowych.

Liczba chorych z nadciśnieniem tętniczym i niedokrwieniem wywołanym przez schorzenia naczyń obwodowych rośnie. O rozpoznaniu tym należy pamiętać, diagnozując każdego chorego z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza palacza tytoniu lub pacjenta z niedokrwieniem serca w wywiadzie. Niedokrwienie kończyn dolnych dość często współistnieje również z miażdżycowym zwężeniem tętnic nerkowych warunkujących nadciśnienie naczyniowo-nerkowe. Leczeniem nadciśnienia tętniczego z wyboru u takich chorych jest podawanie inhibitorów ACE (jeśli nie stwierdza się obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub zwężenia tętnicy nerkowej jedynej nerki) i antagonistów wapnia. Ryzyko rozwoju cukrzycy jatrogennej w czasie jednoczesnej terapii lekami moczopędnymi i β -adrenolitykami będzie znacznie mniejsze, jeśli wybierzemy wysoce kardioselektywny nebiwolol.⁹ Ważne jest również postępowanie niefarmakologiczne. Należy pamiętać o profilaktycznym stosowaniu kwasu acetylosalicylowego oraz leczeniu hiperlipidemii. Obowiązuje absolutny zakaz palenia tytoniu i stopniowe zwiększanie aktywności fizycznej, która obniża nadciśnienie tętnicze i wydłuża czas do pojawienia się objawów chromania przestankowego.

Piśmiennictwo:

1. De Buyzere M, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Progress Cardiovasc Dis* 2008;50:238-263.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II Working Group: Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45:(Suppl S)S5-67.
3. Clement DL. Treating hypertension in patients with peripheral arterial disease: An update. *Current Hypertension Reports* 2009;11:271-276.
4. Duprez D. Natural history and evolution of peripheral obstructive arterial disease. *Int Angiol* 1992;11:165-168.
5. Murabito JM, Evans JC, D'Agostino RB Sr, et al. Temporal trends in the incidence of intermittent claudication from 1950 to 1999. *Am J Epidemiol* 2005;162:430-437.
6. Gaciong Z, Narkiewicz K. Leki beta-adrenolityczne w terapii nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008;12 Suppl E:1-24.
7. Man In'tVeld AJ, van der Meiracker AH, Schalekamp MA. Do beta-blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of literature and new observations under basal conditions. *Am J Hypertens* 1988;1:91-96.
8. Januszewicz A, Prejbisz A. Rola nowych β -adrenolityków w leczeniu chorych na nadciśnienie tętnicze – miejsce nebiwololu. *Terapia* 2008;7-8:36-40.
9. Košťka-Jeziorny K, Gluszek J. Nebivolol, [w:] Biblioteka czasopisma „Nadciśnienie Tętnicze” pod red. A. Tykarskiego, Via Medica, Gdańsk 2009.