

Nadciśnienie tętnicze: kontrola i oporność na leczenie

Marion R. Wofford, MD, MPH
Deborah S. Minor, PharmD

Department of Medicine,
Division of General Internal
Medicine/Hypertension,
University of Mississippi Medical
Center, Jackson, USA.

Hypertension: Issues in Control
and Resistance
Current Hypertension Reports
2009, 11:323-328

Tłum. lek. Wojciech Grądalski

W SKRÓCIE

U ponad połowy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym choroba nie jest prawidłowo kontrolowana. Przyczyną tego mogą być czynniki związane z pacjentem, lekarzem lub systemem opieki zdrowotnej. Po rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego źle kontrolowanego, nadciśnienia tętniczego rzekomo opornego na leczenie lub nadciśnienia opornego na leczenie należy zwrócić szczególną uwagę na właściwą technikę pomiarów ciśnienia, dokonać oceny czynników związanych ze stylem życia, rozważyć możliwe przyczyny nadciśnienia wtórnego oraz zastosować odpowiednie leczenie. Nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie rozpoznaje się, gdy wartości ciśnienia tętniczego są wyższe od zalecanych pomimo stosowania właściwej kombinacji trzech leków hipotensyjnych. Zaleca się intensywne leczenie takich pacjentów oraz wczesne kierowanie ich do hipertensjologa.

Wstęp

Z uwagi na wysoką i wciąż rosnącą częstość występowania nadciśnienie tętnicze jest istotnym problemem zdrowotnym i najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia i nerek. Występuje u ok. 72 mln dorosłych Amerykanów, tj. u 29,3% populacji >18. r.ż. Nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się, gdy ciśnienie skurczowe wynosi lub przekracza 140 mmHg, ciśnienie rozkurczowe >90 mmHg lub gdy pacjent stosuje leki hipotensyjne w celu uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia. Nadciśnienie tętnicze prawidłowo kontrolowane oznacza utrzymywanie wartości ciśnienia <140/90 mmHg lub <130/80 mmHg u pacjentów z cukrzycą albo przewlekłą chorobą nerek. Ciśnienie <120/80 mmHg określa się jako prawidłowe lub optymalne.²

Nadciśnienie tętnicze wiąże się z krótszą oczekiwaną długością życia, przyspiesza także wystąpienie chorób układu krążenia.^{3,4} Częstość jego występowania jest niezależna od płci, natomiast zwiększa się wraz z wiekiem i wskaźnikiem masy ciała (BMI – *body mass index*, kg/m²). Nadciśnienie tętnicze występuje częściej u Afroamerykanów i osób z niższym wykształceniem.³ Prawie 3/4 dorosłych, u których występuje inna choroba układu krążenia, choruje także na nadciśnienie tętnicze. Niewystarczająca kontrola ciśnienia (przed

wszystkim skurczowego) zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

Nieoptymalna kontrola ciśnienia jest zarazem najczęstszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka zgonu.⁵ Związek pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest liniowy i ciągły, a zatem im wyższe ciśnienie tętnicze, tym większe ryzyko wystąpienia powikłań. U osób z nadciśnieniem tętniczym ryzyko rozwoju niewydolności serca wzrasta 2-3-krotnie, a w 91% przypadków niewydolność serca jest poprzedzona nadciśnieniem tętniczym. Ciśnienie tętnicze >140/90 mmHg stwierdza się u 74% osób z niewydolnością serca, u 69% z pierwszym zawałem mięśnia sercowego i u 77% z pierwszym udarem.⁵

Leczenie nadciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań i zgonu, mimo to często nie jest optymalne. Ok. 79% dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym jest świadomych choroby, 70% przyjmuje leki hipotensyjne, jednak tylko u 45% nadciśnienie tętnicze jest dobrze kontrolowane.¹ Uzyskanie kontroli nadciśnienia może być trudne i stanowić wyzwanie zarówno dla pacjenta, jak i lekarza. W artykule omawiamy czynniki, które mogą utrudnić kontrolę nadciśnienia tętniczego oraz spowodować oporność na leczenie.

Nadciśnienie tętnicze źle kontrolowane i oporne na leczenie

Nadciśnienie tętnicze źle kontrolowane nie jest równoznaczne z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie. Niedostateczna kontrola ciśnienia tętniczego jest często spowodowana nieprawidłowym leczeniem lub nieprzestrzeganiem zaleceń, występowaniem nierozpoznanego nadciśnienia wtórnego lub właściwego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie. Przyczyny złej kontroli ciśnienia tętniczego mogą być związane z pacjentem, lekarzem lub systemem opieki zdrowotnej.² Nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie definiuje się jako ciśnienie tętnicze przekraczające wartość docelową pomimo skrupulatnego stosowania właściwej kombinacji co najmniej trzech leków hipotensyjnych z różnych grup, w tym diuretyku, w maksymalnych tolerowanych dawkach.⁶ Wymieniona liczba leków została przyjęta umownie.

Oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się więc, gdy do kontroli ciśnienia konieczne jest zastosowanie czterech lub więcej leków hipotensyjnych.⁶ Definicja ta pozwala zidentyfikować pacjentów, u których przyczyna nadciśnienia jest odwracalna lub którzy mogą odnieść korzyść z przeprowadzenia specjalistycznych badań albo wdrożenia postępowania terapeutycznego przez specjalistę.

Badania populacyjne i niektóre badania kliniczne wskazują, że nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie występuje często, brak jednak dokładnych danych. Przeprowadzona przez National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) analiza wykazała, że tylko u 53% osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego udaje się osiągnąć wyznaczone cele terapeutyczne.¹

W badaniu Framingham Heart Study założone wartości ciśnienia tętniczego osiągnięto tylko u 48% uczestników; nie udało się ich osiągnąć aż u 60% osób >75. r.ż.⁷ W ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), największym jak dotąd badaniu dotyczącym nadciśnienia tętniczego, u ponad 50% uczestników konieczne było zastosowanie co najmniej trzech leków hipotensyjnych.⁸

Nadciśnienie tętnicze rzekomo oporne na leczenie

O oporności rzekomej mówi się, gdy nadciśnienie tętnicze źle kontrolowane nie spełnia kryteriów prawdziwego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie. Do przyczyn podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego w oporności rzekomej należą: nieprawidłowa technika pomiaru ciśnienia tętniczego, efekt białego fartucha, nieprawidłowy dobór i dawkowanie leków oraz niedostateczne przestrzeganie zaleceń leczenia hipotensyjnego.⁶

Rozwaga oraz empatia w relacjach z pacjentem ułatwiają rozpoznawanie i korygowanie powyższych czynników, co pozwala uniknąć niepotrzebnej diagnostyki i leczenia.

Niedokładny pomiar ciśnienia tętniczego

Pomiary ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim zwykle nie są dokonywane w optymalnych warunkach. Najczęstszymi błędami są: zbyt krótki odpoczynek pacjenta przed badaniem (wymagane co najmniej 5 min), zbyt mały mankiet, zbyt niskie położenie

Tabela 1. Czynniki przyczyniające się do rozwoju nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie

Podeszły wiek
Wysokie wyjściowe ciśnienie tętnicze
Otyłość
Nadmierne spożycie soli
Przewlekła choroba nerek
Cukrzyca
Przerost lewej komory serca
Rasa czarna
Płeć żeńska
Pozostałe czynniki
<i>Częste:</i>
Obturacyjny bezdech senny
Choroba mięszkowa nerek
Choroba naczyń nerkowych
Aldosteronizm pierwotny
<i>Rzadkie:</i>
Guz chromochłonny
Choroba Cushinga
Choroba tarczycy
Koarktacja aorty
Guzy wewnątrzczaszkowe
Leki i inne substancje egzogenne

przedramienia względem serca, wykonywanie pomiaru 15-30 minut po wypaleniu przez pacjenta papierosa lub wypiciu kawy (lub spożyciu innego produktu zawierającego kofeinę).⁹

Właściwa technika pomiarów jest ważnym elementem leczenia nadciśnienia tętniczego. Pacjenta należy poinstruować, w jaki sposób powinien prowadzić samokontrolę ciśnienia tętniczego; niezbędna jest również okresowa walidacja ciśnieniomierzy.¹⁰

Efekt białego fartucha

Efekt białego fartucha dotyczy sytuacji podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego podczas pomiarów wykonywanych w szpitalu, przy prawidłowych lub zauważalnie niższych wynikach uzyskiwanych w warunkach domowych. Tacy pacjenci powinni mierzyć ciśnienie w domu, co pozwoli na interpretację wyników pomiarów szpitalnych i odróżnienie efektu białego fartucha od rzeczywistej oporności na leczenie.^{10,11}

Nieprawidłowe zestawienie leków oraz suboptymalne dawkowanie

Przyczyną złej kontroli ciśnienia tętniczego może być nieprawidłowe łączenie leków lub stosowanie suboptymalnych dawek. Zwiększenie dawki, włączenie lub zmiana leku moczopędnego mogą pomóc w osiągnięciu zalecanych wartości ciśnienia.⁹ Inercja terapeutyczna (zaniechanie wdrożenia lub modyfikacji leczenia pomimo świadomości, że cel terapeutyczny nie został osiągnięty) prowadzi do rzekomej oporności na leczenie.

Przyczyny inercji terapeutycznej są złożone i obejmują: brak wiedzy na temat osiągania docelowych wartości ciśnienia tętnicze-

Tabela 2. Leki i inne substancje zaburzające kontrolę ciśnienia tętniczego

Niesteroidowe leki przeciwzapalne
Sympatykomimetyki (leki obkurczające naczynia słuzówki nosa, tabletki odchudzające, kokaina)
Substancje stymulujące (metylfenidat, deksmetylfenidat, pochodne amfetaminy, modafinyl)
Alkohol
Doustne środki antykoncepcyjne
Sterydy anaboliczne
Cyklosporyna i takrolimus
Erytropoetyna
Leki przeciwnowotworowe
Leki przeciwdepresyjne
Lukrecja (zawarta w niektórych rodzajach tytoniu do żucia)
Suplementy diety oraz preparaty ziołowe dostępne bez recepty (np. efedra, ma huang, żeń-szeń, johimbina)

go lub brak doświadczenia, niezajomość wytycznych postępowania, przecenianie jakości wdrożonego leczenia, niedoszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego oraz podejmowanie decyzji klinicznych na podstawie fałszywych przesłanek.¹² Inne czynniki to: ograniczony dostęp do pomocy medycznej, krótki czas wizyty lekarskiej uniemożliwiający zajęcie się kilkoma problemami medycznymi jednocześnie oraz brak refundacji kosztów związanych z edukacją pacjenta.

Nieprzestrzeganie planu leczenia

U każdego pacjenta ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym należy oceniać stopień przestrzegania planu leczenia. Ok. 40% pacjentów ze świeżo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym przerywa leczenie w ciągu pierwszego roku. Zależnie od zastosowanej metody pomiaru od 43% do 88% pacjentów nie przestrzega zaleceń dotyczących przyjmowania leków. Lepiej pod tym względem wypadają pacjenci specjalistycznych oddziałów leczących nadciśnienie.⁶ Przestrzeganiu planu leczenia sprzyjają: wybieranie leków dobrze tolerowanych, unikanie skomplikowanych schematów dawkowania, stosowanie metod przypominających o zażyciu leku, np. pojemników na leki, oraz dobra komunikacja między lekarzem a pacjentem. Należy omówić z pacjentem korzyści z przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania leków, możliwe działania niepożądane, koszty terapii i jej niedogodności oraz przedyskutować obawy pacjenta związane z chorobą i jej leczeniem.

Czynniki przyczyniające się do rozwoju nadciśnienia opornego na leczenie

Na rozwój nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie może wpływać wiele czynników biologicznych i środowiskowych; zebrano je w tabeli 1.

Styl życia

We wszystkich grupach etnicznych istotny wpływ na skuteczność zapobiegania, leczenia i kontroli nadciśnienia tętniczego

mają czynniki związane ze stylem życia.¹³ W nadciśnieniu tętniczym źle kontrolowanym i opornym na leczenie, podobnie jak w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym, zasadnicze znaczenie ma promowanie prawidłowych zachowań zdrowotnych. Do niekorzystnych czynników związanych ze stylem życia należą m.in.: otyłość, nadmierne spożycie soli i nadużywanie alkoholu.

Otyłość

Otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i silnie wiąże się z innymi czynnikami ryzyka. W badaniu Framingham Heart Study 70% pacjentów ze świeżo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym miało masę ciała powyżej normy. Każde 5 kg nadwagi wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego o 4,5 mmHg.¹⁴ Obserwuje się zależność między wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI – *body mass index*) a częstością występowania nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze występuje u 17,5% osób z BMI < 25 i aż u 40,8% osób z BMI > 30. U >70% dorosłych z nadciśnieniem tętniczym występują nadwaga lub otyłość.^{1,15}

Przy współwystępowaniu otyłości i nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie postępowanie terapeutyczne jest wyzwaniem dla pacjenta i lekarza; często wymaga zastosowania większej liczby leków hipotensyjnych. Zależność między otyłością a nadciśnieniem tętniczym została dobrze udokumentowana, jednak jej patofizjologiczne podłoże jest wciąż obiektem badań. Do wzrostu ciśnienia tętniczego u osób otyłych przyczyniają się czynniki metaboliczne, upośledzone wydalanie sodu, zwiększenie objętości krwi krążącej, wzrost aktywności układu współczulnego, aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron.¹⁶ Pacjentów z nadwagą lub otyłością należy zachęcać do redukcji masy ciała. Nawet niewielkie zmniejszenie masy ciała (od 5 do 10%) może spowodować zmniejszenie ciśnienia tętniczego i przyczynić się do ograniczenia liczby leków hipotensyjnych.

Sól spożywcza

Nadmierna podaż sodu w diecie jest zjawiskiem powszechnym i prowadzi do retencji wody. W małych badaniach wykazano, że u 90% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie objętość osocza jest zwiększona, a spożycie sodu przekracza średnie spożycie w populacji – często wynosi > 10 g dziennie.⁹

O tym, w jakim stopniu zwiększona podaż sodu wpływa na wzrost ciśnienia krwi, decydują czynniki genetyczne i środowiskowe. Wpływ ten jest zwiększony u Afroamerykanów, kobiet, osób z nadwagą oraz osób > 40. r.ż. Szczególnie wrażliwe na sód są osoby z przewlekłą chorobą nerek.

Zwiększone spożycie sodu osłabia także działanie większości leków hipotensyjnych. Mimo że istnieje wiele dowodów na to, że ograniczenie spożycia sodu przynosi korzyści w postaci obniżenia ciśnienia tętniczego, nakłonienie pacjentów do takiego ograniczenia dietetycznego może być trudne.

Przeciętny Amerykanin spożywa zbyt dużo sodu, nawet jeśli nie dosala spożywanych potraw, co jest spowodowane dużą zawartością sodu w gotowej żywności, produktach przetworzonych i posiłkach serwowanych w restauracjach.

Obecnie zaleca się, aby osoby z nadciśnieniem tętniczym nie spożywały więcej niż 2,4 g sodu/24h (6 g chlorku sodu). U osób wrażliwych na sód wartości te mogą być jeszcze mniejsze, a dieta niskosodowa pozwala w tej grupie uzyskać lepsze efekty hipotensyjne niż u pozostałych pacjentów.

Alkohol

Wpływ alkoholu na ciśnienie tętnicze zależy od jego dawki. Nadużywanie alkoholu zwiększa ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym powinni ograniczyć spożycie alkoholu: mężczyźni do dwóch porcji alkoholu dziennie, a kobiety do jednej porcji (350 ml piwa, 150 ml wina, 45 ml 40% alkoholu). Zaprzestanie nadużywania alkoholu może znacząco poprawić kontrolę nadciśnienia tętniczego.²

Preparaty farmaceutyczne powodujące wzrost ciśnienia tętniczego

Liczne leki, suplementy diety i substancje egzogenne mogą u wybranych pacjentów spowodować przejściowy lub stały wzrost ciśnienia tętniczego i przyczynić się do rozwoju oporności na leczenie (tab. 2). Efekt ich działania jest często trudny do przewidzenia, dlatego osoby z nadciśnieniem tętniczym (szczególnie z postacią oporną na leczenie) powinny unikać ich stosowania. Jeśli stosowanie takiego preparatu jest konieczne, wskazane mogą być częstsze pomiary ciśnienia tętniczego oraz zwiększenie dawek lub liczby leków hipotensyjnych. Zawsze należy zapytać pacjenta o przyjmowane leki, produkty ziołowe lub inne preparaty mogące spowodować wzrost ciśnienia tętniczego lub osłabiające działanie leków hipotensyjnych.

Częstą przyczyną pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego jest przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym inhibitorów cyklooksygenazy 2 (inhibitory COX-2). NLPZ powodują wzrost ciśnienia tętniczego średnio o 5 mmHg oraz zmniejszają skuteczność działania leków hipotensyjnych ze wszystkich grup, z wyjątkiem antagonistów wapnia. Upośledzają wydalanie sodu i prowadzą do retencji płynów, częściowo przez hamowanie prostaglandyn nerkowych.¹⁸ Na działania niepożądane NLPZ, takie jak retencja płynów, wzrost ciśnienia tętniczego lub ostra niewydolność nerek, narażeni są szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, z upośledzoną funkcją nerek lub chorzy na cukrzycę. Należy ograniczyć przyjmowanie NLPZ i, jeśli to możliwe, zmienić je na inne leki przeciwbólowe. Jeśli stosowanie NLPZ jest konieczne, należy zalecić najmniejszą skuteczną dawkę i dodatkowo zmodyfikować leczenie hipotensyjne.

Nadciśnienie wtórne

U pacjenta z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie należy podejrzewać inną przyczynę tego stanu. Nadciśnienie tętnicze wtórne rozpoznaje się częściej w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie niż w pozostałej populacji chorych; niejednokrotnie usunięcie przyczyny nadciśnienia jest warunkiem jego normalizacji. Przyczyny nadciśnienia wtórnego zo-

Tabela 3. Etapy postępowania w nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie

1. Potwierdzenie oporności na leczenie
2. Wykluczenie oporności rzekomej
3. Identyfikacja i eliminacja niekorzystnych czynników środowiskowych
4. Ograniczenie lub przerwanie stosowania niekorzystnych substancji
5. Poszukiwanie wtórnych przyczyn nadciśnienia, jeśli jest to zasadne
6. Rozpoczęcie stosownego leczenia farmakologicznego
7. Skierowanie pacjenta do specjalisty

(Na podstawie Calhoun i wsp.⁶)

stały wymienione w tabeli 1.

Nie u wszystkich pacjentów poszukiwanie przyczyn nadciśnienia wtórnego jest konieczne i zasadne ekonomicznie. Wskazówki uzyskane ze starannie przeprowadzonego wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań laboratoryjnych często pozwalają na właściwą ocenę możliwych do wykrycia przyczyn. Na podstawie podejrzenia klinicznego oraz interpretacji danych należy zlecić dodatkowe badania diagnostyczne i zastosować odpowiednie leczenie dostosowane do mechanizmów odpowiedzialnych za niedostateczną kontrolę ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie wtórne należy podejrzewać u pacjentów, u których choroba ujawnia się przed 20. r.ż. lub po 50. r.ż., u osób z ciężkim przebiegiem nadciśnienia tętniczego (ciśnienie rozkurczowe przekracza 110 mmHg) oraz w przypadkach licznych niepowodzeń terapeutycznych. Prawdopodobieństwo znalezienia przyczyny wtórnego nadciśnienia tętniczego rośnie z wiekiem, gdyż choroby nerek, bezdech senny czy pierwotny hiperaldosteronizm częściej występują u starszych pacjentów. W badaniu przeglądowym oceniającym 4000 pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, leczonych w ośrodku o trzecim stopniu referencyjności, przyczynę nadciśnienia wtórnego zidentyfikowano u 10% ogółu pacjentów i u 17% pacjentów >60. r.ż.¹⁸ Skuteczne leczenie przyczyny wtórnego nadciśnienia tętniczego zwykle wymaga skierowania pacjenta do specjalisty.

Nowo odkryte przyczyny opornego nadciśnienia tętniczego

Ostatnio wykazano, że podwyższone stężenie aldosteronu w połączeniu z insulinoopornością i otyłością może sprzyjać rozwojowi opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego.¹⁹ U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym należy rutynowo oznaczać stosunek aldosteron/renina w surowicy,²¹ ponieważ częstość występowania hiperaldosteronizmu wtórnego w tej populacji wynosi 17-22%.²⁰ U niektórych pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym obserwuje się podwyższone stężenie aldosteronu i objętości wewnątrznaczyniowej, lecz bez cech pierwotnego hiperaldosteronizmu.²² Czasami, np. u pacjentów z zespołem metabolicznym, podwyższone stężenie aldosteronu jest związane ze zwiększoną ilo-

ścią tkanki tłuszczowej. Aldosteron, zatrzymując sód, prowadzi do zwiększenia objętości krwi krążącej i sprzyja insulinooporności oraz rozwojowi procesów zapalnych. Rola aldosteronu w etiologii opornego nadciśnienia tętniczego może być znacząca.¹⁹

U pacjentów ze źle kontrolowanym bądź opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym często występuje obturacyjny bezdech senny.²³ Znamienne częściej mają oni podwyższone stężenie aldosteronu we krwi w porównaniu z grupą kontrolną.^{24,25} Prowadzone są badania nad związkiem między otyłością, obturacyjnym bezdechem sennym i hiperaldosteronizmem.

Leczenie opornego nadciśnienia tętniczego

Zasady postępowania zebrano w tabeli 3. Oporność na leczenie powinna zostać potwierdzona, niezbędne jest także wykluczenie oporności rzekomej. Należy zidentyfikować niekorzystne czynniki związane ze stylem życia. Kluczowym elementem postępowania powinna być modyfikacja stylu życia polegająca na redukcji masy ciała, zmianie diety oraz zwiększeniu aktywności fizycznej.

Pacjenci z opornym nadciśnieniem tętniczym często stosują nieodpowiednie skojarzenia leków hipotensyjnych oraz suboptymalne dawkowanie. Konieczne jest zastosowanie skutecznych schematów wielolekowych oraz wyeliminowanie substancji upośledzających leczenie. Nie ma zbyt wielu danych sugerujących najlepsze postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u pacjentów z przetrwałym podwyższonym ciśnieniem, przyjmujących kilka leków hipotensyjnych. Należy łączyć preparaty o zróżnicowanym mechanizmie działania, hamujące poszczególne patologiczne procesy prowadzące do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

U pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym często obserwuje się retencję płynów, mimo to w wielu przypadkach stopień wykorzystania leków moczopędnych jest niewystarczający. Zwiększenie dawki diuretyku lub zmiana na inny lek z tej grupy zazwyczaj znacząco poprawiają kontrolę ciśnienia tętniczego. Ocenia się, że leczenie takie jest skuteczne u >60% pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym. Diuretyki tiazydowe są skuteczne u większości pacjentów do czasu pogorszenia się czynności nerek i spadku wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) <30-40 ml/min. Chlortalidon jest skuteczniejszy od hydrochlorotiazyd. W badaniu chlortalidon (25 mg/d) obniżał ciśnienie tętnicze oceniane podczas 24-godzinne go pomiaru w warunkach ambulatoryjnych skuteczniej niż hydrochlorotiazyd (50 mg/d). Diuretyki pętlowe są zwykle niezbędne w kontrolowaniu nadciśnienia tętniczego i objętości krwi krążącej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (eGFR <30 ml/min). Furosemid i bumetanid [lek niezarejestrowany w Polsce – przyp. red.] mają krótki czas działania i powinny być stosowane co najmniej 2x/24h, natomiast torasemid, lek o znacznie dłuższym czasie działania, może być podawany raz lub dwa razy dziennie.⁹

U większości pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym powinno się stosować diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), sartany i antagonistów wapnia w maksymalnych zalecanych i tolerowanych dawkach, chyba że zalecono inne postępowanie, np. w związku z leczeniem wtórnej przyczyny nadciśnienia.⁶ Leczenie z zastosowaniem więcej niż trzech leków dobie-

ra się indywidualnie do pacjenta. U pacjentów z chorobą wieńcową lub zastoinową niewydolnością serca wskazane jest zastosowanie β-adrenolityku. Połączenie działania α- i β-adrenolitycznego może być skuteczniejsze z uwagi na podwójny mechanizm. Leki działające ośrodkowo oraz substancje silnie rozkurczające naczynia krwionośne, np. hydralazyna [lek niedostępny w Polsce – przyp. red.], mogą skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze, ale brak wystarczających danych na temat odległych skutków takiego leczenia, a działania niepożądane występują częściej. Leki te powinny więc być przepisywane przez specjalistów.

U wielu pacjentów dołączenie do stosowanych leków antagonisty receptorów mineralokortykosteroidowych powoduje znaczący spadek ciśnienia tętniczego. Efekt ten potwierdziły doniesienia o częstym występowaniu pierwotnego hiperaldosteronizmu u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, ale nie da się go przewidzieć na podstawie oznaczenia stężenia aldosteronu w surowicy czy aktywności reniny. Ocenia się, że spironolakton obniża skurczowe ciśnienie tętnicze średnio o 25 mmHg, a rozkurczowe o 12 mmHg.⁶ Godny uwagi przykład wspomnianego działania można było zaobserwować u jednego z naszych pacjentów. Dodanie do stosowanej monoterapii spironolaktonu (25 mg dwa razy dziennie) spowodowało w ciągu tygodnia redukcję ciśnienia skurczowego o ponad 70 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o ponad 20 mmHg. U odpowiednio dobranych pacjentów dodanie do stosowanych leków (z reguły inhibitorów ACE lub sartanów) antagonisty receptorów dla mineralokortykosteroidów ma niewielki wpływ na wzrost ryzyka wystąpienia hiperkaliemii. Mimo to należy uważnie monitorować stan pacjentów:⁶ pacjenci w starszym wieku, z cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek, a także osoby leczone inhibitorami ACE, sartanami lub NLPZ znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka hiperkaliemii.

Zmiana schematu przyjmowania leków hipotensyjnych, polegająca na przyjmowaniu co najmniej jednego leku na noc, może poprawić dobową kontrolę ciśnienia tętniczego, a przede wszystkim obniżyć nocne ciśnienie tętnicze. Niedawno zakończone badania wskazują, że nocne wartości ciśnienia tętniczego lepiej korelują z ryzykiem sercowo-naczyniowym niż wartości dzienne. Wspólnie z pacjentem należy rozważyć potencjalne korzyści z zastosowania takiego schematu dawkowania, uwzględniając, że taka zmiana może zmniejszyć stopień przestrzegania planu leczenia.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego nie ma racjonalnych przesłanek do łączenia leków z tej samej grupy lub o zbliżonym mechanizmie działania. Nie potwierdzono zasadności łączenia inhibitorów ACE z sartanami ani dihidropirydyn z niedihidropirydynowymi antagonistami wapnia. W badaniach wykazujących korzyści takich skojarzeń nie stosowano zazwyczaj maksymalnych dawek poszczególnych leków lub badania te nie były właściwie zaprojektowane. Badanie ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) stawia znak równości między inhibitorami ACE oraz sartanami w leczeniu pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową oraz cukrzycą wysokiego ryzyka; w dalszej części wykazano brak dodatkowych korzyści z terapii skojarzonej tymi lekami. Leczenie skojarzone wiązało się

z częstszym występowaniem działań niepożądanych ze strony nerek oraz spadkiem eGFR.²⁶

Leczenie skojarzone pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym należy ustalać indywidualnie, uwzględniając uzyskane już korzyści, historię działań niepożądanych, choroby współistniejące, preferencje pacjenta oraz ograniczenia finansowe. Jeśli po zastosowaniu leczenia skojarzonego czterema lekami nie uzyskano zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego, należy skierować pacjenta do hipertensjologa.

Wnioski

Z powodu starzenia się społeczeństwa, rosnącego odsetka osób otyłych i związanego z tym wzrostu częstości zachorowań na cukrzycę oraz przewlekłą chorobę nerek częstość występowania nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie będzie się zwiększać. Wciąż nie ustalono precyzyjnie zasad postępowania w nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie oraz nie poznano odległych skutków choroby. Niezbędne są dalsze badania nad chorobowością i umieralnością w celu określenia strategii postępowania i lepszej identyfikacji zagrożonych tą chorobą pacjentów.

Duże znaczenie mają wykrywanie i modyfikacja wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz in-

nych czynników predysponujących do rozwoju tej choroby. Często konieczne jest wdrożenie intensywnego leczenia nacelowanego na poszczególne procesy patofizjologiczne, ale modyfikacja stylu życia i inne metody niefarmakologiczne również mogą okazać się skuteczne. Światowe rozpowszechnienie problemu wymaga współpracy zespołów badawczych z różnych krajów oraz poprawy przepływu informacji dotyczących trudności w kontrolowaniu nadciśnienia tętniczego.

Oświadczenie

Nie zgłoszono konfliktu interesów

Adres do korespondencji: Marion R. Wofford, Department of Medicine, Division of General Internal Medicine/Hypertension, University of Mississippi Medical Center, 2500 North State Street, Jackson, MS 39216, USA. E-mail: Mwofford@medicine.umsmed.edu

© 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. Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al.: Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007; 49:69-75.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC report. *JAMA* 2003, 289:2560-2572.
3. American Heart Association: Heart disease and stroke statistics-2009 update. *Circulation* 2009, 119:e21-e181.
4. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C: Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension* 2005, 46:261-262.
5. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al.: Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002, 360:1347-1360.
6. Calhoun DA, Jones DA, Textor S, et al.: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008, 51:1403-1419.
7. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al.: Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000, 36:594-599.
8. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: 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.
9. Sarafidis PA, Bakris GL: Resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52:1749-1757.
10. Pickering TG, White WB, American Society of Hypertension Writing Group: ASH Position Paper: home and ambulatory blood pressure monitoring. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008, 10:850-855.
11. Pickering TG, Shimbo D, Hass D: Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006, 354:2368-2374.
12. Ogedegbe G: Barriers to optimal hypertension control. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008, 10:644-646.
13. Minor DS, Wofford MR, Jones DW: Racial and ethnic differences in hypertension. *Curr Atheroscler Rep* 2008, 10:121-127.
14. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP: Incidence and precursors of hypertension in young adults; the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987, 16:235-251.
15. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al.: Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation* 2006, 113:898-918.
16. Wofford MR, Hall JE: Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. *Curr Pharm Des* 2004, 10:3621-3637.
17. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al.: Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement for the American Heart Association. *Hypertension* 2006, 47:296-308.
18. Moser M, Setaro JF: Resistant or difficult to control hypertension. *N Engl J Med* 2006, 355:355-385.
19. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M: The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009, 150:776-783.
20. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al.: Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002, 40:892-896.
21. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S: Mechanisms and treatments of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008, 10:239-244.
22. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubanama MN, et al.: Characterization of resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2008, 168:1159-1164.
23. Logan AC, Perlikowski SM, Mente A, et al.: High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001, 19:1-7.
24. Pratt-Ubanama MN, Nishizaka MK, Boedefeld MD, et al.: Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007, 131:453-459.
25. Goodfriend TL, Calhoun DA: Resistant hypertension, obesity, and aldosterone. Theory and therapy. *Hypertension* 2004, 43:518-524.
26. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al.: Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008, 372:547-553



Komentarz:

dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny

prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie jest częstym problemem klinicznym zarówno w praktyce lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jak i specjalistów. Dokładne dane na temat częstości jego występowania nie są dostępne, ale obserwuje się je u ok. 20% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. Nadciśnienie odporne wiąże się często z powikłaniami narządowymi, takimi jak przerost lewej komory, pogrubienie ścian tętnic czy nefropatia, która może dodatkowo zmniejszać reaktywność ciśnienia tętniczego na leczenie hipotensyjne. W rezultacie ryzyko sercowo-naczyniowe u tych pacjentów jest bardzo wysokie.

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2008 r. nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie rozpoznaje się, gdy nie udaje się osiągnąć docelowych wartości po zastosowaniu trzech leków (w tym diuretyku) właściwie skojarzonych i zaleconych w odpowiednich dawkach. Przypominamy, że według ostatnich wytycznych European Society of Hypertension (ESH) z 2009 r. za docelowe uważa się wartości ciśnienia tętniczego <140/90 mmHg. Zalecenie obniżania ciśnienia tętniczego do <130/80 mmHg u pacjentów z cukrzycą lub chorobą sercowo-naczyniową nie znajduje jednoznacznego potwierdzenia w dowodach z badań klinicznych. Podobnie nie ma dowodów na to, że docelowe ciśnienie skurczowe u pacjentów w podeszłym wieku powinno wynosić <140 mmHg. Zgodnie z wytycznymi American Heart Association (AHA) nadciśnienie odporne rozpoznaje się, gdy nie udaje się osiągnąć docelowych wartości ciśnienia tętniczego pomimo stosowania trzech leków hipotensyjnych z różnych grup (w tym niekoniecznie diuretyku, choć wytyczne zalecają, by był obecny). Rozpoznaje się je także u pacjentów, u których udało się uzyskać kontrolę nadciśnienia, ale dopiero po zastosowaniu czterech lub więcej leków hipotensyjnych. Warto zauważyć, że w USA prawidłowe wartości ciśnienia osiąga się u 37% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podczas gdy w Polsce tylko u 14%.

Bardzo istotną sprawą jest odróżnienie nadciśnienia opornego od nadciśnienia rzekomo opornego lub niekontrolowanego.

Autorki omawiają przyczyny nadciśnienia rzekomo opornego i niekontrolowanego oraz podkreślają rolę relacji lekarza z pacjentem. Rozmawiając z pacjentem, poświęcając mu czas i okazując zainteresowanie, można stwierdzić i skorygować nieprawidłowości związane z jego stylem życia (np. brak aktywności fizycznej, duża ilość soli w diecie) oraz poznać przyczyny braku współpracy z lekarzem (np. niezrozumienie zaleceń, zapominanie o zażyciu leku). Taka postawa zapobiega również inercji terapeutycznej.

Etiologia nadciśnienia opornego jest najczęściej wieloczynnikowa, a wśród najważniejszych czynników wymienia się m.in. otyłość i nadmiar soli w diecie. Osoby z nadciśnieniem tętniczym nie powinny spożywać więcej niż 5 g soli kuchennej/24h (do 85 mmol sodu). Ograniczenie spożycia sodu do 75-100 mmol/24h (4,35-5,8 g NaCl) powoduje spadek ciśnienia tętniczego średnio o 2-8 mmHg (wytyczne PTNT z 2008 r.). Niektórzy pacjenci wykazują sodowrażliwość (pacjenci starsi, z niewydolnością nerek, cukrzycą, otyłością, występującym rodzinnie nadciśnieniem tętniczym). Nadwaga i sodowrażliwość są ze sobą ściśle powiązane. Nadmierne spożycie soli przez osoby z nadwagą prowadzi po dwóch tygodniach do znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego. Po normalizacji masy ciała ciśnienie tętnicze osiąga prawidłowe wartości. Autorki artykułu przypominają, że zbyt duża podaż sodu powoduje nie tylko wzrost ciśnienia tętniczego, ale także osłabienie działania leków hipotensyjnych z większości grup.

Ograniczenie podaży sodu jest prawdopodobnie korzystne u wszystkich pacjentów poddanych terapii hipotensyjnej, a na pewno przynosi korzyść u osób stosujących leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) – inhibitory ACE lub sartany.

Przyczyną rozpowszechnienia otyłości są czynniki związane ze współczesnym stylem życia, takie jak wysokokaloryczna dieta czy mała aktywność fizyczna. Wpływ redukcji masy ciała na obniżenie ciśnienia tętniczego został dobrze udokumentowany. Jedna z metaanaliz obejmująca 25 badań klinicznych z randomizacją wykazała, że zmniejszenie masy ciała o 5,1 kg wiąże się z redukcją ciśnienia skurczowego o 4,4 mmHg, a rozkurczowego o 3,6 mmHg. W dalszej analizie podgrup stwierdzono, że ciśnienie tętnicze zmniejszyło się w podobnym stopniu u osób z nadciśnieniem tętniczym i bez niego; ciśnienie tętnicze zmniejszyło się bardziej u osób, u których redukcja masy ciała była większa.

Autorki artykułu zwracają uwagę, że nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie może wystąpić u osób stale stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Poza bezpośrednim działaniem presyjnym tych leków, wynikającym prawdopodobnie z hamowania produkcji wazodylatacyjnych prostaglandyn, a także retencji sodu i wody, istotniejsze wydaje się ograniczanie skuteczności hipotensyjnej większości grup leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia (poza antagonistami wapnia). Wytyczne AHA mówią o presyjnym działaniu wszyst-

kich NLPZ, włącznie z kwasem acetylosalicylowym. Badania Hermidy i wsp. wykazały jednak, że kwas acetylosalicylowy podawany rano w małej dawce pacjentom z nadciśnieniem tętniczym działa przeciwzakrzepowo i poprawia funkcję śródbłonna, natomiast zastosowany wieczorem działa dodatkowo hipotensyjnie. Gdyby działanie hipotensyjne kwasu acetylosalicylowego się potwierdziło, lek ten mógłby zostać zakwalifikowany do grupy chronoterapeutyków, a więc leków o odmiennych efektach działania w zależności od pory podania.

U znacznego odsetka pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie rozpoznaje się wtórne nadciśnienie tętnicze. Pod tym pojęciem rozumiemy stan, w którym na podstawie określonych schematów diagnostycznych można zidentyfikować przyczynę podwyższonej wartości ciśnienia tętniczego. Wtórne formy nadciśnienia występują rzadko (5-10%), a niektóre jego postaci sporadycznie. Diagnostyka wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego może wymagać przeprowadzenia drogich, złożonych i inwazyjnych badań. Wofford i Minor podkreślają, że w przypadku podejrzenia nadciśnienia tętniczego wtórnego należy skierować pacjenta do hipertensjologa. Autorki wymieniają kilka stanów patologicznych, które mogą być przyczyną wtórnego nadciśnienia tętniczego. Z klinicznego punktu widzenia chcielibyśmy zwrócić szczególną uwagę na dwie jednostki chorobowe, które naszym zdaniem zbyt rzadko bierze się pod uwagę:

Obturacyjny bezdech senny (OBS). Ocenia się, że kryteria rozpoznania OBS spełnia 2% kobiet i 4% mężczyzn. Coraz więcej danych wskazuje na to, że OBS jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Obie patologie są silnie ze sobą powiązane. Nadciśnienie tętnicze występuje u 40-60% pacjentów z OBS, natomiast OBS można rozpoznać u 30-50% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Związek ten jest szczególnie silny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów ze źle kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, przyjmujących trzy różne leki hipotensyjne, OBS rozpoznano u 83% osób, u których wcześniej go nie podejrzewano. Stwierdzono ponadto, że im bardziej nasilony jest bezdech podczas snu, tym większe prawdopodobieństwo oporności na leczenie hipotensyjne. Mechanizmy nadciśnienia wywołanego przez powtarzające się bezdechy podczas snu nie zostały w pełni wyjaśnione. 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. Są również silne dowody przemawiające za udziałem aktywacji współczulnej w nadciśnieniu związanym z OBS. Istnieją także doniesienia wskazujące na aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Pierwotny i wtórny hiperaldosteronizm. Wtórny aldosteronizm dotyczy ok. 20% osób z nadciśnieniem opornym na le-

czenie i powinien być zawsze brany pod uwagę w tej grupie chorych. Autorki omawianego artykułu uważają, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym powinno się rutynowo oznaczać stosunek aldosteron/renina w surowicy. U tych chorych występuje podwyższone stężenie aldosteronu i objętości wewnątrznaczyniowej, bez cech pierwotnego hiperaldosteronizmu. Warto też pamiętać, że pacjenci z OBS znacznie częściej mają podwyższone stężenie aldosteronu we krwi w porównaniu z kontrolną grupą osób zdrowych. Prowadzone są badania nad związkiem między otyłością, obturacyjnym bezdechem sennym i hiperaldosteronizmem. Chociaż z wcześniejszych badań wynikało, że pierwotny hiperaldosteronizm jest rzadką przyczyną nadciśnienia wtórnego, okazuje się, że może dotyczyć nawet 20% chorych z nadciśnieniem opornym. Przypomnijmy, że hipokaliemia, która dawniej uważana była za charakterystyczną cechą tego zespołu, stanowi późny objaw nadmiaru aldosteronu.

Nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie ma niekiedy podłoże genetyczne. Interesujący kierunek badań nad patogenezą nadciśnienia wytyczają prace nad znaczeniem mutacji genów podjednostek nabłonkowego kanału sodowego (EnaC – *epithelial sodium channel*) w nerkach. Zauważono również, że allel dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowej typu 2 (CYP3A5*1) sprzyja oporności na terapię hipotensyjną. Enzym CYP3A5 pełni ważną funkcję w przemianach metabolicznych kortyzolu i kortykosteronu, szczególnie w nerkach.

Wofford i wsp. zwracają uwagę na częste w opornym nadciśnieniu tętniczym problemy nieodpowiedniego skojarzenia leków hipotensyjnych oraz suboptymalnego dawkowania. Przypomnijmy, że w wytycznych ESH z 2009 r. wśród zalecanych kombinacji leków wymienia się dwa schematy terapii skojarzonej z udziałem diuretyku: inhibitor ACE + diuretyk, sartan + diuretyk. Najbardziej racjonalną kombinacją trzech leków wydaje się: inhibitor ACE + antagonist wapnia + diuretyk.

W związku z rozpowszechnionym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie wysokim stężeniem aldosteronu często skuteczne jest dołączenie do terapii hipotensyjnej antagonisty receptora mineralokortykowego. W badaniu ASCOT zaobserwowano, że dodanie do stosowanych leków spironolaktonu zwiększa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym efekt hipotensyjny terapii, nawet gdy lek ten podany jest w małej dawce (25-50 mg/24h). Takie postępowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym zalecają wytyczne European Society of Hypertension/European Society of Cardiology z 2007 r. Kwestia, czy dobra odpowiedź na leki z grupy antagonistów aldosteronu u niektórych pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym wynika z niewykrytego pierwotnego hiperaldosteronizmu, czy z wtórnego hiperaldosteronizmu wywołanego np. niektórymi lekami, nie została dotychczas wyjaśniona. Autorki wspominają o zastosowaniu i skuteczności leków działających ośrodkowo oraz leków wazodylatacyjnych,

np. hydrałazyny, podkreślając, że powinny być one wprowadzane do terapii przez hipertensjologa.

W artykule zabrakło omówienia nowych preparatów, które mogą mieć znaczenie w tej grupie pacjentów. Trwają badania nad inhibitorami receptora dla endoteliny (ETA) – sentanami. Pierwszym badaniem klinicznym przeprowadzonym na ludziach była ocena wpływu bosentanu – nioselektywnego inhibitora ETA na leczenie idiopatycznego nadciśnienia płucnego. Wynik badania był pozytywny i w 2002 r. zatwierdzono ten lek do leczenia nadciśnienia płucnego na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy. Obecnie trwają badania dotyczące zastosowania w nadciśnieniu tętniczym opornym darusentanu – selektywnego inhibitora ETA typu A. We wrześniu 2009 r. Weber i wsp. opublikowali wyniki badania III fazy DAR-311 (inna nazwa DORADO), które wykazało dodatkowy wpływ hipotensyjny darusentanu u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym. Celem badania było porównanie darusentanu z substancją aktywną farmakologicznie oraz z placebo u pacjentów z opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym. Stosowanie leku było związane z występowaniem działań niepożądanych w postaci obrzęków, nie udało się natomiast ustalić docelowej efektywnej klinicznie dawki terapeutycznej. Sponsor badania klinicznego III fazy DAR-312/DORADO-AC stwierdził, że nie udało się wykazać wpływu darusentanu na złożony pierwszorzędowy punkt końcowy.

Wofford i wsp. nie wspominają o innych niefarmakologicznych metodach leczenia nadciśnienia opornego. W terapii OBS stosuje się specjalne maski wytwarzające dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP – *continuous positive airway pressure*), które zapobiegają zapadaniu się górnych dróg oddechowych i powstawaniu obturacji. Dzięki temu podczas snu nie następuje wzrost ciśnienia tętniczego oraz aktywacja układu współczulnego. Istnieją dowody na to, że regularne używanie maski może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego także w trakcie czuwania, co ma istotne przełożenie na zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Stosunkowo nową metodą leczenia nadciśnienia opornego jest elektryczna aktywacja odruchu baroreceptorów zatoki szyjnej za pomocą wszczepionego generatora impulsów. Ostatnie prace doświadczalne i obserwacje kliniczne wskazują, że możliwe jest dłu-

gotrwałe obniżenie ciśnienia tętniczego przez przewlekłą stymulację baroreceptorów. Odruch z baroreceptorów zapobiega gwałtownym wzrostom ciśnienia tętniczego, nie wpływa natomiast na jego długookresowe zmiany. W przebiegu nadciśnienia tętniczego aktywność baroreceptorów ulega przestawieniu na wyższy poziom, ich przewlekła stymulacja powoduje spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, zwolnienie akcji serca, zmniejszenie stężenia katecholamin w surowicy, niewielki spadek aktywności reninowej osocza oraz niewielką retencję płynów.

Ciekawą, nową metodą leczenia nadciśnienia tętniczego opornego jest denerwacja za pomocą zabiegu ablacji nerwów nerkowych położonych pod przydanką tętnicy nerkowej. Przerzywa to odruch nerwowo-nerkowy uważany obecnie za istotny czynnik rozwoju nadciśnienia opornego, aktywujący jednocześnie mechanizmy nerkowe i adrenergiczne wzrostu ciśnienia.

Obie opisane wyżej metody interwencyjne to jednak rozwiązanie dla pacjentów z nadciśnieniem rzeczywiście opornym, po wykluczeniu znanych przyczyn i zastosowaniu wszystkich dostępnych metod farmakologicznych. W Polsce tą metodą terapii hipotensyjnej zajmuje się Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii w Gdańsku.

Piśmiennictwo:

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51;1403-1419.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension management: A European Society of Hypertension (ESH) Task Force Document *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.
3. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008, suppl. C.
4. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM et al. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002;15:333-339.
5. Weber MA, Black H, Bakris G et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1423-1431.
6. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J. Intern. Med.* 2008;263:336-352.
7. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C et al. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46:975-83.
8. Neter JE, Stam BE, Kok FJ et al. Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
9. Hermida RC, Fernandez JR, Ayala DE et al. Influence of aspirin usage on blood pressure: dose and administration-time dependencies. *Chronobiol. Int.* 1997;14:619-637.