

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Oporne nadciśnienie tętnicze w praktyce lekarza rodzinnego

## Resistant hypertension in general practice

EWA ŻUKOWSKA-SZCZECHOWSKA<sup>B, D-F</sup>, BARTŁOMIEJ KISZKA<sup>B, D-F</sup>

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Nadciśnienie tętnicze oporne jest przedmiotem zainteresowania zarówno lekarzy specjalistów, jak i lekarzy rodzinnych. Szacuje się, że wśród leczonych hipotensyjnie 12–13% stanowią pacjenci z opornym nadciśnieniem tętniczym (ONT). Korzystając z algorytmów przyjętych przez towarzystwa naukowe, należy u takich chorych za pomocą dostępnych metod wykluczyć efekt białego fartucha, nadciśnienie rzekomooporne i wtórne. Warto zwrócić uwagę na stopień przestrzegania przez chorych zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia oraz odpowiednio wykorzystywać leki diuretyczne. Obecnie, w leczeniu ONT dostępne są oprócz farmakoterapii także metody zabiegowe: denerwacja tętnic nerkowych, stymulacja odruchu z baroreceptorów zatoki szyjnej.

**Słowa kluczowe:** oporne nadciśnienie tętnicze, podstawowa opieka zdrowotna.

**Summary** Both specialists and general practitioners are interested in resistant hypertension. Recent data suggest that incidence of resistant hypertension is about 12–13% of hypertensive adults treated with medications. The white-coat effect, pseudoresistant hypertension and secondary causes of hypertension should be ruled out according to guidelines. One should pay attention to lifestyle modifications and adequate diuretic treatment. Catheter-based renal sympathetic denervation and Rheos Baroreflex Activation Therapy System are newly recommended for the treatment of resistant arterial hypertension.

**Key words:** resistant hypertension, primary care.

## Wstęp

Wśród schorzeń przewlekłych diagnozowanych i leczonych przez lekarzy rodzinnych dominuje nadciśnienie tętnicze, a pacjenci z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie znajdują się również pod ich opieką [1, 2]. Oporne nadciśnienie tętnicze (ONT) jest więc przedmiotem zainteresowania nie tylko hipertensjologów, kardiologów czy nefrologów. Skala zjawiska oporności dotyczy według różnych opracowań od kilku do kilkunastu, a według niektórych – nawet kilkudziesięciu procent osób leczonych hipotensyjnie. Opublikowana w 2011 r. analiza danych z badania NHANES, prowadzonego w Stanach Zjednoczonych w latach 2003–2008, potwierdza ONT u 12,8% osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego [3]. Podobnie ocena populacji hiszpańskiej wykazała obecność ONT u 12% osób leczonych hipotensyjnie [4].

Szczegółowe wskazówki dotyczące postępowania w opornym nadciśnieniu tętniczym zostały przedstawione przez American Heart Association (AHA) w 2008 r., w wytycznych European Society of Hypertension i European Society of Cardiology (ESH/ESC) w 2007 r. z aktualizacją ESH z 2009 r. oraz w rodzimych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLR) z 2008 r., a także PTNT z 2011 r. Wiele przydatnych informacji na temat opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego można znaleźć na anglojęzycznej stronie internetowej: [www.poweroverpressure.com](http://www.poweroverpressure.com). Zgodnie z przyjętą definicją, za oporne nadciśnienie tętnicze uważa się sytuację, w której pacjent leczony co najmniej 3 lekami hipotensyjnymi, w tym diuretykiem, w odpowiednich dawkach i skojarzeniu, nie osiąga ciśnienia docelowego [5, 6]. Niektórzy autorzy proponują inną definicję, w której oporność oznacza osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (CTK) za pomocą 4 i więcej leków hipotensyjnych [7–9].

Uznaje się, że rokowanie u chorych z ONT jest gorsze niż u chorych z prawidłową kontrolą CTK. Częściej występują u nich dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak: cukrzyca, obturacyjny bezdech senny, przewlekła choroba nerek, częściej dochodzi też do powikłań sercowo-naczyniowych, przede wszystkim mózgowych [10].

## Postępowanie i ocena przyczyn

Jeżeli chory spełnia kryteria oporności, to zgodnie z przyjętymi zaleceniami należy w pierwszej kolejności wykluczyć rzekomooporne nadciśnienie tętnicze. W tym celu optymalnie wykonuje się całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego (ang. *ambulatory blood pressure monitoring* – ABPM) lub ocenia zapis pomiarów wykonywanych samodzielnie przez pacjenta w domu (ang. *self blood pressure monitoring* – SBPM; *home blood pressure monitoring* – HBPM) [6]. Obecnie, ze względu na wciąż wysokie koszty aparatów do ABPM, w codziennej praktyce lekarza rodzinnego należy myśleć przede wszystkim o pomiarach domowych, wykonywanych według uznanych algorytmów, automatycznymi aparatami posiadającymi odpowiednią walidację (lista aparatów: [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org) lub załącznik nr 4 do wytycznych PTNT 2011) [6]. Zalecanym przez PTNT schematem pomiarów domowych, zwłaszcza w tygodniu poprzedzającym wizytę, są 2 pomiary rano i 2 wieczorem (przed przyjęciem leku i przed jedzeniem), przez 7 kolejnych dni. Należy obliczyć średnią ze wszystkich pomiarów z wyłączeniem zapisów z pierwszego dnia [6]. Chory musi być poinformowany o konieczności wykonywania pomiarów w pozycji siedzącej, po 5-minutowym odpoczynku. Ramię do pomiaru powinno znajdować się na wysokości serca i być podparte, obie stopy nieskrzyżowane, ułożo-

ne na podłożu, a plecy muszą mieć zapewnione oparcie. Podczas mierzenia ciśnienia tętniczego chory nie powinien prowadzić rozmowy oraz powstrzymać się na 30 minut przed badaniem od jedzenia, picia napojów zawierających kofeinę, palenia tytoniu i wysiłku fizycznego [11]. Dokładne praktyczne wskazówki, jak prawidłowo przeprowadzać pomiary domowe, znajdują się w wytycznych ESH z 2010 r. oraz wspólnych zaleceniach American Heart Association, American Society of Hypertension i Preventive Cardiovascular Nurses Association (AHA/ASH/PCNA) z 2008 r. Powinno się również zwrócić uwagę na rozbieżności w różnych wytycznych dla średnich wartości granicznych ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych (**ESH/ESC 2007**:  $\geq 130$ – $135/85$  mm Hg; **AHA/ASH/PCNA 2008**:  $\geq 135/85$  mm Hg; **ESH 2010**:  $\geq 135$  i/lub  $\geq 85$  mm Hg – nieprawidłowe,  $< 130$  i/lub  $< 80$  mm Hg – prawidłowe; **NICE 2011**:  $\geq 135/85$  mm Hg; **PTNT 2011**:  $\geq 130/80$  mm Hg) [10]. Najczęstszymi przyczynami rzekomej oporności na leczenie w codziennej praktyce klinicznej są: błędy w pomiarach ciśnienia tętniczego (np. za mały mankiet), efekt białego fartucha, brak stosowania się chorych do zaleceń, znaczna sztywność naczyń u osób starszych, zastosowanie niewłaściwych połączeń lekowych, zbyt małych dawek leków czy nieumiejętne wykorzystanie w terapii diuretyku (np. bez dostosowania do stopnia wydolności nerek) oraz inercja terapeutyczna [12].

Kolejnym krokiem, w algorytmie przyjętym przez PTNT, jest zwrócenie uwagi na stopień przestrzegania zaleceń nefarmakologicznych i zmian w stylu życia. W wytycznych AHA z 2008 r. otyłość i nadmierne spożycie soli kuchennej, obok zaawansowanego wieku, wyższych wartości wyjściowych ciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby nerek, cukrzycy i przerostu mięśnia sercowego, są wymieniane jako czynniki związane z rozwojem ONT. Należy informować chorego o korzyściach wynikających z redukcji masy ciała w postaci zarówno obniżenia wartości CTK (szacunkowo redukcja masy ciała o 10 kg powoduje obniżenie ciśnienia skurczowego o 5–20 mm Hg), jak i poprawy insulinowrażliwości. Natomiast ograniczenie spożycia soli kuchennej (zgodnie z zaleceniami PTNT:  $< 5$  g na dobę) jest niejednokrotnie utrudnione ze względu na powszechne użycie chlorku sodu (NaCl) – 85% spożywanej soli (sodu) jest już zawarta w produktach przetworzonych, a bezpośredni wpływ można mieć tylko na 15% spożywanego NaCl [10]. Chorzy powinni uważnie zapoznawać się z informacjami na etykietach i wybierać produkty z najniższą zawartością sodu, unikać żywności konserwowanej oraz słonych przekąsek [10]. Uznany sposobem pomiaru spożycia sodu jest ocena jego wydalania w dobowej zbiorce moczu. Bez względu należy zachęcać chorych do rezygnacji z palenia papierosów oraz nadużywania alkoholu.

Bardzo ważna, w poznaniu możliwych przyczyn oporności ciśnienia tętniczego na leczenie, jest ocena interakcji lekowych oraz roli leków pozahipotensyjnych i środków spożywczych przyjmowanych przez chorego. Często za pogorszenie kontroli ciśnienia odpowiadają przyjmowane w nadmiarze niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które osłabiają działanie wszystkich klas leków przeciwnadciśnieniowych. NLPZ powodują wzrost średniego ciśnienia tętniczego około 5 mm Hg przez zahamowanie nerkowej produkcji prostaglandyn, zmniejszenie przepływu nerkowego i retencję sodu. Podobny wpływ na ciśnienie tętnicze mają selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 [12]. Leki sympatykomimetyczne, doustne środki antykoncepcyjne, steroidy nadnerczowe, erytropoetyna, cyklosporyna i takrolimus również mogą utrudniać osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Należy ponadto zwrócić uwagę na spożywanie dużych ilości wyrobów zawierających lukrecję (niektóre słodycze), preparatów z żeń-szenia, johimbiny, wyciągu z ma huang zawierającego efedrynę, przyjmowanie kokainy, amfetaminy i innych narkotyków aktywujących układ współczulny [12].

Badając chorego z ONT warto ponownie rozważyć możliwość istnienia wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego. Najczęstsze to: obturacyjny bezdech senny, pierwotny aldosteronizm, zwężenie tętnicy nerkowej czy

przewlekła choroba nerek. Należy pamiętać także o rzadszych wtórnych przyczynach ONT, takich jak: pheochromocytoma, zespół Cushinga, koarktacja aorty, nadczynność przytarczyc czy zespół rakowiaka. Wykazano ponadto, że pacjenci z depresją są bardziej skłonni do nieprzestrzegania reżimu terapeutycznego. Podobnie utrzymujące się przewlekłe stany lękowe, zespoły bólowe oraz zaburzenia struktury snu o typie bezsenności mają związek z występowaniem ONT [10, 12].

## Leczenie

W leczeniu pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym należy zwrócić uwagę na optymalne wykorzystanie leków diuretycznych, z uwzględnieniem stopnia wydolności nerek. Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne są najbardziej skuteczne u osób z prawidłową czynnością wydalniczą nerek, a jeżeli przesączanie kłębuszkowe (GFR) jest niższe niż 40 ml/min, to ich działanie jest znacznie osłabione. Przy przesączaniu kłębuszkowym poniżej 30 ml/min leki te są nieskuteczne i nie mają zastosowania. W takich przypadkach, nawet u osób z GFR poniżej 15 ml/min, można wykorzystywać diuretyki pętlowe [7, 10, 12]. Jeżeli nie osiąga się wartości ciśnienia docelowego, należy rozważyć włączenie antagonisty receptora dla aldosteronu (np. spironolakton). Pacjenci z ONT często są leczeni za pomocą schematów zawierających 3 i więcej preparatów hipotensyjnych. Korzystne, ze względu na zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek, jest wówczas zastosowanie leków złożonych, zawierających dwie, a nawet trzy substancje o działaniu hipotensyjnym. Udowodniono, że takie postępowanie poprawia współpracę i przestrzeganie zaleceń. Spośród leków beta-adrenolitycznych poleca się wybór preparatu o dodatkowym działaniu alfa-adrenolitycznym. Chorzy z ONT mogą uzyskać redukcję CTK po włączeniu do leczenia starszych grup lekowych. Ostatnio do leczenia chorych z ONT wprowadzono metody zabiegowe, takie jak: denerwacja tętnic nerkowych – DTN (cewnik Symplicity) oraz stymulacja elektryczna odruchu z baroreceptorów zatoki szyjnej (system Rheos) [10]. Wskazaniem do zabiegu denerwacji tętnic nerkowych jest utrzymujące się ciśnienie skurczowe  $\geq 160$  mm Hg w pomiarach klinicznych, przy wykluczeniu postaci wtórnych oraz nadciśnienia białego fartucha. Zabieg wykonuje się u osób z odpowiednią anatomią tętnic nerkowych, a jego efekty są trwałe. Niektóre prace wskazują na pozytywny wpływ DTN na metabolizm glukozy i przebieg obturacyjnego bezdechu sennego. System Rheos natomiast powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego przez stymulację odruchu z baroreceptorów zatoki szyjnej. Metoda wymaga jednak przewlekłego stosowania, gdyż wartości ciśnienia tętniczego ponownie wzrastają po wyłączeniu urządzenia. Również w leczeniu farmakologicznym próbuje się wykorzystywać nowe kierunki i punkty uchwytu. Przydatne w terapii ONT mogą się okazać blokery receptora dla prereniny, inhibitory syntazy aldosteronu, blokery receptorów dla endoteliny czy leki wpływające na układ renalazy. Trwają prace nad wykorzystaniem u ludzi szczepionki przeciw angiotensynie II [10].

## Podsumowanie

Wśród leczonych hipotensyjnie 12–13% stanowią pacjenci z opornym nadciśnieniem tętniczym (ONT). Korzystając z algorytmów przyjętych przez towarzystwa naukowe, należy u takich chorych, za pomocą dostępnych metod, wykluczyć: efekt białego fartucha, nadciśnienie rzekome oporne i wtórne. Ważne jest, by zwrócić uwagę na stopień przestrzegania przez chorych zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia oraz odpowiednio wykorzystywać leki diuretyczne. Wskazane jest rozważenie włączenia antagonisty receptora dla aldosteronu. Obecnie, w leczeniu ONT dostępne są także metody zabiegowe. W osiągnięciu wartości docelowych ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem opornym może w przyszłości pomóc synteza nowych związków chemicznych o działaniu hipotensyjnym.

## Piśmiennictwo

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
2. Bujnowska-Fedak MM, Sapilak BJ, Steciwko A. Epidemiologia schorzeń i struktura zachorowań w praktyce lekarza rodzinnego. *Fam Med Prim Care Rev* 2011; 13(2): 135–139.
3. Persell DS. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57: 1076–1080.
4. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898–902.
5. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2008 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśn Tętn* 2008; 12: 317–342.
6. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn Tętn* 2011; 15(2): 55–82.
7. 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.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 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.
9. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–2158.
10. Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, i wsp, red. *Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2011.
11. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 779–785.
12. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant Hypertension. An overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749–1757.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Ewa Żukowska-Szczechowska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrzu ŚUM

ul. 3 Maja 13/15

41-800 Zabrze

Tel.: 32 271-25-11

E-mail: ewaszczchowska@poczta.onet.pl; bartekkiszka@op.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.02.2013 r.

Po recenzji: 10.03.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 25.03.2013 r.