

Oporne nadciśnienie tętnicze

Resistant hypertension

Summary

Resistant hypertension is defined as blood pressure that remains above goal (< 140/90 mm Hg for the overall population and < 130/80 for those with diabetes mellitus or high and very high cardiovascular risk) despite of the use of three antihypertensive drugs in a rational combination at full doses and including a diuretic. The exact prevalence of resistant hypertension is unknown, but clinical trials and population studies suggest that it is a common clinical problem, which will increase. The following paper reviews the causes of resistant hypertension (and pseudo-resistance). The diagnosis and treatment options are described. The recommendations for the evaluation and management of patients with resistant hypertension are based on guidelines published by the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the Polish Society of Hypertension and College of Family Physicians in Poland.

key words: resistant hypertension, pseudo-resistance, causes, diagnosis, treatment

Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 3, pages 206–214.

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się nadciśnieniu tętniczemu opornemu na leczenie hipotensyjne. Znalazło to wyraz w wytycznych *European Society of Hypertension* i *European Society of Cardiology* (ESH/ESC) opublikowanych w 2007 roku [1], oraz w najnowszych zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP) z 2008 roku [2]. Duże

zainteresowanie wzbudziły wytyczne *American Heart Association* (AHA, 2008 r.) ze względu na obszerne i szczegółowe ujęcie różnych aspektów diagnostyki i leczenia opornego nadciśnienia tętniczego [3].

Nadciśnienie tętnicze określa się jako oporne, gdy mimo zmian w stylu życia oraz stosowania 3 leków hipotensyjnych w optymalnych dawkach i właściwym skojarzeniu, w tym zawsze diuretyku, nie udaje się osiągnąć wartości docelowych (w pomiarach klinicznych: < 140/90 mm Hg w ogólnej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz < 130/80 mm Hg u osób z cukrzycą i z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego) [1–9]. W zaleceniach AHA występuje również pojęcie kontrolowanego opornego nadciśnienia tętniczego, które rozpoznaje się wówczas, gdy osiągnięcie wartości docelowych wymaga użycia 4 lub więcej leków [3].

Częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego jest trudna do dokładnego oszacowania. W szeroko zakrojonym badaniu znanym pod akronimem ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) co najmniej 15% uczestników zakwalifikowano jako mających oporne nadciśnienie tętnicze [10]. Częstość ta waha się od około 5% chorych w ogólnej praktyce lekarskiej do ponad 50% leczonych na oddziałach nefrologicznych [11]. W specjalistycznych klinikach hipertensjologicznych dochodzi do 20% pacjentów. Można sądzić, że wraz ze starzeniem się populacji i narastającym odsetkiem osób z nadwagą i otyłością, a także coraz częściej rozpoznawaną cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek, problem oporności na leczenie stanie się jednym z głównych wyzwań hipertensjologii, gdyż wymienione stany silnie wiążą się z występowaniem nadciśnienia tętniczego, co udowodniono w szeroko zakrojonych badaniach (NHANES [*National Health and Nutrition Examination Survey*], Framingham, ALLHAT) [3, 10, 12, 13].

Adres do korespondencji: lek. Piotr Zieleń
Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
tel.: (022) 343-43-39; faks: (022) 343-45-17
e-mail: petrosus@poczta.onet.pl

 Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428-5851

Znaczenie kliniczne opornego nadciśnienia tętniczego wiąże się z częstszym występowaniem u tych chorych uszkodzeń narządowych [14, 15], które pogarszają jego przebieg i odpowiedź na leczenie hipotensyjne, co niekorzystnie wpływa na rokowanie. Należy również zauważyć, zazwyczaj liczne, współtowarzyszące czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

W wytycznych AHA wyrażono opinię, że czynnik genetyczny może odgrywać większą rolę u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z ogólną populacją chorych z nadciśnieniem [3].

Rzekoma oporność

Ustalenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie wymaga wykluczenia oporności rzekomej. Może być ona spowodowana wieloma czynnikami [1–9, 16, 17]:

1. Niewłaściwa terapia hipotensyjna — nieodpowiednie skojarzenia lekowe, stosowanie zbyt małych dawek leków, niewłaściwy dobór lub dawkowanie diuretyku.

2. Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków. Wynika ono z nieprawidłowego poinformowania pacjenta przez lekarza o zasadach terapii, braku stałej opieki lekarskiej, działań niepożądanych leków i ich kosztu. U osób w podeszłym wieku niestosowanie się do zaleceń może być spowodowane zaburzeniami pamięci (zmiany organiczne ośrodkowego układu nerwowego). Również choroby psychiczne (w tym depresja) skutkują częstym brakiem współpracy chorego z lekarzem prowadzącym terapię hipotensyjną.

3. Czynniki związane ze stylem życia: otyłość, nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu, nadmierne spożywanie sodu.

Należy podkreślić, że powyższe przyczyny są odpowiedzialne za rzekomą oporność na leczenie. Choć w opracowaniach są często wymieniane jako powodujące rzeczywistą oporność, z samej definicji opornego nadciśnienia tętniczego wynika, że terapia hipotensyjna i zmiany w stylu życia muszą być zastosowane w sposób optymalny.

4. Efekt białego fartucha — podwyższone wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach dokonywanych w gabinecie lekarskim w porównaniu z całodobową rejestracją lub pomiarami wykonywanymi w domu. Nie należy w tym przypadku używać terminu „nadciśnienia białego fartucha”, które odnosi się tylko do osób zdrowych z nieprawidłowymi pomiarami klinicznymi. Ważną rolę w rozpoznaniu, bądź wykluczeniu oporności na leczenie, odgrywają całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego i pomiary dokonywane samodzielnie przez chorego w domu.

5. Nieprawidłowości w pomiarach ciśnienia tętniczego: używanie niewłaściwego mankietu — zbyt małego w stosunku do obwodu ramienia lub dokonywanie pomiaru bez zachowania kilkuminutowego okresu spoczynku.

6. Rzekome nadciśnienie, występujące głównie u osób starszych. Jest ono spowodowane sztywnością ściany tętnicy, która utrudnia skuteczne jej uciśnięcie przez mankiety podczas pomiaru, co sprawia, że jego wyniki są zawyżone w stosunku do wartości rzeczywistych.

Przyczyny oporności na leczenie

Istnieje wiele przyczyn opornego nadciśnienia tętniczego i każda z nich powinna być dokładnie rozważona [1–9]:

- Stosowanie leków i substancji interferujących z leczeniem hipotensyjnym i/lub podwyższających ciśnienie tętnicze. Spośród najważniejszych wymienić należy: niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, doustne środki antykoncepcyjne, leki sympatykomimetyczne (zmniejszające obrzęk błony śluzowej nosa, hamujące łaknienie), kokainę, amfetaminę, erytropoetynę, cyklosporynę, takrolimus, leki przeciwdepresyjne (inhibitory monoaminooksydazy, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), lukrecję, preparaty ziołowe.

- Współistniejące stany kliniczne: insulinooporność/hiperinsulinemia, przewlekły ból, przewlekłe stany lękowe, napady paniki.

- Uszkodzenia narządowe, nieodwracalne bądź odwracalne tylko w niewielkim stopniu.

- Wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego:

1. Obturacyjny bezdech podczas snu [18–21]. Znacznie zwiększa prawdopodobieństwo oporności na leczenie, zwłaszcza u osób otyłych. W niektórych badaniach u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym jego częstość sięga 83%. Objawy nasuwające podejrzenie tego zespołu to chrapanie, poranne bóle głowy, senność i zmęczenie w ciągu dnia, zaburzenia koncentracji, osłabienie libido. W diagnostyce podstawowe znaczenie ma badanie polisomnograficzne. W leczeniu, oprócz modyfikacji stylu życia i ewentualnej interwencji chirurgicznej, stosuje się aparaty wytwarzające dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP, *continous positive airway pressure*).

2. Mięszkowa choroba nerek [22]. Stanowi kolejną, częstą przyczynę nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie. Spośród najważniejszych mechanizmów za to odpowiedzialnych wymienić należy retencję sodu i wody oraz nadmierną aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), co tłu-

maczy zwykle trudny do kontroli przebieg nadciśnienia. U każdego chorego z nadciśnieniem tętniczym powinno się oznaczyć stężenie kreatyniny w osoczu oraz wykonać badanie moczu z oceną obecności białka, leukocytów i erytrocytów [23]. Jeśli ich wyniki są nieprawidłowe, należy przeprowadzić dokładną diagnostykę w celu ustalenia przyczyny miażdżycowej choroby nerek.

3. Nadciśnienie tętnicze spowodowane zwężeniem tętnicy nerkowej (nadciśnienie naczyniowo-nerkowe) [24]. Jest jedną z najczęstszych przyczyn wtórnego nadciśnienia. W przeważającej liczbie przypadków zwężenie spowodowane jest procesem miażdżycowym, u osób młodych (szczególnie u kobiet) częstsza jest dysplazja włóknisto-mięśniowa. Podejrzenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego nasuwać mogą: nagle pojawiające się ciężkie nadciśnienie tętnicze, oporność na leczenie hipotensyjne, wystąpienie nadciśnienia złośliwego, postępujące pogorszenie czynności nerek (zwłaszcza po zastosowaniu antagonistów układu RA), stwierdzenie różnicy wymiarów obu nerek powyżej 1,5 cm, hipokaliemia, szmer w jamie brzusznej, uogólniony proces miażdżycowy, nawracające epizody obrzęku płuc. W celu oceny przepływów w tętnicach nerkowych wykonuje się badanie dupleks Doppler. Kolejny etap postępowania diagnostycznego stanowi angiografia metodą spiralnej tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Metodą referencyjną pozostaje arteriografia tętnic nerkowych [25]. Wybór metody leczenia — farmakologiczne *vs.* angioplastyka — pozostaje ciągle przedmiotem dyskusji i szeroko zakrojonych badań prospektywnych [26–28]. Powinien być indywidualnie rozpatrywany w przypadku każdego pacjenta. Jeśli terapia hipotensyjna nie zapewnia dobrej kontroli ciśnienia tętniczego i/lub funkcja nerek ulega pogorszeniu, powinno się wykonać angioplastykę zwężonej tętnicy (gdy podłożem zmian jest proces miażdżycowy — uzupełnioną o implantację stentu). W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do angioplastyki ze względu na charakter zmian, a wymagają rewaskularyzacji, pozostaje wybór leczenia chirurgicznego.

4. Pierwotny hiperaldosteronizm [29]. Stanowi on jedną z najczęstszych przyczyn opornego nadciśnienia tętniczego, ale częstość jego występowania jest różnie oceniana. W badaniach obejmujących niewielką liczbę chorych oceniano, że występuje nawet u około 20% pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym [30, 31], ale w dużym, ostatnio opublikowanym badaniu autorów greckich potwierdzono go u 11% spośród 1616 osób z oporną na leczenie postacią nadciśnienia tętniczego [32]. Pierwotny hiperal-

dosteronizm należy rozważyć w przypadku złej kontroli ciśnienia tętniczego, mimo właściwie prowadzonej terapii hipotensyjnej, stwierdzenia uszkodzeń narządowych nieadekwatnych do stopnia nadciśnienia tętniczego, wykazania spontanicznej lub znacznie nasilonej po diuretykach hipokaliemii. Oznaczenie wskaźnika aldosteronowo-reninowego może być wstępnym testem diagnostycznym, wymagającym jednak dalszego potwierdzenia [33]. W obrazowaniu nadnerczy wykorzystuje się tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, a także scyntyografię z użyciem analogów cholesterolu znakowanych radioizotopem. W przypadku gruczolaka nadnercza postępowaniem z wyboru jest laparoskopowa adrenalectomia, zaś u chorych z obustronnym przerostem kory nadnerczy stosuje się leczenie zachowawcze oparte na podawaniu antagonistów aldosteronu.

5. Guz chromochłonny [34, 35]. Występuje u 0,2–0,4% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Przebieg kliniczny może być bardzo różnorodny, a najbardziej typowe są napadowe wyżki ciśnienia w połączeniu z triadą objawów: bóle głowy, pocenie się oraz kołatanie serca. W diagnostyce biochemicznej metodą najbardziej czułą i specyficzną jest oznaczenie metoksykatecholamin w osoczu, jednak ze względu na to, że nie jest ona powszechnie dostępna, rutynowo wykonuje się oznaczanie metoksykatecholamin i katecholamin w moczu [36]. W celu zlokalizowania guza wykonuje się tomografię komputerową, rezonans magnetyczny oraz obrazowanie czynnościowe — scyntyografię z użyciem metajodobenzylguanidyny (MIBG), scyntyografię receptorową z użyciem oktreatydu, pozytronową tomografię emisyjną ze specyficznymi ligandami. Leczeniem przyczynowym jest chirurgiczne usunięcie guza, jeśli to możliwe — metodą laparoskopową. Konieczne jest uprzednie farmakologiczne przygotowanie chorego do zabiegu poprzez stosowanie leków z grupy alfa-adrenolityków. Ważne jest wykonanie badań genetycznych, gdyż choroba może występować dziedzicznie [37].

6. Zespół Cushinga [38, 39]. Nadciśnienie tętnicze stwierdza się u około 80% chorych z tą endokrynopatią. Podejrzenie powinny wzbudzić charakterystyczny wygląd chorego, współwystępujący z zaburzeniami metabolicznymi i nadciśnieniem tętniczym. Stwierdza się hiperkortyzolemię, zwiększone wydalanie kortyzolu z moczem, a potwierdzenie uzyskuje się w teście hamowania z deksametazonem. Badania obrazowe pozwalają zlokalizować guza odpowiedzialnego za zespół (wydzielający kortyzol guz nadnercza, wydzielający ACTH gruczolak przysadki lub ektopowo wydzielający ACTH nowotwór pozaprzysadkowy), którego usunięcie jest leczeniem z wyboru.

7. Nadczynność/niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc. Charakterystyczne objawy kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych przyczyniają się do rozpoznania choroby oraz wyboru odpowiedniego postępowania.

8. Koarktacja aorty. Dokładnie przeprowadzone badanie przedmiotowe oraz badania obrazowe pozwalają ustalić prawidłowe rozpoznanie. Korekcja wady leczeniem chirurgicznym lub metodą przezskórną (angioplastyka balonowa i wszczepienie stentu) prowadzą zazwyczaj do poprawy kontroli lub normalizacji ciśnienia tętniczego.

Należy dodać, że obszernie omówienie problemów związanych z diagnostyką i leczeniem niektórych wymienionych wyżej przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego czytelnik znajdzie w wytycznych PTNT [24, 29, 34].

Rozpoznanie opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego

Duże znaczenie ma dokładne zebranie wywiadu i badanie przedmiotowe. Należy w sposób prawidłowy dokonać pomiarów ciśnienia tętniczego, a także — dla potwierdzenia rozpoznania — wykonać całodobową rejestrację jego wartości (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Jak wskazują wyniki badań klinicznych, znaczna część chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym rozpoznanych tylko na podstawie wartości uzyskanych w gabinecie ma prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego w ABPM lub podczas samodzielnych pomiarów w domu [40, 41]. Według wytycznych ESH/ESC 2007 podejrzenie oporności na leczenie jest wskazaniem do wykonania ABPM, co pozwala na wykluczenie efektu białego fartucha i tym samym wyodrębnienie grupy pacjentów z rzeczywistym opornym nadciśnieniem tętniczym. Unika się dzięki temu nieuzasadnionego zwiększania liczby podawanych leków, gdy nie zachodzi taka konieczność. Muxfeldt i wsp. wykazali, że spośród 286 pacjentów, u których rozpoznano oporne nadciśnienie tętnicze na podstawie pomiarów gabinetowych, nieprawidłową kontrolę w ABPM stwierdzono u 161 (56,3%), u pozostałych 125 (43,7%) podwyższone wartości w pomiarach klinicznych były spowodowane efektem białego fartucha [42]. Wiadomo, że ABPM koreluje znacznie lepiej niż wyniki pomiarów tradycyjnych z rozwojem powikłań narządowych oraz ryzykiem sercowo-naczyniowym [43, 44]. Dostarcza również cennych danych o całodobowym profilu wartości ciśnienia tętniczego — dotyczy to porannego wzrostu oraz nocnego spadku bądź jego braku, a także zmienności ciśnienia tętni-

czego. Pozwala monitorować skuteczność prowadzonego leczenia. Podobne korzyści potwierdzono też w odniesieniu do pomiarów wykonywanych samodzielnie przez odpowiednio poinstruowanych chorych [45–47].

Trzeba również wykonać badania laboratoryjne — podstawowe badania biochemiczne (stężenie elektrolitów, kreatyniny, glukozy, lipidogram), morfologię, badanie ogólne moczu oraz wykonać elektrokardiogram. Jeśli zachodzi potrzeba, zakres badań należy rozszerzyć w celu poszukiwania czynników ryzyka, powikłań narządowych lub podejrzewanej przyczyny wtórnego nadciśnienia tętniczego, co wymaga odpowiednio ukierunkowanej diagnostyki.

Leczenie

W ostatnio opublikowanych wytycznych PTNT oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych podano algorytm służący optymalizacji diagnostyki i leczenia chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, opracowany na podstawie stanowiska AHA, który może być pomocny w ustaleniu przyczyny oporności i jej odpowiedniego leczenia [2, 3].

Kluczową rolę pełni edukacja pacjenta, zarówno dotycząca zmiany stylu życia, jak i leczenia hipotensyjnego — jego celu, przebiegu, dawkowania, możliwych działań niepożądanych. Należy stosować jak najprostsze schematy przyjmowanych leków, co zapewni lepszą współpracę z chorym. Trzeba pamiętać, że oporność na leczenie można rozpoznać jedynie u osoby ściśle stosującej się do zaleceń.

Należy poinformować chorego o konieczności unikania leków i substancji powodujących wzrost ciśnienia tętniczego lub interferujących ze stosowaną terapią hipotensyjną. Jeśli ich wyeliminowanie nie jest możliwe, konieczna jest skrupulatna kontrola ciśnienia tętniczego oraz intensyfikacja leczenia, jeśli zajdzie taka potrzeba.

Większą skuteczność prowadzonego postępowania z pacjentem z opornym nadciśnieniem tętniczym uzyskuje się dzięki częstszym wizytom lekarskim, zaangażowaniu członków rodziny w proces leczenia, a także zaleceniu samodzielnych pomiarów. Skierowanie chorego do specjalistycznego ośrodka hipertensjologicznego przyczynia się do poprawy kontroli ciśnienia tętniczego. W przypadku wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego konieczne jest leczenie przyczynowe.

Terapia hipotensyjna powinna być stopniowo rozszerzana o kolejne leki, dodawane do dotychczas przyjmowanych, w tym zawsze diuretyku. Ponieważ mechanizmem wiodącym do nieprawidłowej kon-

trolu ciśnienia tętniczego bywa często zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej (nadmierne spożycie sodu, postępujące upośledzenie czynności nerek, hiperaldosteronizm), konieczny jest odpowiedni dobór leku moczopędnego, biorąc pod uwagę zarówno jego dawkę, jak i czas działania. Istnieją dane wskazujące, że chlortalidon (diuretyk tiazydopodobny) odznacza się większą skutecznością hipotensyjną niż hydrochlorotiazyd [48, 49]. U osób z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4. (przesączanie kłębuszkowe < 30 ml/min) konieczne jest stosowanie diuretyku pętlowego. Furosemid, z uwagi na krótki czas działania, musi być stosowany co najmniej dwa razy dziennie, torasemid może być przyjmowany raz lub dwa razy w ciągu dnia.

W związku z tym, że nie ma dużych badań oceniających skuteczność schematów wielolekowych (trzy i więcej leków), terapia skojarzona opiera się na danych empirycznych. Decydując o wyborze leku trzeba wziąć pod uwagę skuteczność dotychczasowego leczenia, działania niepożądane zgłaszane przez pacjenta oraz choroby współistniejące. Nie bez znaczenia jest również aspekt finansowy. Należy łączyć leki o różnych mechanizmach oddziaływania, które się uzupełniają, a zarazem wzajemnie ograniczają swoje działania niepożądane. Wytyczne AHA jako przykład właściwego skojarzenia podają stosowanie antagonisty układu RA (inhibitor konwertazy angiotensyny lub antagonist receptoru angiotensyny), antagonisty wapnia oraz diuretyku tiazydowego. Dobrym rozwiązaniem wydaje się stosowanie preparatów złożonych, co zapewnia lepszą współpracę z pacjentem.

Lekami, które mogą zapewnić poprawę kontroli ciśnienia tętniczego, są preparaty działające osrodkowo (moksonidyna, rilmenidyna) oraz rozszerzające naczynia (hydrałazyna, minoksydył). Minoksydył odznacza się silnym działaniem hipotensyjnym. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem należą tachykardia i obrzęki wynikające z retencji sodu i wody (stąd konieczność równoczesnego użycia beta-adrenolityka i diuretyku) oraz nadmierne owłosienie [50, 51].

Ważnym zagadnieniem w leczeniu chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym jest uwzględnienie zjawisk chronobiologii [52]. Ma to tym większe znaczenie, gdyż u większości z nich nie występuje nocny spadek ciśnienia tętniczego. Udowodniono, że wartość ciśnienia z nocy jest lepszym wskaźnikiem śmiertelności sercowo-naczyniowej niż ciśnienie dzienne lub średnie ciśnienie całodobowe, oraz wykazano powiązanie między brakiem nocnego spadku a uszkodzeniami narządowymi i ryzykiem sercowo-naczyniowym [53–56]. Wyniki badań wykazują,

że przyjmowanie jednego leku w godzinach wieczornych przyczynia się do poprawy kontroli ciśnienia tętniczego oraz przywraca fizjologiczny rytm dobowy z nocnym spadkiem [57, 58].

Bardzo obiecującą i szeroko obecnie dyskutowaną opcją terapeutyczną jest dołączenie do dotychczas stosowanych leków antagonisty aldosteronu [59]. W ostatnich latach opublikowano wyniki kilku badań wskazujących na istotną poprawę kontroli ciśnienia tętniczego u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, u których dołączono do leczenia spironolakton.

W badaniu przeprowadzonym przez Nishizaka i wsp. wykazano korzystny wpływ spironolaktonu dołączonego w dawce 12,5–50 mg/dobę do dotychczasowej nieskutecznej skojarzonej terapii (zawierającej m.in. antagonistę układu RA i diuretyk) u 76 pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, w tym u 34 z pierwotnym hiperaldosteronizmem [60]. Użytko obniżenie ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) średnio o 25 mm Hg, a rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) o 12 mm Hg, niezależnie od potwierdzenia bądź wykluczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu, a liczba przyjmowanych leków zmniejszyła się z 4 do 3,5.

Podobne wyniki uzyskali Ouzan i wsp. u 25 pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, u których dołączenie spironolaktonu w dawce 1 mg/kg m.c./dobę do dotychczasowej terapii spowodowało obniżenie SBP i DBP, odpowiednio o 24 i 10 mm Hg oraz pozwoliło zredukować liczbę przyjmowanych leków z 3,2 do 2,1 [61].

W innym badaniu Lane i wsp. wykazali skuteczność spironolaktonu w dawce 25–50 mg u 119 pacjentów przyjmujących średnio 3,8 leków hipotensyjnych, w tym antagonistę układu RA — SBP uległo obniżeniu o 21,7 mm Hg, a DBP o 8,5 mm Hg [62].

Godne odnotowania są wyniki szeroko zakrojonego badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) [63]. U 1411 spośród 19 257 jego uczestników, przy nieskuteczności stosowanej terapii hipotensyjnej składającej się z 3 leków, dodano spironolakton jako lek czwartego wyboru, uzyskując obniżenie ciśnienia tętniczego, odpowiednio SBP i DBP o 21,9 i 9,5 mm Hg. Jest to największe badanie wykazujące skuteczność spironolaktonu jako preparatu dołączanego do dotychczasowego schematu lekowego u chorych z opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym.

Małe dawki spironolaktonu, stosowane w wymienionych badaniach klinicznych, w większości przypadków były dobrze tolerowane, a odsetek poważnych powikłań (hiperkaliemia, ostra niewydolność nerek) powodujących konieczność przerwania tera-

pii był niewielki. Warto w tym miejscu wspomnieć o nowym selektywnym antagoniście receptora mineralokortykoidowego — eplerenonie [64–68]. Lek ten skutecznie obniża ciśnienie tętnicze u chorych z nadciśnieniem tętniczym i odznacza się dobrą tolerancją. Jego dużą zaletą jest to, że nie wywiera działań niepożądanych typowych dla spironolaktonu, związanych z pobudzeniem receptora dla androgenów i progesteronu. W ubiegłym roku opublikowano wyniki badania, w którym u 52 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym dodano eplerenon do dotychczasowej, nieskutecznej terapii hipotensyjnej przy stosowaniu średnio 3,7 leku [69]. Po 12-tygodniowym okresie leczenia eplerenonem w średniej dawce 70 mg na dobę uzyskano obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pomiarach klinicznych, jak i całodobowych (odpowiednio o 17,6/7,9 i 12,2/6,0 mm Hg), lek był dobrze tolerowany, a liczba przyjmowanych preparatów zmniejszyła się do 3,3.

W trakcie terapii antagonistami aldosteronu konieczne jest monitorowanie stężenia potasu w osoczu oraz klirensu kreatyniny, zwłaszcza u osób starszych, z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, a także przyjmujących leki z grupy antagonistów układu RA oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Istnieją badania, w których potwierdzono korzystne działanie amiloridu. Eide i wsp. uzyskali obniżenie SBP o 31 mm Hg i DBP o 15 mm Hg po zastosowaniu u chorych z opornym niskoreninowym nadciśnieniem tętniczym preparatu złożonego z amiloridu (2,5 mg) i hydrochlorotiazidu (25 mg) [31]. Wcześniej stosowano u nich terapię skojarzoną co najmniej trzema lekami hipotensyjnymi, w tym diuretykiem. Podwojenie dawki skutkowało dalszym obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego o 11 i 4 mm Hg. W innym badaniu Saha i wsp. wykazali skuteczność amiloridu i spironolaktonu w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego dotychczas leczonych diuretykiem i antagonistą wapnia [70]. Po dodaniu amiloridu lub spironolaktonu ciśnienie tętnicze obniżyło się odpowiednio o 12,2/4,8 mm Hg lub 7,3/3,8 mm Hg. Po skojarzeniu obu leków uzyskano zmniejszenie wartości o 14,1/5,1 mm Hg.

Godne odnotowania są prospektywne badania, w których uczestniczyło 251 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym [71]. Wyodrębniono 2 grupy, do pierwszej zaliczono pacjentów ze zwiększonym wydalaniem aldosteronu z moczem i obniżoną aktywnością reninową osocza, do drugiej pacjentów, u których wymienione parametry były prawidłowe. U wszystkich chorych przeprowadzono tradycyjny i całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego. Stwierdzono, że wartości ciśnienia oznaczone w pomiarze całodobowym były znacząco wyższe u osób ze

zwiększonym wydalaniem aldosteronu z moczem, mimo że wartości ciśnienia oznaczone w warunkach klinicznych były porównywalne. Wiadomo, że wartości ciśnienia tętniczego uzyskane na drodze pomiarów całodobowych korelują znacznie lepiej niż wyniki pomiarów tradycyjnych z powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że zwiększone wydalanie aldosteronu z moczem wiąże się z większym ryzykiem powikłań naczyniowych. Zależności tej nie stwierdzono w pomiarze tradycyjnym. Autorzy konkludują, że hiperaldosteronizm może przyczyniać się do rozwoju oporności na leczenie hipotensyjne.

Przytoczone badania wnoszą nowe dane do dyskusji o roli antagonistów aldosteronu w leczeniu opornego na dotychczasową terapię nadciśnienia tętniczego [72–77]. Znaczenie aldosteronu w jego rozwoju pozostaje nie w pełni wyjaśnione. Hormon ten powoduje retencję sodu i wody, co prowadzi do zwiększenia objętości wewnątrznaczyniowej. Jest to ważny czynnik powodujący oporność na leczenie hipotensyjne. Jednak działanie aldosteronu wykracza poza klasyczny wpływ na nerki i gospodarkę wodno-elektrolitową. Wywiera on wielostronny niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy — sprzyja procesom włóknienia mięśnia serca i naczyń, upośledza funkcję śródbłonna, działa prozapalnie i prozakrzepowo. Przypuszcza się, że skuteczność antagonistów aldosteronu wynika nie tylko z nasilenia efektu diuretycznego, który wzmacnia ten powodowany przez dotychczas stosowany lek moczopędny. Biorąc pod uwagę plejotropowe działanie aldosteronu, można sądzić, że zablokowanie jego receptorów w narządach poza nerkami (naczynia, serce, mózg) również przyczynia się do poprawy kontroli ciśnienia tętniczego.

Nowa metoda leczenia opornego nadciśnienia tętniczego polega na stymulacji baroreceptorów szyjnych [78–82]. Odruch z baroreceptorów w warunkach fizjologicznych zapewnia regulację ciśnienia tętniczego i zapobiega jego nadmiernym wahaniom. U chorych z wieloletnim, niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym odruch z baroreceptorów jest przestawiony na wyższy poziom i tym samym nie spełnia swojej regulacyjnej funkcji. Spowodowane jest to osłabieniem wrażliwości baroreceptorów przez przebudowę ściany tętnicy i jej mniejszą podatność na odkształcenie przez zwiększone ciśnienie transmuralne. Metoda stymulacji baroreceptorów polega na wszczępieniu w okolicę przydanki ściany zatoki szyjnej elektrod, połączonych z generatorem impulsów, umieszczonym podskórnym w okolicy podobojczykowej. Impulsy stymulują baroreceptory, co rejestrowane jest jako wzrost ciśnienia tętniczego

i wyzwała odruch powodujący jego obniżenie. Poprzez odpowiednie zaprogramowanie urządzenia można dobrać indywidualne parametry dla konkretnego pacjenta, także w odniesieniu do rytmu dobowego. Pierwsze krótkoterminowe wyniki są obiecujące, ale pełna ocena skuteczności i bezpieczeństwa tej metody leczenia wymaga dalszych perspektywnych badań.

Kończąc, należy podkreślić konieczność prowadzenia dalszych badań, które pozwolą bliżej poznać mechanizmy patofizjologiczne leżące u podłoża opornego nadciśnienia tętniczego oraz ocenić jego leczenie. Można oczekiwać, że przyczynią się one do optymalizacji terapii tej grupy chorych, którzy narażeni są na duże ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Streszczenie

Oporne nadciśnienie tętnicze jest definiowane jako ciśnienie tętnicze przekraczające wartości docelowe (< 140/90 mm Hg w populacji ogólnej oraz < 130/80 mm Hg u osób z cukrzycą i z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego), pomimo stosowania 3 leków hipotensyjnych (w tym diuretyku) we właściwym skojarzeniu i optymalnych dawkach. Dokładna częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego jest nieznana, jednak badania kliniczne i populacyjne sugerują, że jest ono powszechnym problemem klinicznym, który będzie narastał. Artykuł przedstawia przyczyny opornego nadciśnienia tętniczego (i oporności rzekomej). Opisana jest diagnostyka i opcje terapeutyczne. Rekomendacje dotyczące oceny i postępowania z pacjentami z opornym nadciśnieniem tętniczym są oparte na wytycznych opublikowanych przez *European Society of Hypertension* i *European Society of Cardiology*, *American Heart Association* oraz Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego i Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce (KLRwP).

słowa kluczowe: oporne nadciśnienie tętnicze, rzekoma oporność, przyczyny, diagnostyka, leczenie
Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 3, strony 206–214.

Piśmiennictwo

- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 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
- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2008 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008, supl. C.

- Calhoun D.A., Jones D., Textor S. i wsp. 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
- Gonzaga C.C., Calhoun D.A. Stanowisko American Heart Association 2008 dotyczące diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego opornego — o czym powinniśmy pamiętać w codziennej praktyce? *Medycyna Praktyczna* 2008; 7–8: 13–15.
- Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007.
- Januszewicz A. *Nadciśnienie tętnicze — zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009.
- Kaplan N.M. *Nadciśnienie tętnicze — aspekty kliniczne*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
- Moser M., Setaro J.F. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 385–392
- Sarafidis P.A., Bakris G.L. Resistant hypertension. An overview of evaluation and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1749–1757.
- Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A. i wsp. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J. Clin. Hypertens.* 2002; 4: 393–404.
- Kaplan N.M. Resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1441–1444.
- Hajjar I., Kotchen T.A. Trend in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
- Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G. i wsp. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36: 594–599.
- Cuspidi C., Macca G., Sampieri L. i wsp. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2063–2070.
- Pierdomenico S.D., Lapenna D., Bucci A. i wsp. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1422–1428.
- Garg J.P., Elliott W.J., Folker A. i wsp. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 619–626.
- Brown M.A., Buddle M.L., Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 1263–1269.
- Gonçalves S.C., Martinez D., Gus M. i wsp. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension. *Chest* 2007; 132: 1858–1862.
- Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. i wsp. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2271–2277.
- Baguet J.P., Narkiewicz K., Mallion J.M. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J. Hypertens.* 2006; 24: 205–208.
- Somers V.K., White D.P., Amin R. i wsp. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for Heart Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008; 118: 1080–1111.

22. Campese V.M., Mitra N., Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: Why is it so resistant to treatment? *Kidney Int.* 2006; 69: 967–973.
23. Keane W.F., Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE); a position paper of the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 1004–1010.
24. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym spowodowanym zwężeniem tętnicy nerkowej (nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym). *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 489–500.
25. Vasbinder B.G.C., Nelemans P.J., Kessels A.G.H. i wsp. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 401–411.
26. Aurell M., Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997; 75: 373–383.
27. Nordmann A.J., Woo K., Parkes R. i wsp. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J. Med.* 2003; 114: 44–50.
28. Balk E., Raman G., Chung M. i wsp. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145: 901–912.
29. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 3: 155–168.
30. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A. i wsp. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–896.
31. Eide I.K., Torjesen P.A., Drolson A. i wsp.: Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2217–2226.
32. Douma S., Petidis K., Doumas M. i wsp. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921–1926.
33. Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M., Zaman M.A. i wsp.: Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subject with resistant hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 805–812.
34. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochlonym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 1–19.
35. Reisch N., Pęczkowska M., Januszewicz A. i wsp. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J. Hypertens.* 2006; 24: 2331–2339.
36. Sawka A.M., Jaeschke R., Singh R.J. i wsp. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 553–558.
37. Kubaszek-Kornatowska A., Pęczkowska M. Pheochromocytoma — znaczenie badań genetycznych. *Terapia* 2007; 7–8: 40–45.
38. Sacerdote A., Weiss K., Tran T. i wsp. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr. Hypertens. Rep.* 2005; 7: 212–218.
39. Findling J.W., Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2006; 91: 3746–3753.
40. Pickering T.G. Blood pressure monitoring outside the office for evaluation of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (supl. II): 96–100.
41. Veglio F., Rabbia F., Riva P. i wsp. Ambulatory blood pressure monitoring and clinical characteristics of the true and white-coat resistant hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2001; 23: 203–211.
42. Muxfeldt E.S., Bloch K.V., Nogueira A.R. i wsp. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press. Monit.* 2003; 8: 181–185.
43. Redón J., Campos C., Narciso M.L. i wsp. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712–718.
44. Verdecchia P., Reboldi G., Porcellati C. i wsp.: Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 878–885.
45. Ohkubo T., Asayama K., Kikuya M. i wsp. Prediction of ischaemic and haemorrhagic stroke by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *Blood Press. Monit.* 2004; 9: 315–320.
46. Oikawa T., Obara T., Ohkubo T. i wsp. Characteristics of resistant hypertension determined by self-measured blood pressure at home and office blood pressure measurements: the J-HOME study. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1737–1743.
47. Kabat M., Prejbisz A., Cendrowska-Demkow I. Samodzielne pomiary ciśnienia tętniczego — rola w nadciśnieniu tętniczym. *Terapia* 2008; 7–8: 18–22.
48. Ernst M.E., Carter B.L., Goerdt C.J. i wsp. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 352–358.
49. Khosla N., Chua D.Y., Elliott W.J. i wsp. Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2005; 7: 354–356.
50. Sicca D.A. Minoxidil: an underused vasodilator for resistant or severe hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2004; 6: 283–287.
51. Black R.N., Hunter S.J., Atkinson A.B. Usefulness of vasodilator minoxidil in resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1102–1103.
52. Hermida R.C., Smolensky M.H. Chronotherapy of hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004; 13: 501–505.
53. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. i wsp. Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *J. Am. Med. Assoc.* 1999; 282: 539–546.
54. Kikuya M., Ohkubo T., Asayama K. i wsp. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; 45: 240–245.
55. Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G. i wsp. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801.
56. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. i wsp.: Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2183–2189.
57. Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. i wsp. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1053–1059.
58. Hermida C.R., Ayala D.E., Fernández J.R. i wsp. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the non-dipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 69–76.

59. Januszewicz W., Januszewicz A., Prejbisz A. Udział aldosteronu w patogenezie nadciśnienia tętniczego — implikacje praktyczne. *Terapia* 2008; 7–8: 23–26.
60. Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 925–930.
61. Ouzan J., Perault C., Lincot A.M. i wsp. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 333–339.
62. Lane D.A., Shah S., Beevers D.G. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J. Hypertens.* 2007; 25: 891–894.
63. Chapman N., Dobson J., Wilson S. i wsp. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839–845.
64. Weinberg M. H., Roniker B., Krause S.L. i wsp. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in mild- to moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 709–716.
65. Krum H., Nolly H., Workman D. i wsp. Efficacy of eplerenone added to rennin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117–123.
66. Black H.R. Evolving role of aldosterone blockers alone and in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers in hypertension management: a review of mechanistic and clinical data. *Am. Heart J.* 2004; 147: 564–572.
67. Januszewicz W., Prejbisz A., Januszewicz A. Eplerenon. W: *Leki współczesne, które warto znać*. Chojnowska-Jezierska J. (red.). Wydawnictwo TTM, Łódź 2005.
68. Struthers A., Krum H., Williams G.H. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin. Cardiol.* 2008; 31: 153–158.
69. Calhoun D.A., White W.B. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2008; 6: 462–468.
70. Saha C., Eckert G.J., Ambrosius W.T. i wsp. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2006; 46: 481–487.
71. Pimenta E., Gaddam K.K., Pratt-Ubanam N.M. i wsp. Aldosterone excess and resistant 24-hour blood pressure control. *J. Hypertens.* 2007; 25: 2131–2137.
72. Zannad F.: Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 747–750.
73. Grassi G., Whitworth J.A. Resistant hypertension and aldosterone excess: New insights from ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.* 2007; 25: 2006–2007.
74. Calhoun D.A. Low-dose aldosterone-blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2007; 9 (supl. 1): 19–24.
75. Dobrucki T., Januszewicz A., Sitkiewicz D. i wsp. Aldosteron — hormon o nowym obliczu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 4: 271–279.
76. Głuszek J. Aldosteron — czynnik ryzyka zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Korzyści wynikające z blokady receptorów aldosteronu. *Terapia* 2006; 14: 15–19.
77. Schiffrin E.L. The many targets of aldosterone. *Hypertension* 2004; 43: 938–940.
78. Rojek A., Chrostowska M., Hering D. i wsp. Stymulacja baroreceptorów szyjnych jako nowa metoda terapii nadciśnienia tętniczego. *Terapia* 2008; 7–8: 68–70.
79. Lohmeier T.E., Irwin E.D., Rossing M.A. i wsp. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension* 2004; 43: 306–311.
80. Illig K.A., Levy M., Sanchez L. i wsp. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: Surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. *J. Vasc. Surg.* 2006; 44: 1213–1218.
81. de Leeuw P. W., Kroon A.A., Scheffers I. i wsp. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the Rheos DEBUT-HT study in patients with resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2006; 24: S300–S301.
82. Filippone J.D., Sloand J.A., Illig K.A. i wsp. Electrical stimulation of the carotid sinus for the treatment of resistant hypertension. *Cur. Hypertens. Rep.* 2006; 8: 420–424.