

# Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok

## Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Zespół redagujący: Krystyna Widecka, Tomasz Grodzicki, Krzysztof Narkiewicz, Andrzej Tykarski, Joanna Dziwura

Zespół ekspertów: Marcin Adamczak, Marzena Chrostowska, Danuta Czarnecka, Grzegorz Dzida, Krzysztof J. Filipiak, Zbigniew Gaciong, Jerzy Gąsowski, Jerzy Głuszek, Barbara Gryglewska, Andrzej Januszewicz, Kalina Kawecka-Jaszcz, Jacek Manitius, Anna Posadzy-Małaczyńska, Tomasz Tomasik, Adam Windak, Beata Wożakowska-Kapłon, Tomasz Zdrojewski

## Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności

Andrzej Tykarski, Krystyna Widecka

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) mają duże znaczenie dla środowiska lekarskiego w Polsce, kształtując rutynowe postępowanie, szczególnie w zakresie terapii hipotensyjnej. Najnowszy dokument został ogłoszony 21 maja 2011 roku podczas X jubileuszowej Konferencji pisma „Nadciśnienie Tętnicze”, a następnie ukazał się w drugim numerze „Nadciśnienia Tętniczego” na 2011 rok (2011; 2: 55–82). Wiele nowych, poruszonych w nim zagadnień było wynikiem kompromisu między opiniami poszczególnych, tworzących zalecenia ekspertów hipertensjologów. Do tego grona włączono również ekspertów ze środowiska lekarzy rodzinnych, by nadać zaleceniom charakter praktyczny. Zwarty charakter zaleceń PTNT 2011 nie pozwalał na wyjaśnienie przyczyn przyjęcia określonego stanowiska, dotyczącego wielu omawianych w dokumencie zagadnień w zakresie diagnostyki i terapii nadciśnienia tętniczego. W prezentowanym artykule próbujemy opatrzyć komentarzem te właśnie najbardziej dyskusyjne w gronie ekspertów zagadnienia, ze szczególnym uwzględnieniem zmian w porównaniu z wersją zaleceń PTNT sprzed 3 lat i próbą ich oceny, mając na względzie poglądy prezentowane przez polskie środowisko hipertensjologiczne w publikacjach naukowych i na licznych konferencjach w Polsce. Komentarze te nie mają jednak charakteru stanowiska PTNT, a są jedynie wyrażeniem prywatnych opinii autorów.

W komentowanym tekście zaleceń PTNT 2011 poruszyliśmy zagadnienia według nas najważniejsze. Omówiliśmy te rozdziały, których

nie było w wersji z 2008 roku, a także te, które uległy zmianie lub wymagały szczególnego komentarza.

Aby zwiększyć praktyczną wartość artykułu, w komentarzach odnieśliśmy się także do zagadnienia „efektu klasy”, czyli wyboru leku w obrębie grupy leków, ponieważ w zaleceniach PTNT 2011 po raz pierwszy tak szeroko podjęto to wyzwanie, w odróżnieniu do dokumentów ESH z 2007 i 2009 roku, w których z zasady unikano tego tematu. Tekst zaleceń wydrukowano czcionką zwykłą, a komentarz — pogrubioną.

### I. Prewencja nadciśnienia tętniczego

Rozwojowi nadciśnienia tętniczego można zapobiegać przede wszystkim poprzez wpływ na uwarunkowania środowiskowe, a zwłaszcza styl życia pacjenta. Działania zapobiegawcze powinny być ukierunkowane zarówno na osoby, u których jeszcze nie doszło do rozwoju choroby (prewencja pierwotna), jak i te, u których nadciśnienie tętnicze już istnieje (prewencja wtórna). Działania z zakresu prewencji wtórnej wczesnej (drugorzędowej) zmierzają do zwiększenia wykrywalności nadciśnienia tętniczego. Ich istota polega przede wszystkim na możliwie wczesnym zdiagnozowaniu choroby w jej bezobjawowym okresie, w którym związane z nią szkody są jeszcze ograniczone.

Ze względu na niską wykrywalność nadciśnienia tętniczego w Polsce zaleca się, aby przesiewowymi pomiarami ciśnienia tętniczego objąć wszystkie osoby dorosłe, u których pomiary ciśnienia tętniczego

(BP, *blood pressure*) powinny być wykonywane przynajmniej raz w roku niezależnie od wcześniejszych wartości ciśnienia.

Mianem prewencji wtórnej późnej (trzeciorzędowej) określa się działania podejmowane wobec osób z rozpoznaną chorobą, których celem jest zapobieżenie lub przynajmniej odsunięcie w czasie jej niekorzystnych następstw.

Prewencję pierwotną można podzielić na populacyjną, ukierunkowaną na ogół osób zagrożonych chorobą, oraz celowaną, dotyczącą pacjentów zagrożonych w stopniu większym niż ogół populacji.

Działania z zakresu pierwotnej prewencji celowanej nadciśnienia tętniczego powinny być skoncentrowane na następujących grupach osób:

1. Pacjenci z rodzinnym obciążeniem chorobami układu krążenia (udar, zawał serca, niewydolność serca) — kobiety przed 65. rż., mężczyźni przed 55. rż.
2. Osoby z cukrzycą lub współistniejącą chorobą nerek.
3. Chorzy z przynajmniej dwoma klasycznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.
4. Osoby z BP  $\geq$  130/85 mm Hg.

## II. Rozpoznanie i klasyfikacja

Podstawą rozpoznania nadciśnienia tętniczego jest prawidłowo wykonany pośredni pomiar BP.

Nadciśnienie tętnicze można rozpoznać, jeśli:

1. Średnie wartości BP (wyliczone co najmniej z dwóch pomiarów dokonanych podczas co najmniej dwóch różnych wizyt), są równe lub wyższe niż 140 mm Hg dla ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i/lub 90 mm Hg dla rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*).

2. Średnie wartości BP (wyliczone z dwóch pomiarów dokonanych podczas jednej wizyty), są równe lub wyższe niż 180 mm Hg dla SBP i/lub 110 mm Hg dla DBP, po wykluczeniu czynników podwyższających wartości ciśnienia, na przykład: lęku, bólu, spożycia alkoholu.

3. Na podstawie wiarygodnych danych z wywiadów lub dokumentacji pacjenta (wartości BP lub fakt zażywania leków hipotensyjnych).

W wytycznych z 2011 roku utrzymana zostaje klasyfikacja nadciśnienia z podziałem na trzy stopnie i wyróżnieniem podtypu izolowanego nadciśnienia skurczowego (ISH, *isolated systolic hypertension*). W klasyfikacji utrzymano też podział prawidłowych wartości BP na optymalne, prawidłowe i wysokie prawidłowe.

Wysokość BP ma podstawowe znaczenie przy stratyfikacji ryzyka u chorego. Pozostałe elementy niezbędne do tej oceny lekarz musi uzyskać na podstawie wywiadów, badania przedmiotowego i badań dodatkowych.

Szczegółową klasyfikację nadciśnienia tętniczego przedstawiono w tabeli I.

**Autorzy zaleceń zdecydowali się na pozostawienie dotychczasowej klasyfikacji wysokości ciśnienia tętniczego, mimo że podział w zakresie wartości prawidłowych na trzy kategorie „optymalne”, „prawidłowe” i „wysokie prawidłowe” stracił trochę na znaczeniu, ponieważ kategorie te nie determinują już decyzji o rozpoczęciu terapii hipotensyjnej u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i nie określają ciśnienia docelowego w trakcie takiej terapii. Natomiast podział nadciśnienia tętniczego na trzy kategorie jest nadal optymalny z punktu widzenia oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, podejmowania decyzji o zakresie rozpoczynania terapii hipotensyjnej (monoterapia v. terapia skojarzona) i bezpieczeństwa włączenia kwasu acetylosalicylowego.**

**Tabela I.** Klasyfikacja ciśnienia prawidłowego i nadciśnienia tętniczego

Kategoria	SBP [mm Hg]		DBP [mm Hg]
Optymalne	< 120	i	< 80
Prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
Wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	140–159	i/lub	90–99
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	160–179	i/lub	100–109
Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia	$\geq$ 180	i/lub	$\geq$ 110
Izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe*	$\geq$ 140	i	< 90

\*Stopnie 1., 2., 3. w zależności od wartości SBP

### III. Badanie chorego

#### Badania dodatkowe

Wśród badań dodatkowych należy wyróżnić podstawowe, konieczne do wykonania u każdego chorego z nadciśnieniem, rozszerzone, wykonywane u niektórych chorych, oraz specjalistyczne, związane z pogłębioną diagnostyką w ośrodkach referencyjnych.

Do badań podstawowych zostały zaliczone:

- morfologia krwi,
- stężenie glukozy na czczo,
- stężenie potasu,
- stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL (*high-density lipoproteins*) i LDL (*low-density lipoproteins*) oraz triglicerydów,
- stężenie kreatyniny i oszacowanie wielkości filtracji kłębuszkowej na podstawie wzoru MDRD (*modification of diet in renal disease*):  $eGFR [ml/min/173m^2] = 186,3 \times \text{stężenie kreatyniny}^{-1,154} [mg/dl] \times \text{wiek}^{-0,203} \times C$   
C — stała: dla mężczyzn — 1, dla kobiet — 0,742
- stężenie kwasu moczowego,
- badanie ogólne moczu,
- elektrokardiogram.

Badania rozszerzone są wykonywane u chorych, których elementy wywiadów, badania przedmiotowe lub badań podstawowych wskazują na konieczność poszerzenia diagnostyki. Obejmują one: echokardiograficz-

ne badanie serca, USG tętnic szyjnych, ocenę albuminurii i w przypadku dodatniego wyniku badanie ilościowe białka w moczu, ocenę dobowego wydalania sodu i potasu w moczu, ocenę dna oka, wykonanie doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*), 24-godzinnej rejestracji BP (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), diagnostykę przesiewową w kierunku zespołu bezdechu obturacyjnego (Skala Senności Epworth) oraz badanie wskaźnika kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) i prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*).

Badania specjalistyczne obejmują wszelkie inne niż podstawowe i rozszerzone badania dodatkowe.

**Wśród badań dodatkowych uznanych za podstawowe jedyną zmianę stanowi włączenie oznaczenia stężenia kwasu moczowego w surowicy. Przyczyną tej, nie przez wszystkich uznawanej za zasadną, modyfikacji jest powiększająca się liczba obserwacji sugerujących, że hiperurykemia jest jedną z przyczyn nadciśnienia tętniczego — czynnikiem istotnym w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego (choć nie została uwzględniona w grupie czynników ryzyka branych pod uwagę przy ocenie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego w tab. II), a zmiana stężenia kwasu moczowego podczas stosowania diuretyku tiazydowego jest czynnikiem determinującym korzyści ze stosowania tego rodzaju terapii hipotensyjnej.**

**Tabela II.** Czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe oraz choroby uwzględniane w ocenie ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego

Czynniki ryzyka	Subkliniczne uszkodzenia narządowe	Choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek	Cukrzyca lub zespół metaboliczny*
Wartości ciśnienia tętniczego	Przerost lewej komory serca w EKG (wskaźnik Sokolov-Lyon > 38 mm, Cornell > 2440 mm*ms) lub w echokardiografii (LVMI — M ≥ 125, K ≥ 110 g/m <sup>2</sup> )	Choroba naczyniowa mózgu (udar, przejściowy napad niedokrwieny)	
Wiek (M > 55. rż., K > 65. rż.)		Choroba serca (zawał, choroba wieńcowa, stan po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, niewydolność serca)	
Palenie tytoniu	Kompleks <i>intima-media</i> tętnicy szyjnej > 0,9 mm lub blaszka miażdżycowa		
Zaburzenia lipidowe	Nieznaczne podwyższenie stężenia kreatyniny — M: 115–133 μmol/l (1,3–1,5 mg/dl), K: 107–124 μmol/l (1,2–1,4 mg/dl)	Choroba nerek; białkomocz > 300 mg/24 h, cukrzycowa choroba nerek, niewydolność nerek (stężenie kreatyniny — M > 133 μmol/l [1,5 mg/dl], K > 124 μmol/l [1,4 mg/dl])	
Przedwczesne choroby sercowo-naczyniowe w rodzinie (M < 55. rż., K < 65. rż.)	Niska oszacowana filtracja kłębuszkowa (< 60 ml/min) wg wzoru MDRD	Choroba naczyń obwodowych	
Otyłość brzuszna (obwód pasa: M ≥ 94 cm, K ≥ 80 cm)	Albuminuria 30–300 mg/24 h lub stosunek albumina/kreatynina: M ≥ 22, K ≥ 31 mg/g	Zaawansowana retinopatia	
Glukoza na czczo ≥ 5,6 mmol/l (≥ 100 mg/dl) lub upośledzona tolerancja glukozy w OGTT	Wskaźnik kostka–ramię < 0,9		
Ciśnienie tętna > 55 mm Hg u osób po 65. rż.			

\*Zespół metaboliczny — definicja według *International Diabetes Federation (IDF)* — obecność otyłości brzusznej (zwiększony obwód pasa M ≥ 94 cm; K ≥ 80 cm) plus co najmniej 2 z poniższych kryteriów: 1. stężenie triglicerydów (TG) ≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl) lub stosowanie leków zmniejszających ich stężenie, 2. stężenie cholesterolu frakcji HDL: M < 1,0 mmol/l (40 mg/dl); K < 1,3 mmol/l (50 mg/dl) lub stosowanie leków zwiększających jego stężenie; 3. BP ≥ 130/85 lub leczenie nadciśnienia tętniczego; 4. glikemia na czczo ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl) lub stosowanie leków hipoglikemizujących

*Automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego*

Całodobowe monitorowanie ciśnienia wykazuje przewagę w stosunku do pomiarów tradycyjnych w zakresie zarówno rozpoznawania nadciśnienia, jak i przewidywania przyszłych epizodów sercowo-naczyniowych. Pomimo niewątpliwej przydatności klinicznej, ABPM ma również pewne ograniczenia, między innymi wysoki koszt badania i niepewną powtarzalność wyników (choć większą niż w pomiarach tradycyjnych). W rezultacie stosowanie ABPM jest zalecane szczególnie w następujących sytuacjach klinicznych:

- znaczne wahania BP w pomiarach gabinetowych (> 20 mm Hg) lub różnice między pomiarami domowymi a gabinetowymi;
- nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie (brak normalizacji BP przy stosowaniu trzech leków w pełnych dawkach, w tym diuretyku);
- ocena objawów sugerujących hipotonię lub dysfunkcję układu autonomicznego (zawroty głowy, upadki, zasłabnięcia, utraty przytomności);
- nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży;
- cukrzyca typu 1 i 2.

W celu uzyskania wiarygodnych wyników konieczne jest korzystanie z aparatów mających walidację oraz prawidłowe założenie aparatu.

Za prawidłowe BP oznaczone za pomocą ABPM należy uznać wartości średnie poniżej 135/85 mm Hg w ciągu dnia i 120/70 mm Hg w nocy oraz poniżej 130/80 mm Hg w ciągu doby.

**Choć podano sytuacje kliniczne, w których zalecane jest wykonanie ABPM, to uczyniono to z uwagi na realia ekonomiczne. Rola 24-godzinnej rejestracji ciśnienia zwiększa się i optymalna byłaby sytuacja, w której u każdego pacjenta z nadciśnieniem tętniczym wykonuje się ABPM w celu potwierdzenia rozpoznania nadciśnienia tętniczego, oceny skuteczności terapii hipotensyjnej, a także po każdej istotnej zmianie tej terapii. Nowym uzasadnieniem do częstszego wykonywania ABPM jest konieczność całodobowej kontroli ciśnienia i wdrażanie zasad chronoterapii nadciśnienia tętniczego. Obecnie docierają informacje, że *British Society of Hypertension*, wydające okresowo prestiżowe zalecenia NICE, zamierza oprzeć klasyfikację nadciśnienia tętniczego na pomiarach pochodzących z ABPM i zalecić ocenę skuteczności terapii hipotensyjnej na podstawie tego badania.**

*Pomiary domowe ciśnienia tętniczego*

Pomiar BP w warunkach domowych nie tylko zmniejsza ryzyko wystąpienia reakcji białego fartucha, obserwowanej często podczas pomiaru w gabi-

necie lekarskim, ale także wykazuje dużą zgodność z wynikami obserwowanymi w ciągu dnia w ABPM. Wartości BP rejestrowane w domu wykazują również lepszą korelację z ryzykiem sercowo-naczyniowym niż obserwowane w gabinecie lekarskim. Za nieprawidłowe BP w pomiarach domowych przyjmuje się średnią wartość z kilku pomiarów przekraczającą lub równą 130 i/lub 80 mm Hg.

---

#### IV. Stratyfikacja ryzyka

Postępowanie diagnostyczne podjęte u chorego z nadciśnieniem tętniczym ma na celu oszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie: stopnia nadciśnienia tętniczego, obecności innych czynników ryzyka, subklinicznych uszkodzeń narządowych i chorób współistniejących. Pozwala to ocenić ryzyko dodane jako niskie, umiarkowane, wysokie i bardzo wysokie. Ocena ryzyka jest podstawą wyboru najlepszej strategii leczenia pacjenta i/lub innego postępowania. U młodszych osób decyzje dotyczące leczenia powinno się opierać na określeniu ryzyka względnego, czyli podwyższenia ryzyka w stosunku do przeciętnego ryzyka w populacji.

Uwzględniane w ocenie ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe oraz choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek zestawiono w tabeli II, a na rycinie 1 — stratyfikację ryzyka dokonaną na podstawie tych czynników.

---

#### V. Postępowanie terapeutyczne

*Ogólne cele i zasady leczenia*

Podstawowym celem prowadzonej terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności leczenie nadciśnienia tętniczego powinno prowadzić do obniżenia BP do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Wynika to z licznych obserwacji wskazujących, że skuteczne obniżenie BP zmniejsza ryzyko powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, zwłaszcza udaru oraz ostrych incydentów wieńcowych, a także opóźnia progresję choroby nerek. Jednocześnie globalna strategia leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna obejmować skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Czynniki ryzyka	BP prawidłowe	BP wysokie prawidłowe	Nadciśnienie 1. st. 140/90–159/99	Nadciśnienie 2. st. 160/100–179/99	Nadciśnienie 3. st. $\geq 180/110$
Brak	Przeciętne	Przeciętne	Niskie dodane	Umiarkowane dodane	Wysokie dodane
1–2	Niskie dodane	Niskie dodane	Umiarkowane dodane	Umiarkowane dodane	Bardzo wysokie dodane
$\geq 3$ (zespół metaboliczny/cukrzyca/subkliniczne uszkodzenia narządowe)	Umiarkowane dodane	Wysokie dodane	Wysokie dodane	Wysokie dodane	Bardzo wysokie dodane
Choroba układu sercowo-naczyniowego lub nerek	Wysokie dodane	Bardzo wysokie dodane	Bardzo wysokie dodane	Bardzo wysokie dodane	Bardzo wysokie dodane

Ryzyko dodane:  
Bezwzględne 10-letnie ryzyko CVD lub zgonu

Ryzyko	CVD <sup>1</sup>	Zgon <sup>2</sup>
Niskie	$\leq 15\%$	$< 4\%$
Umiarkowane	$> 15\text{--}20\%$	4%
Wysokie	20–30%	5–8%
Bardzo wysokie	$> 30\%$	$> 8\%$

<sup>1</sup>Skala Framingham  
<sup>2</sup>Skala SCORE

Rycina 1. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

### Rozpocznianie terapii hipotensyjnej

Pomiar BP, badanie podmiotowe i przedmiotowe stanowią wstępny etap postępowania. W przypadku stwierdzenia nadciśnienia 2. lub 3. stopnia (BP  $\geq 160$  i/lub 100 mm Hg) potwierdzonego kilkoma pomiarami, można niezwłocznie wdrożyć leczenie farmakologiczne, a pełną ocenę profilu ryzyka przeprowadzić w następnej kolejności. Przy niższych wartościach ciśnienia należy wdrożyć postępowanie niefarmakologiczne, a decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego powinna zostać podjęta po dokonaniu pełnej stratyfikacji ryzyka pacjenta i ocenie efektów postępowania niefarmakologicznego. W odróżnieniu od lat poprzednich, aktualne zalecenia nie sugerują konieczności rutynowego wdrażania farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym (130–139/85–89 mm Hg) i towarzyszącym zespołem metabolicznym, cukrzycą i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienności serca, przebyte zawał serca lub udar).

Postępowanie niefarmakologiczne polegające na zmianie stylu życia stanowi nieodzowny element terapii nadciśnienia tętniczego i powinno zostać wdrożone u wszystkich chorych. Dołączenie leczenia farmakologicznego nie zwalnia pacjenta i lekarza od dalszego przestrzegania zasad tej terapii. Jednocześnie z uwagi na niski stopień współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania zmian stylu życia, wdrożenie postępowania niefarmakologicznego nie powinno opóźniać decyzji o wdrożeniu terapii farmakologicznej, szczególnie u pacjentów z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Zasady rozpoczynania terapii przedstawiono w tabeli III.

**Zalecenia wprowadziły wiele istotnych zmian dotyczących momentu wdrożenia leczenia farmakologicznego. Pierwsza z tych zmian dotyczy braku konieczności leczenia hipotensyjnego pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym i chorobami układu sercowo-naczyniowego lub powikłaniami sercowo-naczyniowymi determinującymi wysokie lub bardzo wysokie globalne ryzyko sercowo-naczyniowe i została wprowadzona za zaleceniami ESH z 2009 roku. Przyczyną tego jest zwiększająca się liczba dowodów na istnienie krzywej J w terapii hipotensyjnej i konieczność pewnej konsekwencji — skoro nie zaleca się obniżania ciśnienia tętniczego poniżej wartości 130/80 mm Hg u takich pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z nadciśnieniem tętniczym, to trudno zalecać taką terapię u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym. Największą konsternację może budzić zalecenie jedynie leczenia niefarmakologicznego u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym i chorobą niedokrwienności serca lub niewydolnością serca. Warto zwrócić uwagę na przypis dotyczący tej sytuacji w tabeli III. Jest oczywiste, że tacy pacjenci muszą otrzymać leki o udowodnionym wpływie na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (inhibitor konwertazy angiotensyny,  $\beta$ -adrenolityk), które jednocześnie są lekami hipotensyjnymi, jednak ich dawkowanie nie jest już determinowane koniecznością uzyskania wartości ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg.**

**Tabela III.** Zasady wdrażania leczenia przeciwnadciśnieniowego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz elementów ryzyka sercowo-naczyniowego

Wartość ciśnienia tętniczego [mm Hg]	Ciśnienie tętnicze wysokie prawidłowe 130–139/85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia 140–159/90–99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia 160–179/100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia ≥ 180/110
<b>Sytuacja kliniczna</b>	<b>Postępowanie nefarmakologiczne i farmakoterapia hipotensyjna</b>			
Brak czynników ryzyka	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia; po 3 miesiącach, gdy BP ≥ 140/90 mm Hg — farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	<b>Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia</b>
1–2 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia			
≥ 3 czynniki ryzyka (zespół metaboliczny/cukrzyca/ /subkliniczne uszkodzenia narządowe)	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	
Jawna chorób układu sercowo-naczyniowego/ /choroby nerek	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	

\*W przypadku BP wysokiego prawidłowego wskazana farmakoterapia lekami o działaniu hipotensyjnym z innymi wskazań niż wysokość BP (terapia powikłań sercowych, prewencja sercowo-naczyniowa)

**Druga zmiana dotyczy rozpoczęcia terapii farmakologicznej u pacjentów z nadciśnieniem I i II stopnia oraz cechujących się niskim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. W odróżnieniu od zaleceń ESH 2009 z roku uznano, że w przypadku prawidłowo rozpoznanego (po 2 pomiary na dwóch wizytach) nadciśnienia tętniczego II stopnia należy od razu rozpocząć leczenie farmakologiczne, ponieważ same zmiany stylu życia nie dają szansy na normalizację ciśnienia, natomiast w przypadku nadciśnienia tętniczego I stopnia decyzję taką należy opóźnić aż o 3 miesiące. Argumentem w tym ostatnim przypadku jest nie tylko możliwość normalizacji ciśnienia pod wpływem leczenia nefarmakologicznego, ale także częste, przypadkowe, sytuacyjne, niewielkie zwwyżki ciśnienia, które wymagają odróżnienia od utrwalonego nadciśnienia tętniczego.**

#### Ciśnienie docelowe

Zalecenia dotyczące ciśnienia docelowego w terapii hipotensyjnej podlegają częstym zmianom w miarę ukazywania się wyników dużych badań klinicznych porównujących korzyści wynikające z dążenia do różnych wartości docelowych ciśnienia w terapii hipotensyjnej. Aktualne analizy wskazują, że optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez obniżenie BP do wartości poniżej 140/90 mm Hg u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym u chorych z towarzyszącą cukrzycą, chorobą

niedokrwinną serca, przebyłym zawałem serca lub udarem. Ta istotna zmiana u pacjentów z wysokim wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym jest związana między innymi z faktem ujawnienia się w wielu dużych badaniach klinicznych zjawiska krzywej J, czyli relatywnie wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego przy osiągnięciu zbyt niskich docelowych wartości ciśnienia podczas terapii hipotensyjnej. U pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym docelowe wartości BP powinny być osiągnięte szybciej. U pacjentów po 80. roku życia zaleca się ostrożniejsze obniżanie ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 150 mm Hg. Obniżanie BP poniżej 130/80 mm Hg u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym także z towarzyszącą nefropatią jest obecnie dyskusyjne.

**Ustanowienie stałego ciśnienia docelowego w terapii hipotensyjnej poniżej 140/90 mm Hg u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a więc także u tych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi i/lub cukrzycą, u których dotychczas zalecano dążenie do wartości poniżej 130/80 mm Hg, stanowi ujednoczenie zaleceń europejskich i polskich w tym względzie. Jak wspomniano w tekście zaleceń PTNT 2011, w odniesieniu do pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi zmiana ta wiąże się z coraz większą liczbą dowodów pochodzących z dużych badań klinicznych na obecność krzywej J. Z patofizjologicznego punktu widzenia to zbyt niskie ciśnienie rozkurczowe jest odpowiedzialne za wzrost ryzyka incydentów**

wieńcowych w przypadku zbyt intensywnego leczenia hipotensyjnego (gorsza perfuzja wieńcowa w fazie rozkurczu lewej komory). Jednak ostrożność w obniżaniu ciśnienia tętniczego musi dotyczyć również ciśnienia skurczowego, ponieważ efekt działania leków hipotensyjnych na oba te parametry nigdy nie jest wybiórczy i znaczne obniżenie ciśnienia skurczowego niemal zawsze idzie w parze z obniżeniem ciśnienia rozkurczowego. Dlatego praktycznym rozwiązaniem jest, by podwyższenie ciśnienia docelowego u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi dotyczyło obu parametrów.

W odniesieniu do chorych na cukrzycę podwyższenie ciśnienia docelowego wiąże się z brakiem dostatecznych dowodów na dodatkowe korzyści związane z intensywną terapią hipotensyjną. W zaleceniach ESH 2009 argumentowano, że w żadnym z dużych badań klinicznych dotyczących cukrzyki nie osiągnięto docelowego ciśnienia skurczowego poniżej 130 mm Hg. Rzeczywiście, jedyne dane o korzyściach z intensywnej terapii hipotensyjnej pochodziły z badania HOT i dotyczyły jedynie ciśnienia rozkurczowego. Od czasu wydania zaleceń ESH 2009 pojawiły się nowe dowody, potwierdzające słusność zalecanych zmian, które wzięliśmy pod uwagę. Reanaliza badania INVEST wykazała, że u chorych na cukrzycę największa redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego dotyczyła pacjentów, u których uzyskano ciśnienie tętnicze między 130/80 a 140/90 mm Hg, a nie u leczonych intensywniej. W badaniu ACCORD korzyści z intensywnej terapii hipotensyjnej prowadzącej do obniżenia ciśnienia poniżej 120/80 mm Hg dotyczyły jedynie redukcji ryzyka udaru mózgu, przy tendencji do wzrostu śmiertelności sercowo-naczyniowej w porównaniu z grupą leczoną zgodnie z obecnymi zaleceniami.

Odstępstwo od zasady „poniżej 140/90 mm Hg u wszystkich” dotyczące pacjentów po 80. roku życia (ostrożnie < 150 mm Hg), wynikające z metodyki badania HYVET, zdążyliśmy już wprowadzić w zaleceniach z 2008 roku.

Wyjaśnienia wymaga natomiast podane po raz pierwszy stwierdzenie, że „obniżanie ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg u pacjentów z towarzyszącą nefropatią jest dyskusyjne”. W wytycznych ESH 2009 uczyniono wyjątek dla pacjentów z towarzyszącą nefropatią, wskazując na możliwość terapii hipotensyjnej lekiem blokującym układ RAA również u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym, czyli *de facto* — na obniżenie ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg, ze względu na dodatkowy efekt nefroprotektyny takiego postępowania. Rzeczywiście, w badaniu ADVANCE skojarzenie perin-

doprilu z indapamidem powodowało redukcję albuminurii również u pacjentów z wyjściowo niskimi wartościami ciśnienia. Jednak w tym roku ukazały się wyniki badania ROADMAP, w którym zastosowanie olmesartanu w celu prewencji mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę spowodowało kilkukrotny wzrost ryzyka zgonów nagłych w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Jednocześnie pacjenci w tym badaniu już wyjściowo mieli niskie wartości ciśnienia. Ta niepokojąca obserwacja była przyczyną zalecenia ostrożności w intensywnej redukcji ciśnienia tętniczego również u pacjentów z nefropatią.

### Leczenie niefarmakologiczne

Zmiana stylu życia istotnie obniża wartości ciśnienia tętniczego u osób z podwyższonym BP i prawdopodobnie może zapobiegać rozwojowi choroby u osób obciążonych rodzinnie. Na leczenie niefarmakologiczne składają się: normalizacja masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety, w tym ograniczenie spożycia alkoholu i soli, ograniczenie spożycia tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, a ponadto zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie aktywności fizycznej.

#### *Normalizacja masy ciała i zalecenia dietetyczne*

Redukcja nadwagi powinna być osiągnięta poprzez zmniejszenie kaloryczności i składu diety — unikanie alkoholu, tłuszczów zwierzęcych, soli kuchennej, a zwiększenie spożycia warzyw i owoców, oraz aktywności fizycznej (tab. IV).

Zmniejszenie masy ciała, a zwłaszcza otyłości typu brzusznej, powoduje nie tylko obniżenie BP, lecz również redukcję dyslipidemii i insulinooporności. Szacuje się, że redukcja masy ciała o 10 kg przyczynia się do obniżenia SBP o około 5–20 mm Hg, a efekt hipotensyjny redukcji masy ciała jest większy u chorych z otyłością niż u osób z masą zbliżoną do prawidłowej.

**Tabela IV.** Podstawowe zalecenia dietetyczne dla chorych na nadciśnienie tętnicze zmierzające do utrzymania lub normalizacji masy ciała

- Zwiększenie spożycia warzyw i innych pokarmów pochodzenia roślinnego, bogatych w potas, np. pomidory (4–5 porcji lub 300 g/d.)\*
- Unikanie pokarmów o dużej zawartości tłuszczów zwierzęcych (nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol)
- Zastąpienie tłustych pokarmów zwierzęcych rybami, owocami, jarzynami i innymi produktami zawierającymi nienasycone kwasy tłuszczowe

\*Rekomendacja nie dotyczy chorych z niewydolnością nerek lub zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii

**Tabela V.** Zalecenia dotyczące spożycia soli kuchennej u chorych na nadciśnienie tętnicze

**Należy ograniczyć spożycie soli kuchennej < 5 g NaCl (85 mmol Na)/d.**

W tym celu zaleca się:

- zaprzestanie używania soli w trakcie przygotowywania posiłków w domu i dosalania potraw
- spożywanie posiłków z naturalnych, świeżych składników
- unikanie produktów konserwowanych związkami sodu

#### *Spożycie soli kuchennej*

Ograniczenie spożycia sodu do 75–100 mmol/dobę (4,35–5,8 g NaCl) powoduje przeciętny spadek BP o 2–8 mm Hg. Dieta chorych na nadciśnienie tętnicze nie powinna przekraczać 5 g soli kuchennej/dobę ( $\leq 85$  mmol sodu) (tab. V). Ocena dziennego spożycia sodu powinna się opierać na jego wydalaniu w dobowej zbiorce moczu.

#### *Spożycie alkoholu*

Zwiększone spożycie alkoholu sprzyja częstszemu występowaniu udarów, a równocześnie osłabia działanie leków hipotensyjnych. W przypadku, gdy całkowite wyeliminowanie alkoholu nie jest konieczne, należy:

- u mężczyzn: dzienne spożycie ograniczyć do 20–30 g w przeliczeniu na czysty etanol,
- u kobiet dzienne spożycie ograniczyć do 10–20 g w przeliczeniu na czysty etanol.

W 250 ml piwa, 100 ml wina i 25 g wódki zawarte jest 10 g czystego alkoholu.

#### *Palenie papierosów*

Wypalenie każdego papierosa istotnie podnosi BP. Ponadto znacznie zwiększa globalne ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, szczególnie u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym. Zwalczanie nałogu palenia stanowi istotny element obniżania ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na nadciśnienie tętnicze.

#### *Aktywność fizyczna*

Odpowiednia aktywność fizyczna jest ważną składową leczenia nefarmakologicznego. Wykazano bowiem, że tą drogą można uzyskać obniżenie BP o 4–9 mm Hg. Wzrost aktywności fizycznej pomaga również zredukować nadwagę, poprawić ogólną wydolność ustroju i zmniejszyć umieralność. Podstawowe zalecenia odnośnie zwiększania aktywności fizycznej zestawiono w tabeli VI.

**Tabela VI.** Podstawowe zalecenia dotyczące zwiększania aktywności fizycznej u chorych na nadciśnienie tętnicze

- **Codziennie**, systematyczne **wykonywanie wysiłku** o umiarkowanej intensywności przez 30–45 min
- **Wykonywanie ćwiczeń wytrzymałościowych** (chodzenie, bieganie, pływanie) uzupełnionych ćwiczeniami oporowymi (przysiady), dostosowanych do wieku, współistniejących schorzeń i preferencji pacjenta
- Unikanie wysiłków izometrycznych (dźwiganie dużych ciężarów)
- **U pacjentów z chorobą serca** może okazać się konieczne wykonanie wysiłkowego EKG i **rehabilitacja pod nadzorem medycznym**

#### *Zasady farmakoterapii*

Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien uwzględniać: wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii, wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań sercowo-naczyniowych a także innych chorób towarzyszących, wiek i preferencje chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta.

#### *Podstawowe grupy leków*

W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym terapię hipotensyjną można rozpocząć od preparatów z pięciu głównych grup leków hipotensyjnych, tak zwanych leków I rzutu, które mają udowodniony korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Są to: diuretyki tiazydowe,  $\beta$ -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) oraz leki blokujące receptor  $AT_1$  dla angiotensyny II, zwane potocznie sartanami (ARB, *angiotensin receptor blockers*). Opublikowane w ostatnich latach wyniki dużych badań klinicznych i metaanaliz w nadciśnieniu tętniczym, a także przesłanki patofizjologiczne sugerują brak efektu klasy w niektórych grupach leków I rzutu, co zostało zasygnalizowane w omówieniu poszczególnych grup leków. Pozwala to na wskazanie preferowanych podgrup w obrębie niektórych podstawowych klas leków w terapii hipotensyjnej (tab. VII).

**Preparatami I rzutu w zaleceniach PTNT 2011 pozostały leki z pięciu podstawowych grup od lat mających ten status w Europie. Jednak w obrębie trzech z tych grup: diuretyków tiazydowych,  $\beta$ -adrenolityków i antagonistów wapnia, zdecydowaliśmy się — co na pewno stanowi nowość w zaleceniach krajowych i międzynarodowych — za-**



**Tabela VII.** Podstawowe grupy leków w terapii nadciśnienia tętniczego

<p><b>5 głównych grup leków hipotensyjnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— o udowodnionym wpływie na rokowanie</li> <li>— stosowane w monoterapii</li> <li>— zalecane w leczeniu skojarzonym:</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>diuretyki tiazydowe</b> (preferowane tiazydopodobne)</li> <li>• <b><math>\beta</math>-adrenolityki</b> (preferowane wazodilatacyjne)</li> <li>• <b>antagoniści wapnia</b> (preferowane dihydropirydynowe)</li> <li>• <b>inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę</b></li> <li>• <b>leki blokujące receptor AT<sub>1</sub></b> (sartany)</li> </ul>
--

sygnalizować wyróżnienie pewnych podgrup. Warto doprecyzować, że te preferencje dotyczą przede wszystkim monoterapii lub rozpoczęcia terapii farmakologicznej.

#### *Leki moczopędne*

Leki moczopędne tiazydowe należą do podstawowych w monoterapii, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, po 80. roku życia (indapamid) i po przebytym udarze oraz w terapii złożonej nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza przy towarzyszącej cukrzycy, u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek lub ze współistniejącą niewydolnością serca. Należy podkreślić, że pełny efekt hipotensyjny diuretyków tiazydowych występuje dopiero po kilkunastu dniach leczenia. W ostatnich latach pojawiły się przesłanki, że preferowanymi lekami wśród diuretyków tiazydowych powinny być preparaty tiazydopodobne (chlortalidon, indapamid) ze względu na korzystniejszy profil metaboliczny, więcej dowodów na korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego w dużych badaniach klinicznych (ALLHAT, ADVANCE, HYVET, PATS) oraz słaby efekt hipotensyjny hydrochlorotiazydu w monoterapii w stosowanych obecnie małych dawkach.

**Ku zaskoczeniu pierwsze sygnały kwestionujące przydatność klasycznych diuretyków tiazydowych w terapii hipotensyjnej napłynęły ze Stanów Zjednoczonych, a więc z kraju, w którym w zaleceniach JNC 7 rekomenduje się rozpoczęcie terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem niepowikłanym zawsze od tej grupy leków. W odniesieniu do hydrochlorotiazydu podnoszono brak dowodów, pochodzących z dużych badań klinicznych dotyczących nadciśnienia, na jego skuteczność w małych dawkach w prewencji sercowo-naczyniowej (Kaplan, Messerli), krótszy — w porównaniu ze stosowaniem diuretyków tiazydopodobnych — czas działania (Chalmers) i niską skuteczność hipotensyjną**

**(Messerli). Po ukazaniu się metaanalizy Messerliego (JACC 2011; 57: 590–600) dotyczącej tego ostatniego zagadnienia eksperci uznali, że przesłanki są na tyle silne, by rekomendować diuretyki tiazydopodobne jako leki preferowane wśród leków moczopędnych. W praktyce, w warunkach polskich oznacza to sugestię rozpoczęcia terapii hipotensyjnej od indapamidu, w razie wskazań — od diuretyku tiazydowego. Indapamid zaistniał w wielu udanych wielośrodkowych badaniach klinicznych. Konsekwencją tego jest wskazanie dodatkowo indapamidu jako diuretyku z wyboru w przypadku pacjentów po 80. roku życia (lek 1. wyboru — badanie HYVET) i u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą (lek 2. wyboru po leku blokującym RAA lub 1. wyboru w terapii skojarzonej — badanie ADVANCE).**

#### *Leki blokujące receptory $\beta$ -adrenergiczne*

Stosowanie  $\beta$ -adrenolityków jest zalecane w nadciśnieniu u chorych z objawami krążenia hiperkinetycznego, tachykardią i zaburzeniami rytmu serca, szczególnie u młodych oraz w nadciśnieniu współistniejącym z niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebytym zawale serca. Ich działanie hipotensyjne po podaniu doustnym występuje w ciągu kilku godzin, ale pełen efekt leczenia ujawnia się dopiero po paru tygodniach. W ostatnich latach pojawiło się wiele kontrowersji co do stosowania  $\beta$ -adrenolityków w monoterapii u chorych z nadciśnieniem. W kilku dużych próbach klinicznych w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze, klasyczne  $\beta$ -adrenolityki kardioselektywne (atenolol) okazały się mniej skuteczne w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z lekami blokującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i antagonistami wapnia. Podkreśla się szczególnie mniejszą ich efektywność w regresji przerostu lewej komory serca oraz w prewencji udaru, za co może być odpowiedzialny słabszy efekt hipotensyjny tych leków na ciśnienie centralne w aorcie. Jednak ostatnie metaanalizy dowodzą, że klasyczne  $\beta$ -adrenolityki kardioselektywne są najbardziej skuteczne w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z przebyłym ostrym zespolem wieńcowym.

W ostatnich latach pojawiły się przesłanki, że preferowanymi lekami wśród  $\beta$ -adrenolityków u chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym powinny być preparaty wazodilatacyjne (celiprolol, karwedilol, nebiwolol). Znalazło to odzwierciedlenie w aktualizacji zaleceń europejskich ESH z 2009 roku, które wskazują na korzystne elementy działania  $\beta$ -adrenolityków wazodilatacyjnych. Odmienne właściwości hemodynamiczne  $\beta$ -adrenolityków wazodilatacyjnych i w konsekwencji korzystniejszy wpływ na

ciśnienie centralne sprawiają, że powinny być one preferowane w niepowikłanym naciśnieniu tętniczym w razie wskazań do zastosowania  $\beta$ -adrenolityków. Udokumentowanie skuteczności wazodilatacyjnych  $\beta$ -adrenolityków w prewencji powikłań narządowych u pacjentów z naciśnieniem tętniczym wymaga przeprowadzenia odpowiednich badań klinicznych. Natomiast dodatkowe właściwości receptorowe (celiprolol — aktywacja receptorów  $\beta$ -2, karwedilol — blokada receptorów  $\alpha$ -1, nebiwolol — aktywacja receptorów  $\beta$ -3), korzystny wpływ na parametry metaboliczne i funkcję śródbłonna, a także wyniki dużych prób klinicznych (GEMINI, COMET, SENIORS) stanowią przesłanki do preferowania  $\beta$ -adrenolityków wazodilatacyjnych w przypadku wskazań w naciśnieniu tętniczym z towarzyszącą cukrzycą, zespołem metabolicznym, a w odniesieniu do dwóch ostatnich, także w przypadku przebytych powikłań sercowo-naczyniowych i współistniejących chorób układu krążenia. W przypadku konieczności osiągnięcia pożądanej redukcji częstości akcji serca (współistniejąca niewydolność serca, choroba wieńcowa)  $\beta$ -adrenolityki o wysokiej kardioselektywności (betaksolol, bisoprolol, bursztynian metoprololu) mogą wykazywać większą przydatność.

**Przyjęte w zaleceniach PTNT 2011 preferowanie w terapii hipotensyjnej  $\beta$ -adrenolityków wazodilatacyjnych (karwedilol, nebiwolol) wśród leków z tej grupy wzbudziło największe dyskusje w gronie ekspertów ze względu na to, że argumenty są oparte na podstawach patofizjologicznych i farmakologicznych, w połączeniu z pewnymi obserwacjami w dużych badaniach klinicznych i metaanalizach, ale nie stanowią klasycznego dowodu opartego na EBM. Tym bardziej warto je poznać. Faktem jest, że wysokość ciśnienia centralnego w aortie oddziałującego bezpośrednio na narządy docelowe ma istotniejszy wpływ na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych niż ciśnienie obwodowe, a klasyczne  $\beta$ -adrenolityki kardioselektywne obniżają je mniej efektywnie niż inne grupy leków hipotensyjnych. To prawdopodobnie było przyczyną „porażki” atenololu w porównaniu z amlodipiną w badaniu ASCOT, na co wskazują wyniki badania CAFE opartego na subpopulacji badania ASCOT, w którym atenolol „generował” wyższy wskaźnik wzmocnienia, decydujący o wysokości ciśnienia centralnego. Wyższym ciśnieniem centralnym można również tłumaczyć mniejszą efektywność klasycznych  $\beta$ -adrenolityków w redukcji ryzyka udaru mózgu. Z hemody-**

**namicznego punktu widzenia przyczyną mniejszej efektywności klasycznych  $\beta$ -adrenolityków w obniżaniu ciśnienia centralnego może być zwolnienie czynności serca i brak efektu wazodilatacyjnego, a nawet tendencja do wazokonstrykcji naczyniowej (blokada receptora  $\beta_2$ ). Z klinicznego punktu widzenia argumenty te zostały wzmocnione przez wyniki metaanalizy Bangalore, w której zwolnienie czynności serca pod wpływem terapii klasycznymi  $\beta$ -adrenolitykami u pacjentów z naciśnieniem tętniczym (lecz nie u tych z niewydolnością serca i/lub chorobą niedokrwienną serca) w dużych badaniach klinicznych wiązało się z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym.**

Beta-adrenolityki wazodilatacyjne w mniejszym stopniu zwalniają czynność serca i nie prowadzą do wazokonstrykcji naczyniowej, co wyjaśnia ich korzystniejszy wpływ na ciśnienie centralne i wskaźnik wzmocnienia. Większość ekspertów uznała, że te argumenty są na tyle istotne, by rekomendować  $\beta$ -adrenolityki wazodilatacyjne w razie wskazań do zastosowania leku z tej grupy w monoterapii hipotensyjnej, co ma miejsce u młodych pacjentów. W praktyce oznacza to, że spośród dwóch dostępnych  $\beta$ -adrenolityków wazodilatacyjnych w pewien sposób preferuje się nebiwolol, ze względu na długi okres działania pozwalający na dawkowanie raz na dobę.

Podkreślenie roli  $\beta$ -adrenolityków wazodilatacyjnych u pacjentów z naciśnieniem tętniczym i towarzyszącym zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą wynika, z kolei, z ich korzystniejszego wpływu na insulinowrażliwość w porównaniu z klasycznymi  $\beta$ -adrenolitykami. Tym razem lekiem, w odniesieniu do którego istnieją silniejsze argumenty po badaniu GEMINI, jest karwedilol.

W przypadku towarzyszących powikłań sercowych opisane wyżej zastrzeżenia wobec klasycznych  $\beta$ -adrenolityków nie mają takiego znaczenia, dlatego w tym przypadku, w zależności od sytuacji klinicznej, znajdują zastosowanie zarówno klasyczne  $\beta$ -adrenolityki kardioselektywne (bisoprolol, bursztynian metoprololu), jak i wazodilatacyjne. Wydaje się, że w odniesieniu do  $\beta$ -adrenolityków wazodilatacyjnych argumenty przemawiają za preferowaniem nebiwololu w przypadku naciśnienia powikłanego chorobą niedokrwienną serca (kardioselektywność, generowanie NO z poprawą funkcji śródbłonna), a karwedilolu — w przypadku chorego na naciśnienie z towarzyszącą niewydolnością serca (wiele badań klinicznych, w tym badanie *head-to-head* v. metoprolol).

### *Antagoniści wapnia*

Ważną zaletą antagonistów wapnia jest neutralność metaboliczna, w związku z tym są one przydatne w leczeniu skojarzonym z lekami blokującymi układ RAA u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej. W monoterapii należy preferować pochodne dihydropirydynowe posiadające znacznie więcej dowodów klinicznych z dużych badań klinicznych (ASCOT, VALUE, ACCOMPLISH). W szczególności należy podkreślić skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny u osób w podeszłym wieku, w tym także pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym (Syst-Eur), a także u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) lub astmą oskrzelową

**Zwrócenie uwagi na podgrupę dihydropirydynowych antagonistów wapnia ma charakter bardziej praktyczny. Większość udanych, dużych badań klinicznych z zastosowaniem antagonistów wapnia było opartych na amlodipinie i lek ten wykazywał dużą skuteczność hipotensyjną. Amlodipina jest również składową bardzo wielu preparatów złożonych, w których zapewnia całodobową kontrolę ciśnienia. Natomiast rozpoczęcie terapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego od niedihydropirydynowego antagonisty wapnia (werapamil, diltiazem) nie jest w zasadzie praktykowane.**

### *Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę*

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę są lekami preferowanymi w nadciśnieniu tętniczym z uszkodzeniami narządowymi, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, chorobą nerek i w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą oraz w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym u pacjentów po udarze. Metaanalizy sugerują dodatkowe działanie pozahipotensyjne ACEI w prewencji powikłań sercowych, które może być związane z efektem bradykininowym leków tej grupy.

**W zaleceniach PTNT 2011 stosunkowo mało miejsca poświęcono inhibitorom konwertazy angiotensyny, wymieniając jedynie szczegółowe wskazania do ich zastosowania, ale pozycja tej grupy leków w terapii hipotensyjnej jest tak ugruntowana, że nie wymaga szerszego uzasadnienia. Nowości w podejściu do leków z tej grupy są ukryte w tabeli IX, dotyczącej preferowania leków ze względu na wskazania dodatkowe.**

**Przed wszystkim usankcjonowano ich przewagę nad sartanami w przypadku towarzyszących powikłań sercowych. Co więcej, w nadciśnieniu z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca wskazano na zasadność stosowania jedynie dwóch leków z tej grupy: perindoprilu i ramiprilu, co wynika z korzystnych wyników badań w tym wskazaniu (EUROPA — perindopril, HOPE — ramipril), na tle innych (np. PEACE — trandolapril, IMAGINE — chinapril). To, akceptowane już wcześniej w praktyce klinicznej w Polsce, preferowanie perindoprilu i ramiprilu lekarze przenoszą również na przypadki niepowikłanego nadciśnienia tętniczego. Podobnie jak w przypadku pozycjonowania  $\beta$ -adrenolityków wazodilatacyjnych obserwacje wskazują, że czas hipotensyjnego działania perindoprilu jest dłuższy i pozwala na dawkowanie raz na dobę, natomiast w przypadku ramiprilu dawkowanie 2 razy na dobę zapewnia całodobową kontrolę ciśnienia, co warto brać pod uwagę przy wyborze inhibitora konwertazy angiotensyny w monoterapii.**

### *Leki blokujące receptor AT<sub>1</sub>*

Leki blokujące receptor AT<sub>1</sub> (ARB, sartany) są preferowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, ze współistniejącą chorobą nerek (również na podłożu cukrzycy), po przebytym udarze. Natomiast u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną lub niewydolnością serca zalecane są jako alternatywa w przypadku nietolerancji ACEI. Metaanalizy sugerują, że leki blokujące receptor AT<sub>1</sub> skuteczniej zapobiegają udarowi niż zawałowi serca. W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym pozycja sartanów jest porównywalna z ACEI. Niedawne sugestie dotyczące zwiększonego ryzyka nowotworów związanego ze stosowaniem sartanów lub kombinacji sartan + ACEI nie zostały potwierdzone.

**Lista wskazań szczegółowych dla sartanów jest równie długa jak dla inhibitorów konwertazy angiotensyny. Ich słabsza pozycja w przypadku pacjentów z powikłaniami sercowymi (co nie dotyczy telmisartanu) jest kompensowana preferowaniem tych leków przed inhibitorami konwertazy angiotensyny u pacjentów z przebytym udarem mózgu (badanie MOSES i metaanalizy) oraz u pacjentów pulmonologicznych (nie indukują kaszlu), co usankcjonowano w tych zaleceniach. Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny w tabeli IX, dotyczącej preferowania leków ze względu na wskazania dodatkowe, zdecydowano się na rekomendowanie nowszych sartanów w przypadku powikłań sercowych. Na pewno**

pozycję lidera w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z powikłaniami sercowo-naczyniowym należy, po badaniu ONTARGET, przyznać telmisartanowi, któremu EMA poza nadciśnieniem tętniczym przyznała nowe wskazanie: zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową lub cukrzycą z udokumentowanym uszkodzeniem narządów docelowych. Natomiast w odniesieniu do walsartanu istnieją najsilniejsze dowody kliniczne na korzystne działanie metaboliczne, szczególnie na opóźnianie rozwoju cukrzycy (VALUE, NAVIGATOR), ale warto pamiętać, że najsilniejszą stroną sartanów jest doskonała tolerancja. Ponieważ leki z tej grupy mają również udokumentowane działanie narządowo-protেকcyjne, sartany stanowią optymalny wybór przy rozpoczynaniu terapii hipotensyjnej u pacjentów w średnim wieku z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Dotyczy to szczególnie leków o udokumentowanym całodobowym działaniu hipotensyjnym, szczególnie telmisartanu. W ostatnich miesiącach ostatecznie wyjaśniła się kwestia zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów u pacjentów stosujących sartany. Takie właśnie wnioski z metaanalizy Sipahi i wsp., które wzbudziły wiele niepokoju, nie potwierdziły się w znacznie obszerniejszej metaanalizie Bangalore, w której jedyne podejrzenie zwiększonego ryzyka nowotworu dotyczyło podwójnej blokady układu RAA za pomocą inhibitora konwertazy angiotensyny w połączeniu z sartanem. Ostatecznie w lutym tego roku FDA ostatecznie ogłosiła, że sartany nie zwiększają ryzyka rozwoju nowotworu. Można przypuszczać, że stosowanie nowych leków z grupy sartanów (telmisartan, walsartan) stanie się jeszcze częstsze po rozwianiu tych wątpliwości.

#### *Inne leki hipotensyjne*

Ze względu na brak badań prospektywnych oceniających wpływ na śmiertelność i ryzyko sercowo-naczyniowe w terapii hipotensyjnej, aktualnie nie zaleca się stosowania w pierwszym i drugim rzucie leków z innych grup farmakologicznych, na przykład  $\alpha$ -adrenolityków, antagonistów aldosteronu, agonistów receptorów imidazolowych czy innych leków o działaniu ośrodkowym. Nie wyklucza to jednak ich stosowania w terapii skojarzonej w przypadku istnienia indywidualnych wskazań, na ogół jako leków III i IV rzutu.

Rzeczywiście, stosowanie większości leków z innych grup uległo znacznemu ograniczeniu. Prak-

tycznie jedynym indywidualnym wskazaniem do stosowania w I. rzucie leku spoza pięciu podstawowych grup jest nadciśnienie u kobiety cięży — preferowanym lekiem jest wtedy  $\alpha$ -metyldopa.

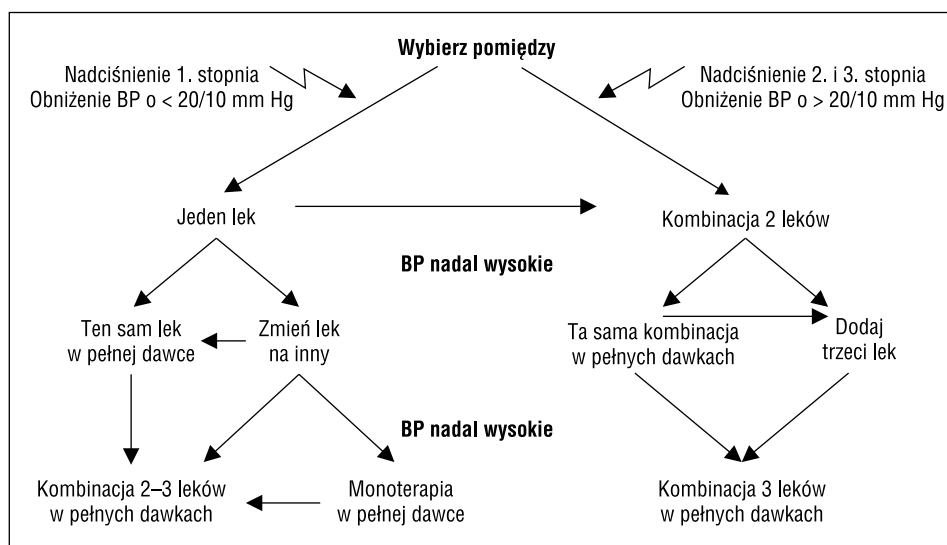
Możliwość korzystania przez urologów, w przypadku pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego, z  $\alpha$ -adrenolityków o niewielkim wpływie na ciśnienie tętnicze, takich jak tamsulosyna o przedłużonym działaniu, sprawiło, że popularne przed kilkoma laty stosowanie w I. rzucie prostaty  $\alpha$ -adrenolityków o działaniu hipotensyjnym w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z towarzyszącym rozrostem nie znajduje uzasadnienia i nie jest od dawna rekomendowane w zaleceniach leczenia nadciśnienia tętniczego, w tym również w obecnych zaleceniach PTNT 2011.

Warto natomiast zwrócić uwagę na zwiększającą się rolę nietiazydowych leków moczopędnych w szczególnych wskazaniach w nadciśnieniu tętniczym. Dotyczy to zwłaszcza nowszych leków o korzystniejszych cechach farmakologicznych: eplerenonu wśród antagonistów aldosteronu w przypadku nadciśnienia z towarzyszącą niewydolnością serca i nadciśnienia opornego oraz torasemidu wśród diuretyków pętlowych w przypadku z nadciśnienia z towarzyszącą niewydolnością nerek i nadciśnienia opornego.

#### *Algorytm terapii hipotensyjnej*

Leki pierwszego rzutu można stosować w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym dwulekowym. Na rycinie 2 przedstawiono algorytm postępowania w terapii nadciśnienia tętniczego, w szczególności decyzji o rozpoczęciu leczenia od monoterapii lub terapii skojarzonej w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego oraz zakładanego spadku ciśnienia tętniczego koniecznego do osiągnięcia ciśnienia docelowego. Wobec ujednoliconego ciśnienia docelowego, aktualny algorytm nie uwzględnia ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi lub obecnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi.

**W zalecenia PTNT 2011 zrezygnowano z bardzo szczegółowego, lecz nieczytelnego algorytmu terapii hipotensyjnej zawartego w wersji z 2008 roku i powrócono do algorytmu zaproponowanego w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku, istotnie go jednak modyfikując. Zmiana dotycząca kryteriów wdrożenia monoterapii lub terapii skojarzonej została omówiona w tekście zaleceń i należy się dziwić, że nie wprowadzono jej już w zaleceniach ESH z 2009 roku, w których przecież wprowadzono jedno-**



Rycina 2. Algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej

**lite wartości ciśnienia docelowego w terapii hipotensyjnej, niezależnie od wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego. Druga istotna zmiana to uzupełnienie diagramu o strzałkę w prawo — w kierunku terapii skojarzonej, w razie nieskuteczności monoterapii w niepełnej dawce. Argument wynikający z większej skuteczności dodania drugiego leku niż z podwajania dawki leku w monoterapii jest oczywisty.**

#### Monoterapia nadciśnienia tętniczego

Większość współczesnych leków hipotensyjnych stosowanych pojedynczo wykazuje efekt hipotensyjny u około 50–60% chorych, a zwiększanie dawki leku do maksymalnej w niewielkim stopniu poprawia efekt obniżenia ciśnienia, natomiast znacznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Dlatego terapię rozpoczyna się od jednego leku tylko w przypadku nadciśnienia tętniczego 1. stopnia. Należy pamiętać, że korzyści z leczenia wynikają w głównej mierze z faktu obniżenia BP, dlatego szczególnie w monoterapii preferowane są leki o wysokim wskaźniku T/P (*trough/peak*), które zapewniają lepszą kontrolę BP przez całą dobę i pozwalają na dawkowanie raz na dobę jednej tabletki, co poprawia współpracę z chorym.

Przesłanką patofizjologiczną do wyboru leku, od którego należy rozpocząć terapię w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, może być wiek chorego. Leki blokujące układ RAA oraz  $\beta$ -adrenolityki mogą być skuteczniejsze w pacjentów młodszych, często z tzw. nadciśnieniem oporowym, wysokoreninowym, a diuretyki tiazydowe i antagoniści wapnia u pacjentów starszych.

**Stwierdzenie w wytycznych, że terapię rozpoczyna się od jednego leku tylko w przypadku nadciśnienia I stopnia, należy uzupełnić o informację, że ostrożności wymaga rozpoczynanie terapii od jednego leku hipotensyjnego także u pacjentów po 80. roku życia z nadciśnieniem II stopnia, co wynika z metodyki badania HYVET.**

**W dokumencie podkreślono znacznie wyboru leków hipotensyjnych o wysokim wskaźniku T/P w przypadku monoterapii, jednak ich nie wymieniono. Praktyka kliniczna i znajomość farmakokinetyki leków hipotensyjnych pozwala jednak wymienić w obrębie każdej z pięciu preferowanych grup tych leków, które dają największe szanse na całodobową kontrolę ciśnienia. W warunkach polskich wśród diuretyków tiazydowych jest to indapamid SR, wśród  $\beta$ -adrenolityków wazodilatacyjnych — nebiwolol, wśród dihydropirydynowych antagonistów wapnia — amlodipina, wśród inhibitorów konwertazy angiotensyny — perindopril, a wśród sartanów — telmisartan.**

**Warto podkreślić, że znana z wytycznych brytyjskich NICE ciekawa, kliniczna wskazówka o większej skuteczności w młodszych grupach wiekowych  $\beta$ -adrenolityków i leków blokujących RAA, a u starszych pacjentów — diuretyków i antagonistów wapnia została podana w tych zaleceniach, choć nie trafiła do algorytmu leczenia, co by znacznie rozpowszechniło tę zasadę.**

#### Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego

Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia dwóch leków hipotensyjnych. Dlatego w nadciśnie-

niu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków do dawki maksymalnej.

Do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą:

- ACEI + antagonistą wapnia,
- ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,
- ARB + diuretyk tiazydowy,
- ARB + antagonistą wapnia.

W terapii pacjentów z nadciśnieniem i powikłaniami sercowymi (choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca) powszechnie stosowane jest połączenie ACEI i  $\beta$ -adrenolityku. Bardzo ostrożnie należy kojarzyć leki blokujące RAA z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, ponieważ może to powodować hiperkaliemię.

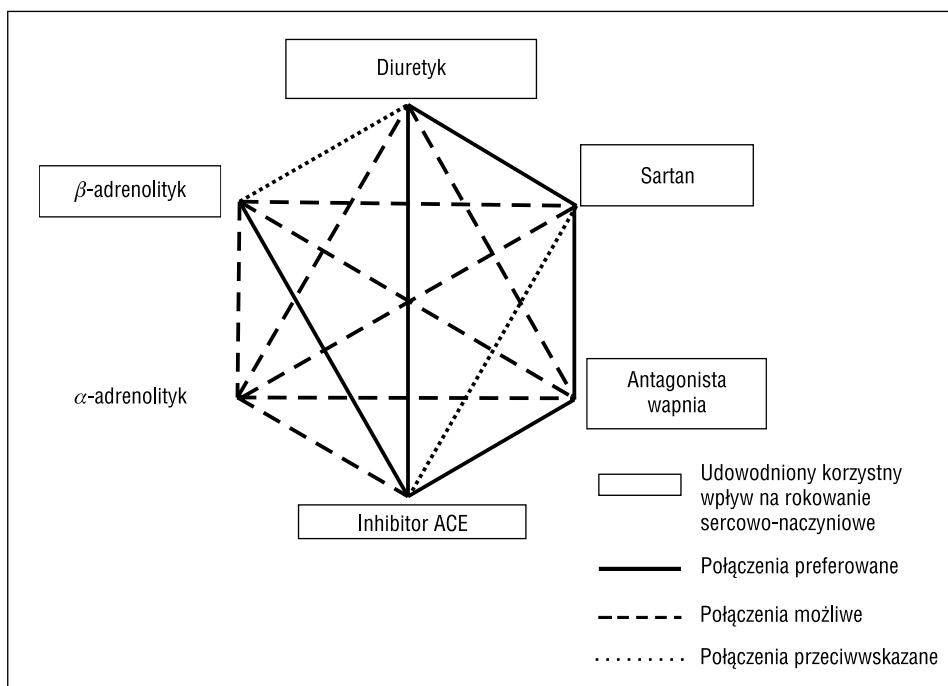
Inne dwa połączenia: antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy i  $\beta$ -adrenolityk + antagonistą wapnia (pochodna dihydropirydyny), choć dopuszczalne i skuteczne hipotensyjnie, stosowane są rzadziej, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ RAA.

Uwaga: Niezalecane jest połączenie dwulekowe  $\beta$ -adrenolityk + diuretyk tiazydowy ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń metabolicznych oraz rozwoju cukrzycy, a także ze względu na mniej efektywną prewencję ryzyka sercowo-naczyniowego. Nie zaleca się także połączenia ACEI + sartan ze względu

na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek, przy braku dodatkowych korzyści. Antagoniści wapnia (werapamil i diltiazem) w połączeniu z  $\beta$ -adrenolitykami sprzyjają bradykardii i niewydolności serca, a diuretyki z  $\alpha$ -adrenolitykami — hipotonii ortostatycznej. Preferencje łączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej podsumowano na rycinie 3.

Około 20% pacjentów wymaga do osiągnięcia dobrej kontroli BP co najmniej trzech preparatów. W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego. Podstawowym kryterium doboru leków w terapii skojarzonej powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego oraz poprawa tolerancji leczenia.

**Na pewno nowością w tych zaleceniach, dodając przejrzystości znanemu diagramowi zasad łączenia leków hipotensyjnych, jest wprowadzenie podziału na połączenia preferowane, możliwe i przeciwwskazane oraz umieszczenie wśród tych preferowanych połączenia  $\beta$ -adrenolityku z inhibitorem konwertazy angiotensyny. Brak takiego połączenia wśród preferowanych w zaleceniach ESH był w pewnej sprzeczności z zaleceniami towarzystw kardiologicznych, ponieważ jest ono rekomendowane u pacjentów po zawale serca i u chorych z niewydolnością serca. Pacjenci tacy stanowią znaczny odsetek chorych z nadci-**



Rycina 3. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej

śnieniem tętniczym, stąd potrzeba usankcjonowania połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny i  $\beta$ -adrenolityku, mimo że leki te nie wykazują uzupełniających się mechanizmów działania hipotensyjnego.

#### *Stale kombinacje leków hipotensyjnych*

W leczeniu skojarzonym w celu zwiększenia skuteczności leczenia warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków. Preparaty złożone są polecane zamiast monoterapii, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub chorobami współistniejącymi, kiedy korzystne jest jednoczesne działanie obu składowych. Wymienione cztery podstawowe skojarzenia leków blokujących układ RAA z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym posiadają dostępne w Polsce preparaty złożone.

**W ostatnim dziesięcioleciu nie nowe leki hipotensyjne, ale wprowadzenie leków złożonych stanowiło największy postęp w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Można zaryzykować, że ich wprowadzenie mogło się w największym stopniu przyczynić do wzrostu skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce z 12% (NATPOL 2002) do 26% (NATPOL 2011). Początkowo zasadność stosowania leków złożonych opierano jedynie na przesłankach teoretycznych, dotyczących złożonej patogenezy nadciśnienia czy możliwych korzystnych interakcji między składnikami leku złożonego. Następnie napłynęły prace dokumentujące poprawę przestrzegania zaleceń i wytrwałości terapeutycznej wśród pacjentów w przypadku**

zastosowania leków złożonych. Obecnie na podstawie dużych badań klinicznych (STRATHE, STIICH, ACCOMPLISH, ADVANCE) wiadomo, że zalety te przekładają się na dużą skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego oraz efektywną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Rozpowszechniające się stosowanie leków złożonych sprawiło, że większość firm farmaceutycznych wprowadza do swojego armamentarium coraz nowsze połączenia leków hipotensyjnych, a ich liczba ciągle się zwiększa.

**W naszej opinii szczególną wartość mają takie preparaty złożone, które spełniają trzy cechy: są parte na lekach składowych o udowodnionym wpływie na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie w skojarzeniu; oba leki składowe mają wysoki wskaźnik T/P, zapewniający równomierną całodobową kontrolę ciśnienia; są dostępne w postaci kilku dawek, co pozwala na zwiększanie dawki wybranego leku w preparacie złożonym. Te cechy mają skojarzenia perindoprilu z indapamidem lub amlodipiną oraz telmisartanu z amlodipiną. W świetle wyników badań ACCOMPLISH i ASCOT wymienione dwa połączenia leków blokujących RAA z amlodipiną mają szczególne znaczenie w leczeniu nadciśnienia tętniczego bez powikłań sercowo-naczyniowych.**

#### *Indywidualizacja terapii hipotensyjnej*

Przyjęta w aktualnych, i poprzednich, zaleceniach strategia leczenia farmakologicznego kładzie duży nacisk na jego indywidualizację (tab. VIII, IX).

Ważne znaczenie ma wybór terapii pierwszego rzutu, ze względu na potencjalne korzyści pozahipotensyjne w przypadku określonych powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych nadciśnienia tętniczego lub chorób towarzyszących. Szczególne wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania poszczególnych klas leków przedstawiono w tabelach X i XI, a wskazania do stosowania różnych rodzajów terapii skojarzonej lub leków złożonych na rycinie 4.

**Tabela VIII.** Zasady indywidualizacji terapii hipotensyjnej

Wybór (unikanie) określonego leku (kombinacja leków) powinien uwzględniać:
Czynniki konstytucjonalne (wiek, płeć, rasa, masa ciała)
Obecność innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i uszkodzeń narządowych
Obecność powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych
Obecność innych współtowarzyszących chorób
Interakcje z lekami stosowanymi w chorobach współistniejących
Całodobowa skuteczność hipotensyjna
Profil działań niepożądanych
Koszty leku — jednak nigdy kosztem obniżenia skuteczności i tolerancji terapii
Dotychczasowe doświadczenia lekarza oraz pacjenta związane z terapią określoną grupą leków

**Tabela IX.** Preferowane grupy leków pierwszego (I) i drugiego (II) wyboru w zależności od wskazań dodatkowych

Stan kliniczny	Leki preferowane w I i w II rzucie								
	DT	BB	ACa (dhp)	ACa (n-dhp)	ACEI	ARB	AA	DP	MD
Przerost lewej komory serca					I	I			
Przebyty zawał serca		I			I	II <sup>X1</sup>	II		
Niewydolność serca	II	I <sup>2</sup>			I	II <sup>X3</sup>	II	II	
Choroba niedokrwienna serca		I	II	II	I <sup>4</sup>	II <sup>X5</sup>			
Migotanie przedsionków utrwalone		I		I					
Tachyarytmie		I							
Przebyty udar	I				II	I			
Zespół metaboliczny			II	II	I	I			
Cukrzyca	II <sup>6</sup>		II		I	I			
Dna moczanowa							I <sup>7</sup>		
Nadciśnienie u osób w podeszłym wieku	I		I		II	II			
Nadciśnienie u osób po 80. rż.	I <sup>8</sup>				II				
Izolowane nadciśnienie skurczowe	I		I		II	II			
Albuminuria/białkomocz			II	II	I	I			
Przewlekła choroba nerek/cukrzycowa/niecukrzycowa choroba nerek					I	I			
Niewydolność nerek					I	I		II	
Ciąża		II <sup>9</sup>	II <sup>10</sup>	II <sup>11</sup>					I
Zaburzenia potencji		II <sup>12</sup>			I	I			
Astma oskrzelowa/ /przewlekła obturacyjna choroba płuc			I			I			
Jaskra		I							

I — lek pierwszego wyboru  
 II — lek drugiego wyboru w terapii skojarzonej  
 X — przy nietolerancji ACEI  
 1 — preferowany telmisartan i walsartan  
 2 — tylko karwedilol, bisoprolol, metoprolol XR/CR, nebiwolol  
 3 — preferowany kandesartan i walsartan  
 4 — preferowany perindopril i ramipril  
 5 — preferowany telmisartan  
 6 — preferowany indapamid  
 7 — tylko losartan  
 8 — tylko indapamid  
 9 — preferowany labetalol (trudno dostępny w Polsce), z innych BB tylko metoprolol  
 10 — tylko nifedipina (preferowana o przedłużonym uwalnianiu)  
 11 — tylko werapamil  
 12 — tylko nebiwolol  
 DT — diuretyki; BB —  $\beta$ -adrenolityki; ACa (dhp) — antagoniści wapnia dihydropirydynowi; ACa (n-dhp) — antagoniści wapnia niedihydropirydynowi; ACEI — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB — leki blokujące receptor angiotensyny; AA — antagoniści aldosteronu; DP — diuretyki pętlowe; MD — metyldopa

**Tabela IX, dotycząca preferowanych grup leków hipotensyjnych w zależności od wskazań dodatkowych, została znacznie zmodyfikowana w stosunku do poprzednich zaleceń PTNT 2008 czy też ESH 2007. Rozszerzono zestaw stanów klinicznych dających podstawy do indywidualizacji terapii (np. zaburzenia potencji, choroby płuc), a przede wszystkim wprowadzono rekomendację nie tylko dla leku I. wyboru, ale także 2. wyboru, co oznacza, że indywidualizacja terapii dotyczy także leczenia skojarzonego. Analiza metodyki wielu dużych badań klinicznych daje**

**podstawy do wprowadzenia takich preferencji. Trzecią istotną modyfikacją jest bardzo szerokie, aż w 12 sytuacjach, wprowadzenie rekomendacji dla poszczególnych leków w obrębie grupy zgodnie z zasadą braku „efektu klasy”.**

#### *Chronoterapia nadciśnienia tętniczego*

Wyniki badań opartych na ABPM wskazują, że dodatkowe ryzyko sercowo-naczyniowe jest związane u wielu pacjentów z brakiem nocnego spadku ciśnienia (*non-dipping*) lub nadmiernym porannym wzrostem ciśnienia (*morning surge*). Typowe poranne dawkowanie



**Tabela X.** Bezwzględne i względne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych

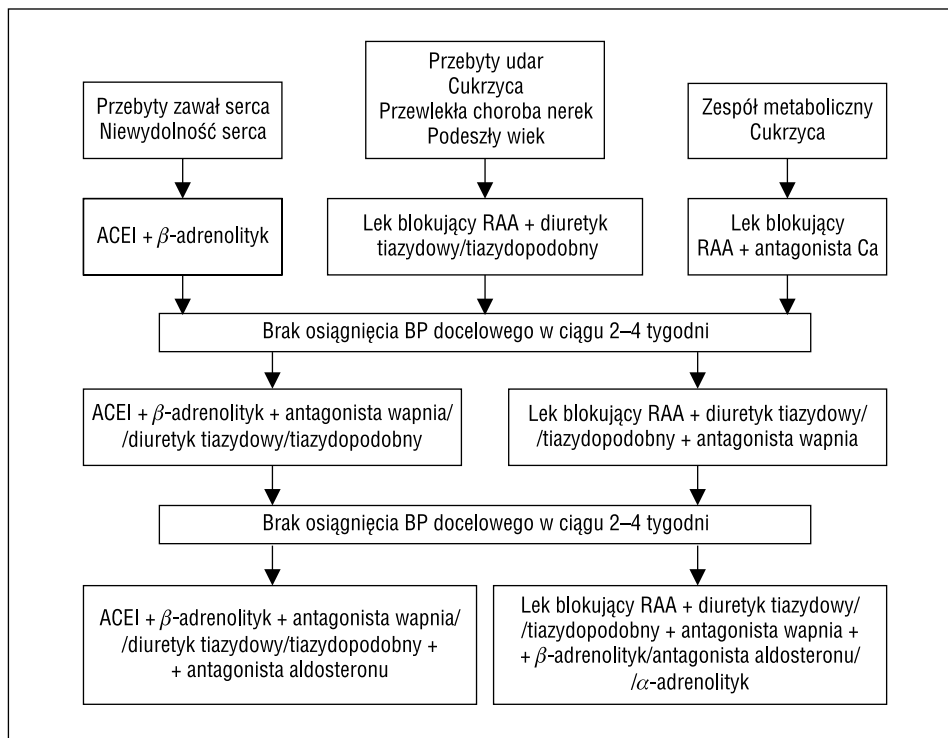
Grupa leków	Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
Diuretyki	Dna moczanowa (tiazdy)	Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Hiponatremia < 130 mmol/l Cięża
$\beta$ -adrenolityki	Astma oskrzelowa Blok przedsionkowo-komorowy II lub III	Przewlekła obturacyjna choroba płuc Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Choroby tętnic obwodowych Sportowcy i chorzy aktywni fizycznie
Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny)		Tachyarytmie Niewydolność serca
Antagoniści wapnia (werapamil/diltiazem)	Blok przedsionkowo-komorowy II lub III° Niewydolność serca Bradykardia < 50 /min	Uporczywe zaparcia (werapamil)
ACEI	Cięża Hiperkaliemia > 5,0 mmol/l Obustronne zwężenie tętnic nerkowych Zwężenie tętnicy nerki przeszczepionej Obrzęk naczynioruchowy w wywiadach	
ARB	Cięża Hiperkaliemia > 5,0 mmol/l Obustronne zwężenie tętnic nerkowych Przewlekła choroba nerek eGFR < 30 ml/min	
Antagoniści aldosteronu	Niewydolność nerek Hiperkaliemia > 5,0 mmol/l Cięża	

**Tabela XI.** Podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego u chorych w podeszłym wieku

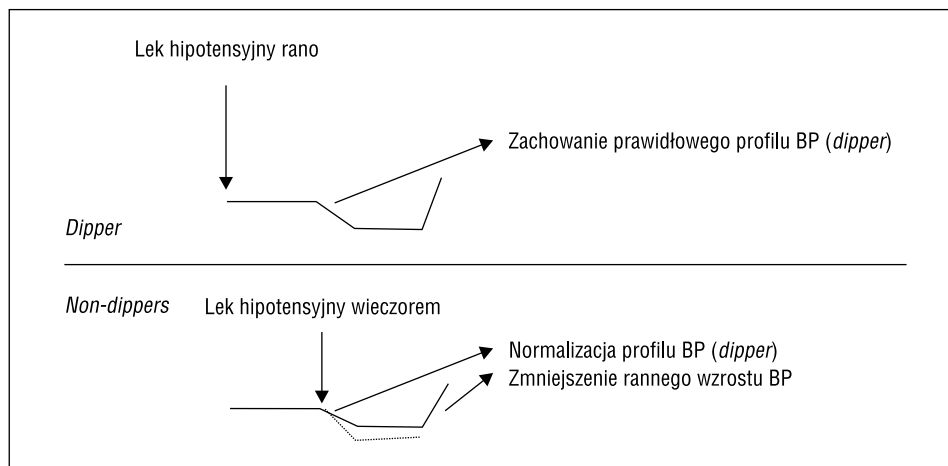
- Przy braku szczególnych wskazań w terapii można stosować podstawowe klasy leków, tj. diuretyki, antagonistów wapnia, ACEI lub ARB
- Początkowe dawki leków powinny być mniejsze, a późniejsze intensyfikowanie leczenia bardziej stopniowe ze względu na większe prawdopodobieństwo działań niepożądanych
- Farmakoterapię można rozpoczynać, jeżeli wartości SBP  $\geq$  140 mm Hg i dążyć do jego obniżenia < 140 mm Hg, pod warunkiem kontroli wystąpienia działań niepożądanych, które u pacjentów w wieku podeszłym mogą być częstsze
- U pacjentów powyżej 80. roku życia należy rozpoczynać terapię farmakologiczną od wartości SBP  $\geq$  160 mm Hg, dążąc do obniżenia poniżej 150 mm Hg. Z uwagi na zróżnicowanie wieku biologicznego pacjentów, decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie

długodziałających leków hipotensyjnych może nie korygować wymienionych zaburzeń dobowego profilu ciśnienia. W takich sytuacjach można rozważyć modyfikację pory podawania leków hipotensyjnych (ryc. 5). Wieczorne dawkowanie sartanów lub ACEI wiąże się z poprawą dobowego profilu ciśnienia, zmniejszeniem mikroalbuminurii oraz okazało się bezpieczne w dużych badaniach klinicznych (HOPE, Syst-Eur). Ten sposób dawkowania powinien być oparty na analizie ABPM (*non-dipping*). Dawkowanie wieczorne leków hipotensyjnych jest przeciwwskazane u chorych z jaskrą.

**Polskie zalecenia PTNT 2011 są pierwszymi, w których zarekomendowano zasady chronoterapii nadciśnienia tętniczego. W związku z tym zostało to ujęte w formie „miękkiej” sugestii o możliwości rozważenia wieczornego dawkowania leków u pacjentów typu *non-dipper* i opatrzone komentarzem o konieczności oparcia się na analizie ABPM. Warto dodać, że w dotychczasowych badaniach lekami skutecznie normalizującymi zaburzony dobowy profil ciśnienia (*non-dipper*) przy dawkowaniu wieczornym są inhibitory konwertazy angiotensyny i sartany.**



Rycina 4. Preferowany wybór terapii skojarzonej/leków złożonych w zależności od wskazań dodatkowych



Rycina 5. Sugerowana pora podawania leków hipotensyjnych

## VIII. Szczególne grupy chorych

### Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku

Wyniki badań prowadzonych w ciągu ostatnich 25 lat wykazały, że intensywne leczenie starszych chorych istotnie zmniejsza liczbę udarów oraz umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Choć podstawowe zasady nefarmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego w podeszłym wieku są takie same jak u osób młodych, należy jednak pamiętać

o ograniczeniach wynikających z upośledzonej sprawności i wydolności fizycznej, które uniemożliwiają regularny wysiłek fizyczny.

Ryzyko hipotonii ortostatycznej i zagrożenie upadkami powoduje, że u starszych osób z nadciśnieniem powinno się wykonywać próbę ortostatyczną w następujących sytuacjach:

- rozpoczynaniu terapii,
- zmianie leczenia,
- po upadku w wywiadzie,
- przy zawrotach głowy lub zasłabnięciach,
- przy obecności cukrzycy.

Od czasu opublikowania zaleceń PTNT 2008 uzyskano pewne dodatkowe, przydatne informacje na temat leczenia nadciśnienia w podeszłym wieku. Opublikowano dużą prospektywną metaanalizę głównych prób klinicznych leczenia hipotensyjnego, w której wykazano, że pacjenci w wieku poniżej lub powyżej 65 lat odnoszą taką samą proporcjonalną korzyść z obniżenia ciśnienia, a ponadto nie ma danych wskazujących na to, aby poszczególne klasy leków hipotensyjnych były bardziej skuteczne pod względem poprawy rokowania u młodszych lub starszych pacjentów. W próbach klinicznych z oceną twardych punktów końcowych w populacji osób w podeszłym wieku SBP w momencie włączenia do badania wynosiło co najmniej 160 mm Hg. W żadnej próbie klinicznej, w której wykazano korzyści z leczenia, przeciętne uzyskane SBP nie wynosiło mniej niż 140 mm Hg. Jednak do czasu uzyskania nowych dowodów z prób klinicznych względy racjonalne wskazują, że również w podeszłym wieku farmakoterapię można rozpocząć, jeżeli SBP przekracza 140 mm Hg, i dążyć do jego zredukowania poniżej 140 mm Hg, pod warunkiem, że podczas leczenia zwraca się szczególną uwagę na działania niepożądane, które w podeszłym wieku mogą być częstsze (tab. XI).

Na podstawie badania HYVET można sformułować ogólne zalecenie, aby rozpocząć leczenie hipotensyjne u pacjentów powyżej 80. roku życia, którzy nie są bardzo obciążeni chorobami współistniejącymi, jeżeli wartości SBP przekraczają 160 mm Hg, dążąc do obniżenia SBP poniżej 150 mm Hg. Jednak ze względu na różnice ogólnego stanu zdrowia tych osób decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie, a obniżenie ciśnienia w każdym wypadku stopniowe i dokładnie monitorowane przez lekarza. Dostępne wyniki badań u tych chorych wskazują, że terapię powinno się rozpoczynać od długodziałającego diuretyku tiazydopodobnego, a następnie ACEI.

**W rozdziale dotyczącym nadciśnienia u chorych w podeszłym wieku zabrakło istotnych informacji, które można dostrzec w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej i ogólnych zasadach dotyczących leku I. wyboru. Lekami preferowanymi w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym u chorych w podeszłym wieku, ze względu na potencjalnie większą skuteczność, są diuretyki tiazydowe (obecnie tiazydopodobne) oraz antagoniści wapnia. De facto w zaleceniach PTNT 2011 przyjęto praktyczny podział, po raz pierwszy wprowadzony z zaleceniach brytyjskich NICE 2004, wyboru leków hipotensyjnych w niepowikłanym nadciśnieniu w zależności od wieku pacjenta.**

**Z kolei zalecenie rozpoczęcia terapii w nadciśnieniu u chorych po 80. roku życia od diuretyku**

**tiazydopodobnego w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej zawężono do zastosowania indapamidu SR, co znajduje pełne uzasadnienie w świetle wyników badania HYVET.**

### Nadciśnienie tętnicze u kobiet

Na podstawie niedawno opublikowanej metaanalizy przeprowadzonej przez *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*, w której porównano korzyści z leczenia hipotensyjnego u mężczyzn i kobiet, u obu płci stwierdzono zarówno podobne obniżenie ciśnienia, jak i podobną poprawę rokowania pod wpływem leczenia. Nie zaobserwowano różnic odpowiedzi na różne klasy leków hipotensyjnych.

U kobiet planujących ciążę należy unikać stosowania ACEI i preparatów ARB ze względu na potencjalne teratogenne działanie tych leków w ciąży.

Nadciśnienie nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do stosowania hormonalnej terapii zastępczej lub doustnej antykoncepcji. W okresie ich stosowania należy dokonywać kontrolnych pomiarów BP przy każdej wizycie i prowadzić terapię nadciśnienia tętniczego zgodnie z ogólnymi zasadami. Spośród środków antykoncepcyjnych najmniej niekorzystny wpływ na wartości BP mają preparaty zawierające jedynie progestagen.

### Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

Podział:

- uprzednio występujące nadciśnienie — BP  $\geq$  140/90 mm Hg występujące przed ciążą lub rozwijające się przed 20. tygodniem ciąży i utrzymujące się po 12 tygodniach od rozwiązania;
- nadciśnienie wywołane ciążą — rozwija się po upływie 20 tygodni ciąży i ustępuje do 12 tygodni od rozwiązania. Może przebiegać bez białkomoczu lub, jeśli jest związane z istotnym białkomoczem ( $> 300$  mg/l lub  $> 500$  mg/24h, lub co najmniej 2  $\times$  w teście paskowym) — określa się jako stan przedzucawkowy;
- uprzednio występujące nadciśnienie z nałożonym nadciśnieniem wywołanym ciążą z białkomoczem — uprzednio występujące nadciśnienie, w którym po 20. tygodniu ciąży następuje dalszy wzrost BP oraz wydalanie białka z moczem wynoszące  $\geq 3$  g/24 h w dobowej zbiorce moczu;
- nadciśnienie niedające się sklasyfikować przed porodem — nadciśnienie stwierdzone po 20 tygodniach ciąży, jeżeli wcześniejsze wartości BP są nieznane lub niepewne.

W tabeli XII zestawiono zasady prowadzenia postępowania hipotensyjnego u kobiet w ciąży.

**W aktualnych zaleceniach klasyfikacja nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży pozostała bez**

**Tabela XII.** Zasady postępowania hipotensyjnego u kobiet w ciąży

- U kobiet w ciąży z BP wynoszącym 140–149 lub 90–95 mm Hg należy zalecić zmodyfikowane **postępowanie niefarmakologiczne** (absolutny zakaz spożywania alkoholu i palenia tytoniu, ścisły nadzór i ograniczenie aktywności fizycznej; nie należy zalecać ograniczenia spożycia soli)
- W nadciśnieniu wywołanym ciążą (z białkomoczem lub bez niego) **farmakoterapia jest wskazana, jeżeli BP wynosi  $\geq$  140/90 mm Hg**
- **W nadciśnieniu stwierdzanym przed ciążą farmakoterapia jest wskazana, jeżeli BP jest  $\geq$  150/95 mm Hg**
- Wartości SBP  $\geq$  170 mm Hg lub DBP  $\geq$  110 mm Hg, należy to traktować jako wskazanie do hospitalizacji
- W nadciśnieniu u kobiet w ciąży 1. lub 2. stopnia lekami z wyboru podawanymi doustnie są (w kolejności): **metyldopa, labetalol\***, **antagoniści wapnia (nifedipina\*\* i werapamil)**
- W sytuacjach zagrożenia życia preferowanym środkiem jest **labetalol (parenteralnie), metyldopa lub nifedipina (doustnie)**. W przypadku braku ich skuteczności w nadciśnieniu nagłym można zalecić krótkotrwałe stosowanie **nitroprusydku sodu** we wlewie dożylnym 0,5–10  $\mu$ g/kg/min (przedłużone podawanie nitroprusydku sodu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zatrucia cyjankami płodu). Może być również stosowana parenteralnie hydralazyna, choć istnieją doniesienia o wzroście częstości występowania działań niepożądanych w okresie okołoporodowym

\*labetalol — preferowany w piśmiennictwie, niestety trudno dostępny w Polsce

\*\*nifedipina — preferowana o przedłużonym uwalnianiu

zmian, a jedynie doprecyzowano definicję uprzednio występującego nadciśnienia.

Najwięcej emocji i kontrowersji wzbudziła tabela XII dotycząca zasad postępowania hipotensyjnego u kobiet w ciąży. Jej ostateczna treść zawiera istotne zmiany w porównaniu z poprzednią wersją i została opracowana na podstawie wyników głosowania, przeprowadzonego w gronie ekspertów. Prawdopodobnie przyczyną dużej różnicy zdań był brak mocnych dowodów EBM. Powszechnie wiadomo, że leczenie nadciśnienia u kobiet w ciąży jest oparte na przesłankach patofizjologicznych, farmakologicznych, nielicznych próbach klinicznych i doświadczeniach własnych oraz na tym, że ze względów etycznych nie należy się spodziewać mocnych dowodów dotyczących leczenia farmakologicznego w przyszłości. W aktualnych zaleceniach leczenie niefarmakologiczne rozszerzono o absolutny zakaz spożywania alkoholu i palenia tytoniu oraz informację, iż nie należy zalecać ograniczenia spożycia soli w tej grupie kobiet. W nadciśnieniu u kobiet w ciąży 1. lub 2. stopnia lekami z wyboru pozostały (w kolejności) metyldopa, labetalol oraz antagoniści wapnia. Podstawowym zastrzeżeniem do zaproponowanego schematu jest brak aspektu praktycznego, gdyż labetalol, posiadający doskonałą prasę, jest niedostępny w Polsce z powodu nieopłacalności jego produkcji. Istotną zmianą w aktualnych zaleceniach jest sprecyzowanie, jakie preparaty antagonistów wapnia powinno się zalecać w grupie ciężarnych kobiet. Ostatecznie zdecydowano, że tylko nifedypina, z preferencją preparatu o przedłużonym uwalnianiu, ma dostateczne dowody naukowe. Ze względów praktycznych przyjęto także werapamil, który chociaż nie ma zbyt wielu badań, to cieszy się uznaniem w gronie ginekologów i jest przez nich szeroko stosowany. W sytuacjach zagrożenia życia, aktualnie uznano, że preferowanym środkiem

jest labetalol (parenteralnie), metyldopa lub nifedypina (doustnie). Zrezygnowano z polecanej przez poprzednie wytyczne nitrogliceryny, ponieważ w piśmiennictwie nie zaleziono żadnych dowodów na bezpieczeństwo jej stosowania w tej grupie chorych. Przy braku skuteczności powyższych preparatów, idąc w ślad za amerykańskimi wytycznymi, dopuszczono krótkotrwałe stosowanie nitroprusydku sodu z zastrzeżeniem, że wiąże się to z ryzykiem zatrucia płodu tiocjankami. Należy zaznaczyć, że nitroprusydek sodu jest praktycznie niedostępny w powszechnej praktyce. Podobnie jak w poprzedniej wersji zaleceń z 2008 roku, dopuszczono stosowanie parenteralne hydralazyny z adnotacją, że wówczas należy liczyć się z większą częstością działań niepożądanych w okresie okołoporodowym.

#### Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę

Planując terapię, należy rozważyć interwencję ukierunkowaną na wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, włącznie ze stosowaniem statyny.

W odróżnieniu od poprzednich wytycznych aktualnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą zaleca się rozpoczynanie farmakoterapii dopiero w przypadku, gdy wartość BP wynosi 140/90 mm Hg lub więcej. Zmiana ta była podyktowana brakiem dowodów z prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, które uzasadniałyby rozpoczynanie leczenia u pacjentów z cukrzycą i wysokim prawidłowym ciśnieniem. Aktualne analizy wskazują, że optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez obniżenie BP do wartości poniżej 140/90 mm Hg u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym u chorych z towarzyszącą cukrzycą. Obniżanie BP poniżej 130/80 mm Hg u pacjentów z cukrzycą, w tym także z towarzyszącą nefropatią jest obecnie dyskusyjne. Lek blokujący układ RAA powinien być stałym składnikiem terapii skojarzonej

oraz preferowanym preparatem w monoterapii. W leczeniu skojarzonym należy stosować w pierwszej kolejności połączenie inhibitorów RAA z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym.

Ciśnienie tętnicze należy mierzyć także w pozycji stojącej w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na hipotonię w czasie intensyfikacji terapii.

**Podwyższenie ciśnienia docelowego w terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą z poniżej 130/80 mm Hg do poniżej 140/90 mm Hg już wcześniej omówiono. Warto zauważyć, że nie stanowi to jedynie prostego powtórzenia wniosku z zaleceń ESH 2009. W międzyczasie ukazały się wyniki dwóch badań (ACCORD i reanaliza INVEST), które potwierdziły, że dalsza intensyfikacja terapii hipotensyjnej nie przynosi dodatkowych korzyści. W zaleceniach PTNT, wzorem wytycznych ESH 2007/2009, jest mowa o preferowaniu leków blokujących układ RAA w terapii ze względu na działanie nefroprotektoryjne, bez komentarza na temat wzajemnej pozycji inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów. Wydaje się, że leki z obu grup rzeczywiście w tym samym stopniu działają nefroprotektoryjnie. Jednak warto zauważyć, że najważniejsze duże badania kliniczne dotyczące terapii hipotensyjnej w cukrzycy (ADVANCE — perindopril, MicroHOPE — ramipril) były związane z inhibitorami konwertazy angiotensyny.**

### Zespół metaboliczny

U wszystkich osób z zespołem metabolicznym realnym celem jest zmniejszenie masy ciała o 7–10% w ciągu 6–12 miesięcy poprzez niewielkie zmniejszenie wartości energetycznej pożywienia (o 500–1000 kcal dziennie), które jest zwykle bardziej skuteczne niż stosowanie rygorystycznej diety.

W odróżnieniu od poprzednich wytycznych, aktualnie zaleca się rozpoczynanie farmakoterapii od wartości BP wynoszącej 140/90 lub więcej i obniżenie do wartości poniżej 140/90 mm Hg. Nie ma obecnie dowodów z prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, które uzasadniałyby rozpoczynanie leczenia u pacjentów z zespołem metabolicznym i wysokim prawidłowym ciśnieniem.

Przy wyborze leku powinno się uwzględniać jego wpływ na metabolizm glukozy i gospodarkę lipidową. Farmakoterapię należy rozpoczynać od inhibitora układu RAA, dołączając w razie potrzeby antagonistę wapnia. U pacjentów z zespołem metabolicznym należy unikać stosowania  $\beta$ -adrenolityków (szczególnie w skojarzeniu z diuretykami tiazydowymi), jeśli nie występują specjalne wskazania do podawania tych leków.

**Podstawowym kryterium wyboru leku hipotensyjnego w tej grupie pacjentów jest wpływ na ryzyko rozwoju cukrzycy. Podobnie jak w przypadku chorych na cukrzycę, bliższego komentarza wymaga porównanie w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów. W kontekście ryzyka rozwoju cukrzycy tym razem więcej argumentów przemawia za sartanami (metaanaliza Elliota), ze szczególną pozycją walsartanu, który jako jedyny wykazał przewagę nad antagonistą wapnia w tym względzie (VALUE), a w badaniu NAVIGATOR, dotyczącym pacjentów z zespołem metabolicznym, spowodował redukcję ryzyka rozwoju cukrzycy o 14%. Wskazanie jako leku 2. wyboru antagonisty wapnia znajduje swoje uzasadnienie w wynikach badań ASCOT, ACCOMPLISH i STAR.**

**Uwaga o unikaniu  $\beta$ -adrenolityków u chorych na cukrzycę nie dotyczy karwedilolu jako leku 2. lub 3. wyboru (GEMINI).**

### Nadciśnienie tętnicze u osób po udarze

W odległym okresie po przebyciu udaru należy dążyć do normalizacji BP (docelowe wartości BP < 140/90 mm Hg winny być osiągnane powoli, pod warunkiem dobrej tolerancji), a dotychczasowe dane wskazują na skuteczność diuretyków tiazydopodobnych, ARB i ACEI. Próba ortostatyczna powinna być wykonana podczas każdej wizyty w celu uniknięcia nadmiernych spadków BP.

Nadciśnienie w ostrej fazie udaru powinno być leczone jedynie, jeśli wartości SBP przekraczają 220 mm Hg lub DBP 120 mm Hg, a lekiem z wyboru jest w takiej sytuacji labetalol (jeśli jest niedostępny, to leki podawane dożylnie o pośrednim czasie działania). Ciśnienie powinno obniżyć się powoli do wartości nie niższych niż 180/110 mm Hg.

Leczenie fibrynolityczne może być stosowane, jeśli wartości BP są niższe od 185/110 mm Hg.

W drugiej dobie po udarze można rozpocząć leczenie nadciśnienia, jeśli wartości BP przekraczają 180 i/lub 120 mm Hg.

**Informacje dotyczące wyboru leku hipotensyjnego w prewencji wtórnej udaru mózgu nie są w tym rozdziale dość precyzyjne. W tabeli IX, dotyczącej preferowanych grup leków hipotensyjnych w zależności od wskazań dodatkowych, jako lek 1. wyboru wskazano sartan (MOSES — olmesartan) lub diuretyk tiazydowy (PATS — indapamid), a jako lek 2. rzutu — inhibitor konwertazy angiotensyny, oczywiście w skojarzeniu z diuretykiem (PROGRESS — perindopril). Warto przypomnieć**

teorię Messerliego mówiącą, że szczególne działanie neuroprotektoryjne wykazują te grupy leków, które podwyższają stężenie angiotensyny II, a więc sartany (blokują dostęp do receptora AT<sub>1</sub>), antagoniści wapnia i diuretyki tiazydowe (zwiększają aktywność układu RAA na zasadzie odruchowej), co jest zgodne z wynikami metaanaliz.

#### Chory z przewlekłą chorobą nerek

Ochrona przed dalszą progresją choroby nerek wymaga:

- ścisłej kontroli BP (< 140/90 mm Hg),
- możliwie największego obniżenia białkomoczu

Osiągnięcie docelowego BP zwykle wymaga terapii skojarzonej kilkoma lekami hipotensyjnymi (w tym diuretykiem pętlowym).

Inhibitory ACE i ARB nie są przeciwwskazane u chorych z upośledzoną filtracją kłębuszkową, a ich stosowanie ma na celu uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego i/lub zmniejszenie białkomoczu. Leczenie powinno się rozpoczynać od małych dawek, ostrożnie zwiększając do średnich dawek, pod kontrolą stężenia kreatyniny i kaliemii. W ciągu 4–12 tygodni stosowania tych leków należy przyjąć za dopuszczalne obniżenie eGFR o 30% wartości wyjściowej. Inhibitorów ACE lub ARB nie powinno się stosować u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek oraz nie należy rozpoczynać leczenia tymi lekami u chorych z przewlekłą chorobą nerek, gdy eGFR jest niższy niż 30 ml/min. Wówczas zalecanym lekiem pierwszego rzutu jest diuretyk pętlowy.

**Niewątpliwie niedopatrzaniem zaleceń PTNT 2011 jest brak rozdziału o pacjentach z nadciśnieniem i towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca. Warto zatem powtórzyć najistotniejsze zalecenia dotyczące tej grupy chorych, który można „wyłowić” w innych rozdziałach. Ciśnienie docelowe — poniżej 140/90 mm Hg (krzywa J). Preferowana terapia skojarzona to inhibitor konwertazy angiotensyny (perindopril lub ramipril) z  $\beta$ -adrenolitykiem (preferowane wazodilatacyjne). Jedyną alternatywą w razie nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny są nowe sartany (telmisartan i walsartan). Wśród  $\beta$ -adrenolityków wazodilatacyjnych nebiwolol nie ma rejestracji w chorobie niedokrwiennej serca, jednak specyficzne właściwości tego leku (kardioselektywność, długi okres działania, generowanie NO) predysponują go szczególnie w tym wskazaniu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.**

**Komentarza wymaga zasada stosowania leków uznanych za hipotensyjne u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym i chorobą niedokrwienną**

serca. Choć u takich chorych nie jest wymagana terapia hipotensyjna, to inhibitor konwertazy angiotensyny i  $\beta$ -adrenolityk wymagają zastosowania ze względu na działanie w prewencji sercowo-naczyniowej. Jednak dawkowanie tych leków nie powinno zmierzać do osiągnięcia ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg.

---

## IX. Oporne nadciśnienie tętnicze

---

### Definicja

Oporne nadciśnienie tętnicze to wartość BP  $\geq$  140/90 mm Hg przy stosowaniu 3 leków (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych w pełnych dawkach.

### Najczęstsze przyczyny

1. Brak modyfikacji stylu życia, w tym: przyrost masy ciała, spożywanie znacznych ilości alkoholu.
  2. Przyjmowanie leków i substancji powodujących wzrost BP (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, kokaina, lukrecja itp.)
  3. Nierozpoznana wtórna postać nadciśnienia tętniczego. Częste przyczyny: obturacyjny bezdech senny, choroby nerek, pierwotny hiperaldosteronizm, zwężenie tętnicy nerkowej.
  4. Przeciążenie objętościowe spowodowane: nieodpowiednim leczeniem diuretykami, postępującą niewydolnością nerek, znacznym spożyciem sodu.
- Najczęściej obserwuje się pozorną oporność nadciśnienia tętniczego na leczenie wynikającą z następujących przyczyn:

- nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych;
- niewłaściwe leczenie — zbyt małe dawki leków, brak diuretyku w terapii skojarzonej;
- wzrost BP mierzonego w warunkach klinicznych (efekt białego fartucha);
- błędy w pomiarze BP;
- nadciśnienie rzekome.

Algorytm postępowania w nadciśnieniu opornym na leczenie (zmodyfikowany na podstawie rekomendacji *American Heart Association* [AHA] z 2008 roku, Calhoun i wsp.) przedstawiono na rycinie 6.

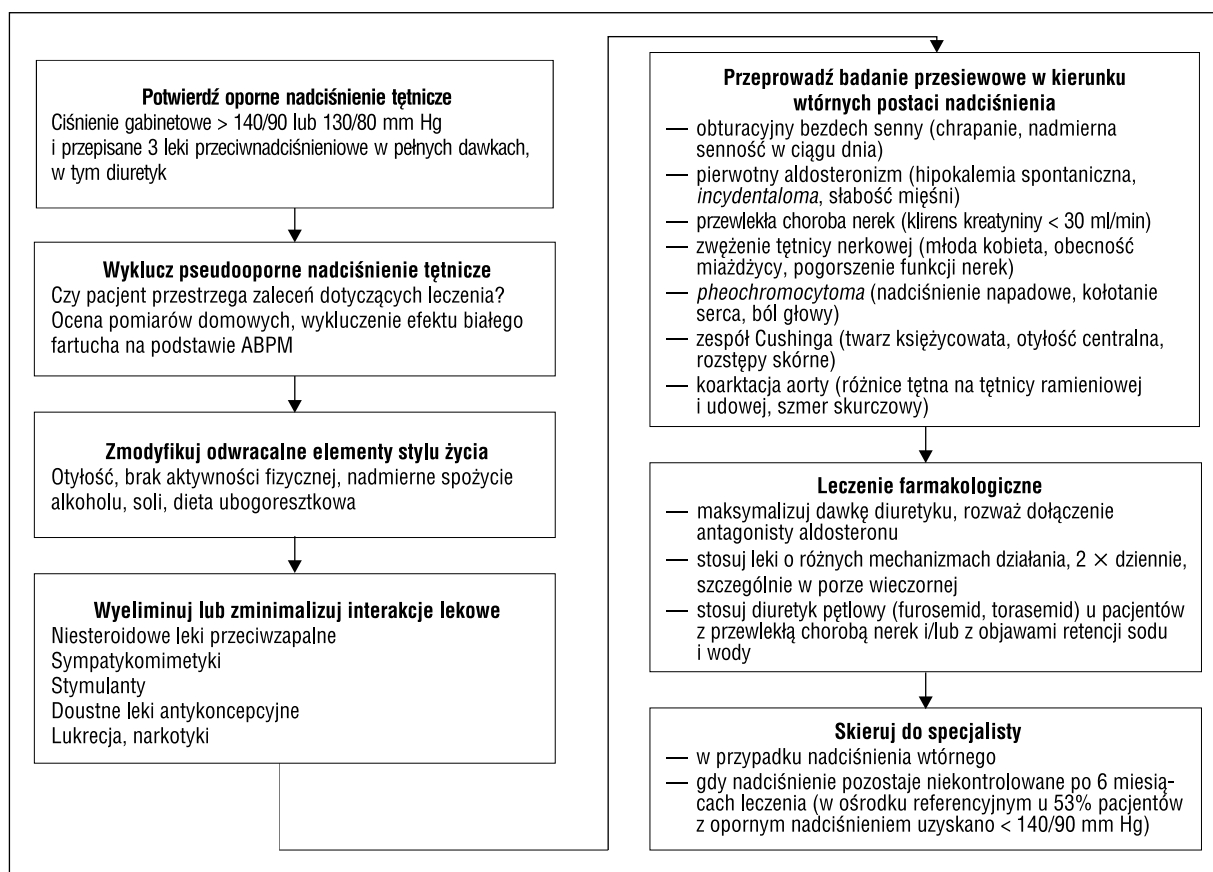
---

## X. Leczenie współistniejących czynników ryzyka

---

### Leki hipolipemizujące

Aktualne analizy wskazują, że optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczy-



Rycina 6. Algorytm postępowania w nadciśnieniu opornym na leczenie zmodyfikowany na podstawie rekomendacji *American Heart Association* 2008

niowych uzyskuje się nie tylko poprzez obniżenie BP, ale także wcześniejsze rozpoczęcie leczenia statynami przy braku przeciwwskazań do ich włączenia. Wobec powyższego zaleca się rozpoczęcie leczenia statynami u wszystkich chorych wysokiego (ryzyko incyduentu w ciągu 10 lat 20–30%) i bardzo wysokiego ryzyka dodanego (> 30%) niezależnie od wartości ciśnienia. Natomiast u pacjentów z nadciśnieniem i umiarkowanym dodanym ryzykiem (> 15–20%) należy rozważyć leczenie statyną w przypadku podwyższonych stężeń cholesterolu frakcji LDL, dążąc do uzyskania stężeń cholesterolu frakcji LDL w surowicy odpowiednio poniżej 2,5 mmol/l (100 mg/dl) (ryc. 7).

**Paradoksalnie, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w prewencji pierwotnej istnieją podstawy do zastosowania statyn o najsilniejszym działaniu hipolipemizującym — rosuwastatyny (JUPITER) i atorwastatyny (ASCOT). Ponadto leki z tej grupy wykazują niewielki efekt hipotensyjny. Warto pamiętać, że korzyści ze stosowania statyn są istotniejsze w przypadku ich skojarzenia z now-**

**szymi lekami hipotensyjnymi — antagonistą wapnia i inhibitorem konwertazy angiotensyny (ASCOT).**

#### Leczenie przeciwplatek

Niedawno opublikowana duża metaanaliza występowania poważnych krwawień u pacjentów leczonych długotrwale kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylosalicylic acid*) zmieniła optymistyczne podejście do stosowania tego preparatu. Wykazano, że korzyści ze stosowania ASA w prewencji pierwotnej nie są w pełni udowodnione. Zastosowanie ASA w takim wskazaniu wymaga oceny stosunku korzyści do ryzyka krwawień. Biorąc pod uwagę aktualne doniesienia, małą dawkę ASA należy również rozważyć u osób z wysokim (20–30%) i bardzo wysokim (>30%) globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym z ciśnieniem prawidłowym, wysokim prawidłowym i ciśnieniem 1. stopnia. U pacjentów z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem w celu zminimalizowania ryzyka udaru krwotocznego zaleca się rozpoczęcie leczenia ASA dopiero po uzyskaniu kontroli ciśnienia (ryc. 8).

Wartość ciśnienia tętniczego [mm Hg]					
Inne czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe lub choroby współistniejące	Prawidłowe SBP 120–129 DBP 80–84	Wysokie Prawidłowe SBP 130–139 DBP 85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia SBP 140–159 DBP 90–93	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia SBP 160–179 DBP 100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia SBP ≥ 180 DBP ≥ 110
Brak czynników ryzyka	Ryzyko przeciętne	Ryzyko przeciętne	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	<b>Statyna</b>
1–2 czynniki ryzyka	Niskie ryzyko dodane	Niskie ryzyko dodane	Gdy ↑ LDL Statyna	Gdy ↑ LDL Statyna	<b>Statyna</b>
≥ 3 czynniki ryzyka (zespół metaboliczny/subkliniczne uszkodzenia narządowe/cukrzyca)	Umiarkowane ryzyko dodane	<b>Statyna</b>	<b>Statyna</b>	<b>Statyna</b>	<b>Statyna</b>
Choroba sercowo-naczyniowa lub choroba nerek	<b>Statyna</b>	<b>Statyna</b>	<b>Statyna</b>	<b>Statyna</b>	<b>Statyna</b>

**Rycina 7.** Wskazania do stosowania statyny u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym a globalne ryzyko sercowo-naczyniowe według zaleceń PTNT 2011

Wartość ciśnienia tętniczego [mm Hg]					
Inne czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe lub choroby współistniejące	Prawidłowe SBP 120–129 DBP 80–84	Wysokie prawidłowe SBP 130–139 DBP 85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia SBP 140–159 DBP 90–93	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia SBP 160–179 DBP 100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia SBP ≥ 180 DBP ≥ 110
Brak czynników ryzyka	Ryzyko przeciętne	Ryzyko przeciętne	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	<b>Obniż BP! potem ASA</b>
1–2 czynniki ryzyka	Niskie ryzyko dodane	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	<b>Obniż BP! potem ASA</b>
≥ 3 czynniki ryzyka (zespół metaboliczny/subkliniczne uszkodzenia narządowe/cukrzyca)	Umiarkowane ryzyko dodane	<b>ASA</b>	<b>ASA</b>	<b>Obniż BP! potem ASA</b>	<b>Obniż BP! potem ASA</b>
Choroba sercowo-naczyniowa lub choroba nerek	<b>ASA</b>	<b>ASA</b>	<b>ASA</b>	<b>Obniż BP! potem ASA</b>	<b>Obniż BP! potem ASA</b>

**Rycina 8.** Wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym a globalne ryzyko sercowo-naczyniowe według PTNT 2011

## Piśmiennictwo

1. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
2. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Col-

laborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.

4. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.



5. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. i wsp. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
6. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
7. Belch J., MacCuish A., Campbell I. i wsp. Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.
8. Bloch M.J., Basile J.N. Percutaneous revascularization of the renal arteries offers no evidence of clinical benefit in patients with atherosclerotic renal artery stenosis — the ASTRAL trial. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2010; 12: 292–294.
9. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–1123.
10. 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.
11. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. i wsp. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 591–596.
12. Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. i wsp.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1575–1585.
13. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
14. <http://www.dablededucational.org>.
15. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
16. Kaiser T., Heise T., Nosek L. i wsp. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1397–1403.
17. Lindheimer M.D., Taler S.J., Cunningham F.G. Hypertension in pregnancy. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2008; 2: 484–494.
18. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
19. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
20. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1477–1490.
21. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. i wsp. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
22. Padwal R.J., Hemmelgaru B.R., Khan N.A. i wsp. The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2008; 24: 455–475.
23. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R. i wsp. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1505–1530.
24. PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin. Med. J. (Engl.)* 1995; 108: 710–717.
25. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
26. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp.; for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
27. Soejima H., Morimoto T., Saito Y. i wsp. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD and AAA trials. *Thromb. Haemost.* 2010; 104: 1085–1088.
28. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. i wsp. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J. Hypertens.* 2004; 22: 847–857.
29. Stanowisko PTNT. Stosowanie produktów o ograniczonej zawartości sodu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; 11: 84.
30. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183.
31. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2002; 342: 145–153.
32. Turnbull F., Woodward M., Neal B. i wsp. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2669–2680.
33. Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F. i wsp. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525–533.
34. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. i wsp. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–2051.
35. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. i wsp. PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225–1237.
36. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 317–342.