

Nadciśnienie tętnicze odporne

Andrzej Tykarski

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

WPROWADZENIE

Nadciśnienie tętnicze odporne definiuje się jako brak kontroli ciśnienia, a więc niemożność obniżenia jego wartości poniżej 140/90 mm Hg, mimo zastosowania co najmniej 3 leków hipotensyjnych z różnych grup. Niektórzy badacze sugerują, by dodatkowym warunkiem były maksymalne dawki zastosowanych leków oraz obecność wśród nich preparatu moczopędnego. Inni postulują, by u osób w podeszłym wieku już problemy z obniżeniem ciśnienia skurczowego poniżej 160 mm Hg kwalifikować jako nadciśnienie odporne.

Częstość nadciśnienia opornego jest przedmiotem dyskusji. Dane z prac dotyczących niewyselekcjonowanych populacji sugerują niską częstość tego zjawiska (3%), z kolei doniesienia oceniające częstość nadciśnienia tętniczego w grupach pacjentów trafiających do ośrodków referencyjnych wskazują na 10-krotnie wyższą częstość [1, 2]. Skuteczność kontroli ciśnienia w dużych próbach klinicznych, w których schemat dawkowania leków z założenia spełnia kryteria konieczne do rozpoznania nadciśnienia opornego, sugeruje jesz-

cze większe rozpowszechnienie tej formy nadciśnienia. Co prawda w badaniu *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* [3] tylko 12% pacjentów było opornych na leczenie, ale ocena dotyczyła jedynie ciśnienia rozkurczowego. Ale już w badaniu *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* [4] po roku opornych na leczenie było 47% pacjentów, w badaniu *Syst-Eur* [5] dotyczącym izolowanego nadciśnienia skurczowego — 43%, a w badaniu *Losartan Intervention for Endpoint Reduction LIFE* [6] dotyczącym osób z nadciśnieniem z przerostem lewej komory odsetek ten wynosił aż 74%. Wydaje się, że tak duża częstość nadciśnienia opornego jest prawdziwa jedynie wtedy, gdy weźmie się pod uwagę również przyczyny „pozornie” opornego nadciśnienia, które wiążą się z brakiem współpracy pacjenta i błędami lekarza. Natomiast częstość „prawdziwego” nadciśnienia opornego pozostającego po odrzuceniu, często trudnych do wyeliminowania, przyczyn prawdopodobnie

nie przekracza 10%. U pacjentów z „prawdziwym” nadciśnieniem opornym wartości ciśnienia skurczowego są na ogół wysokie — wyjściowo jest to nadciśnienie III^o; są oni często w podeszłym wieku, otyli i stwierdza się u nich przerost lewej komory serca oraz upośledzoną funkcję nerek (tab. 1). Z tego wynika zastosowany w niniejszej pracy podział przyczyn omawianej formy nadciśnienia na 3 grupy: „oporny pacjent”, „oporny lekarz” i „oporne nadciśnienie”. Według autora częstość tych 3 przyczyn opornego nadciśnienia dobrze ilustruje rycina 1.

OPORNY PACJENT

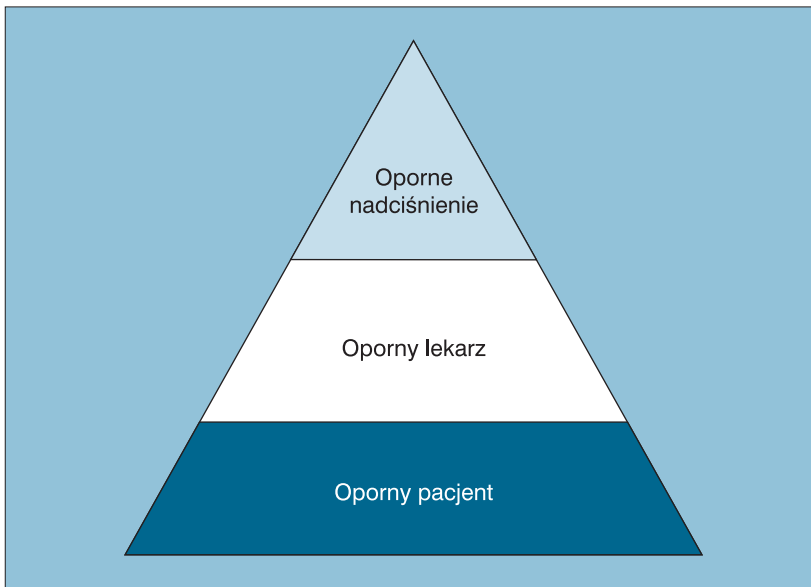
Niedostateczne stosowanie się do zaleceń lekarskich, które w przypadku terapii hipotensyjnej oznacza przyjmowanie mniejszego odsetka dawek leków niż zalecane, stanowi znaczącą przyczynę braku kontroli ciśnienia u osób z nadciśnieniem. Przyjmując, że odsetek przyjmowanych dawek leków koniecznych do uzyskania zadowalającej kontroli ciśnienia wynosi ponad

Tabela 1. Przyczyny „prawdziwego” opornego nadciśnienia tętniczego

Interakcje lekowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy, sympatykometyki itd.)
Zwiększona objętość wewnątrznaczyniowa (nadmiar sodu, brak diuretyku)
Zwiększona aktywność adrenergiczna (zespoły bólowe, stres)
Czynniki towarzyszące (palenie tytoniu, picie alkoholu, otyłość, insulinooporność)
Nadciśnienie wtórne

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (0 61) 854 91 82, faks: (0 61) 854 90 86
e-mail: tykarski@o2.pl



Rycina 1. Przyczyny braku kontroli ciśnienia u osób z nadciśnieniem tętniczym

Tabela 2. Przyczyny braku współpracy pacjenta z lekarzem

Złe zrozumienie zaleceń
Brak zaufania do lekarza
Braku subiektywnego poczucia choroby
Rozczarowanie nieskutecznością terapii
Działania niepożądane leków
Pogorszenie jakości życia
Sklonność do samokontroli i samoleczenia
Wysokie koszty wykupu leków
Zapominanie o zażyciu leków

80%, w badaniach wykazano, że jedynie 50–60% pacjentów współpracuje w pełni (*full compliers*), a 30–40% wykazuje częściową współpracę (*partial compliers*) [7]. Niektóre przyczyny tego zjawiska, takie jak niezrozumienie zaleceń, brak świadomości zagrożeń związanych w nadciśnieniem czy skłonność do samokontroli i samoleczenia, wynikają z niewłaściwego podejścia lekarza do pacjenta. Inne są spowodowane odmiennymi priorytetami lekarza i pacjenta. W początkowym okresie chory oczekuje radykalnej skuteczności terapii i nie zawsze możliwej natychmiastowej poprawy samopoczucia. Brak wyjaśnień ze strony

lekarza na ten temat prowadzi do zmniejszenia zaufania i gorszej współpracy pacjenta. Inne przyczyny braku współpracy to ewidentne działania niepożądane leków i pogorszenie jakości życia — co powinno zmuszać lekarza do starannego doboru leków pierwszego rzutu w różnych grupach pacjentów, a także wysokie, szczególnie w krajach rozwijających się, koszty leków. Jednak najczęstszą przyczyną gorszej współpracy pacjentów jest zwykle zapominanie o zażyciu leków (tab. 2). W badaniach wykazano, że czynnikiem decydującym w tym względzie o współpracy chorego jest częstotliwość dawkowania le-

ków i liczba zalecanych tabletek. Im dłuższy czas działania leków, a więc rzadsze dawkowanie, i im mniej tabletek, tym lepsza współpraca. Stosowanie małej liczby leków o długotrwałym okresie działania nie zawsze jest jednak możliwe w przypadkach nadciśnienia opornego. Okolicznościami wzbudzającymi podejrzenie braku współpracy pacjenta są rzadkie wizyty u lekarza, niepamiętanie nazw i dawek leków, zbyt dobry efekt hipotensyjny leków zażytych w obecności lekarza, brak określonych efektów pewnych leków (np. zwolnienie rytmu serca po zastosowaniu preparatów β -adrenolitycznych, obniżenie stężenia potasu po diuretykach) i prowadzone postępowanie rentowe.

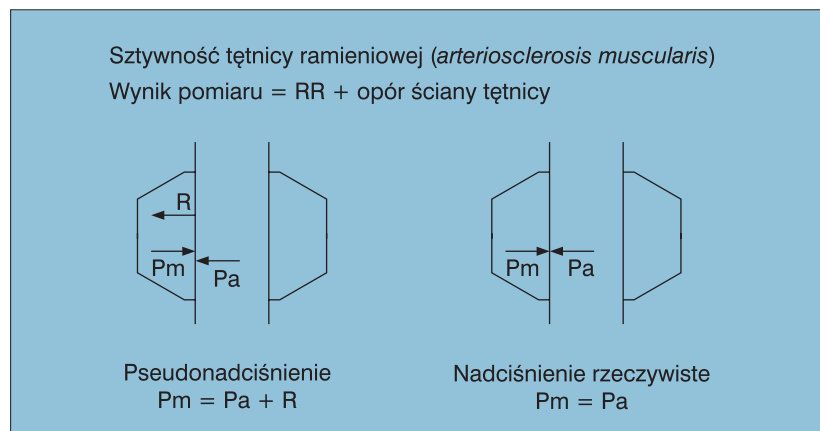
OPORNY LEKARZ

Większość najczęstszych błędów popełnianych przez lekarzy przy sfigmomanometrycznym pomiarze ciśnienia tętniczego (tab. 3) prowadzi do zawyżenia wyniku. Dodatkowymi zjawiskami, które mogą wpływać na wyniki „fałszywie dodatnie”, jest stosunkowo dobrze znany i uświadamiany przez lekarzy „efekt białego fartucha” oraz mniej znane i rzadziej występujące pseudonadciśnienie tętnicze, którego mechanizm przedstawiono na rycinie 2. Ta grupa błędów prowadzi do rozpoznania nadciśnienia opornego u pacjentów leczonych właściwie, nadmiernie lub wręcz niepotrzebnie.

Wielu lekarzy nie jest przekonanych i zdeterminowanych do obniżania ciśnienia, szczególnie skurczowego, poniżej wartości rekomendowanych w wytycznych. Popelnia również błąd niedoinformowania pacjenta o długotrwałości leczenia hipotensyjnego, stopniowego, a nie nagłego dochodzenia do wartości prawidłowo-

Tabela 3. Przyczyny opornego nadciśnienia tętniczego zależne od lekarza

Błędy w pomiarze ciśnienia
Pseudonadciśnienie tętnicze
„Efekt białego fartucha”
Niedostateczna informacja udzielona pacjentowi
Brak determinacji w osiąganiu celów terapeutycznych
Błędy w dawkowaniu leków hipotensyjnych
Błędy w łączeniu leków hipotensyjnych

**Rycina 2.** Mechanizm pseudonadciśnienia tętniczego

wych, możliwych działaniach niepożądanych leków i możliwym pogorszeniu samopoczucia w pierwszym okresie terapii. To wszystko przyczynia się do opisanego wyżej braku współpracy pacjenta.

Kolejną grupę przyczyn pozornie opornego nadciśnienia stanowią błędy lekarskie dotyczące wyboru leków hipotensyjnych, ich dawkowania i łączenia w ramach terapii skojarzonej. Już nieprawidłowy, niezgodny z zasadą indywidualizacji terapii hipotensyjnej dobór leku pierwszego rzutu może skutkować opornością na leczenie podczas uzupełniania terapii (*titration*). Mimo braku dowodów EBM (*evidence-based medicine*) początkowy wybór leku oparty o „stan reninowy” wydaje się rozsądny. Popularne błędy w dalszym postępowaniu to nadmierne zwiększanie dawki leku hipotensyjnego w monoterapii, zbyt

małe dawki leków w terapii skojarzonej i niewłaściwy wybór leku moczopędnego w pewnych sytuacjach klinicznych (np. niewydolność nerek). W zakresie skojarzonej terapii hipotensyjnej bywają popełniane błędy dotyczące łączenia leków o tym samym mechanizmie działania lub podobnych potencjalnych działaniach niepożądanych.

OPORNE NADCIŚNIENIE

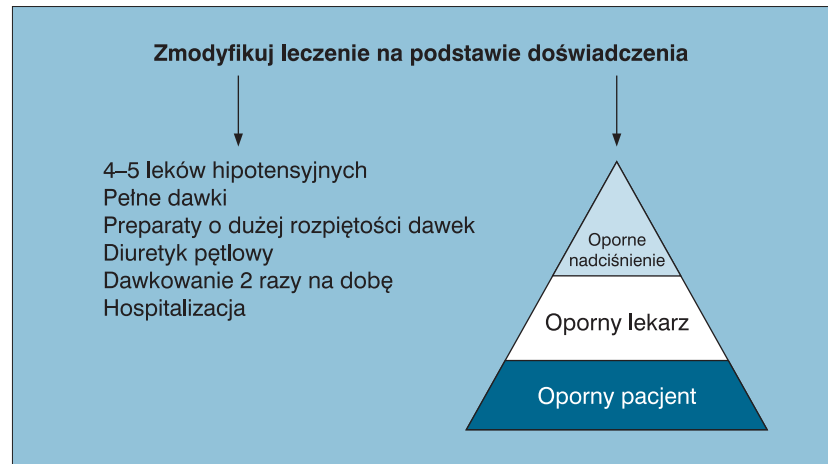
Staranne wyeliminowanie przyczyn złej kontroli ciśnienia leżących po stronie pacjenta i lekarza pozwala na rozpoznanie rzeczywistego nadciśnienia opornego (tab. 1). Jedną z przyczyn są dodatkowe leki stosowane z innych przyczyn, osłabiające efekt hipotensyjny. Do najczęściej odpowiedzialnych za tego typu efekt uznaje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym również wy-

biórcze inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2, *cyclooxygenase 2*). Poza bezpośrednim działaniem presyjnym, wywołującym prawdopodobnie z hamowania produkcji wazodylatoryjnych prostaglandyn, a także retencji sodu i wody, istotniejsze wydaje się ograniczanie skuteczności hipotensyjnej niektórych grup leków, szczególnie inhibitorów konwertazy angiotensyny przez NLPZ. Również substancje sympatykomimetyczne zawarte w preparatach odchudzających, pulmonologicznych lub popularnych kroplach do nosa, kortykosteroidy i stosowane bez właściwej kontroli lekarskiej steroidy anaboliczne, hormonalne środki antykoncepcyjne i środki psychotropowe mogą być przyczyną nadciśnienia opornego. Wśród pacjentów z niewydolnością nerek przyczyną nadciśnienia opornego bywa stosowanie erytropoetyny lub cyklosporyny. Podejście patofizjologiczne nakazuje rozważyć zwiększoną objętość wewnątrznaczyniową (nadmierne spożycie soli u osoby sodowrażliwej lub brak leku moczopędnego) albo zwiększoną aktywność adrenergiczną (zespoły bólowe, nadmierny stres) jako przyczynę oporności na leczenie. Możliwe do ograniczenia czynniki towarzyszące, odpowiedzialne za oporność nadciśnienia na terapię, to otyłość, często towarzysząca jej insulinooporność z zespołem metabolicznym oraz nadużywanie alkoholu i palenie tytoniu. Stwierdzono, że zerwanie z nałogiem alkoholowym zwiększa kontrolę ciśnienia tętniczego, a papierosy zmniejszają skuteczność leków hipotensyjnych, szczególnie β -adrenolitycznych.

Kolejną potencjalną przyczyną oporności na leczenie hipotensyjne jest nadciśnienie wtórne. Dotych-

czas uważano, że najczęściej dotyczy to niewydolności nerek i nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. Szczególnie pogorszenie kontroli ciśnienia u pacjenta z dotychczas dobrze leczonym nadciśnieniem sugeruje powstanie zwężenia tętnicy nerkowej. Obecnie podkreśla się zwiększoną częstość pierwotnego hiperaldosteronizmu opornego na leczenie hipotensyjne i przebiegającego z prawidłowym stężeniem potasu w surowicy.

Niezależnie od poszukiwania wielu potencjalnych przyczyn nadciśnienia opornego wskazana jest optymalizacja leczenia, często za pomocą 4–5 leków z różnych grup, w pełnych dawkach, najlepiej preparatami o dużej rozpiętości dawek, a więc stosunkowo dobrze tolerowanymi. W tych przypadkach istnieje konieczność częstszego niż raz na dobę dawkowania leków. Istnieją doniesienia



Rycina 3. Sposoby postępowania w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego

sugerujące obligatoryjne stosowanie niektórych grup leków hipotensyjnych w przypadkach nadciśnienia opornego. Poza powszechnie akceptowaną koniecznością zastosowania leku moczopędnego — często silnego diuretyku pętłowego, sugerowano, że cechą odróżniającą leczenie nadciś-

nienia kontrolowanego i opornego jest brak leku β -adrenolitycznego [8], a w niektórych przypadkach oporności dodatkowym lekiem normalizującym ciśnienie był spironolakton [9]. Elementy modyfikacji terapii nadciśnienia opornego przedstawiono na rycinie 3.

PIŚMIENNICTWO

1. Alderman M.H., Budner N., Cohen H. i wsp. Prevalance of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (supl. II): 71–75.
2. Yakovlevitch M., Black H.R. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 1786–1792.
3. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood pressure reduction and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
5. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
6. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
7. Ruud P. Clinicians and patients with hypertension: unsettled issues about compliance. *Am. Heart J.* 1995; 130: 572–589.
8. Grodzicki T., Gaśowski J., Rywik S., Gryglewska B., Broda G. Risk of uncontrolled hypertension according to current treatment regimen. *J. Hypertens.* 2003; 21 (supl. 4): S285.
9. Ouzan J., Perault C., Lincoff A.M., Carre E., Meretes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 333–339.