

Nadciśnienie tętnicze odporne — wybrane częste i rzadkie przyczyny, o których należy pamiętać w praktyce klinicznej

Resistant hypertension — selected frequent and rare causes which should be borne in mind in clinical practice

Włodzimierz Januszewicz¹, Wojciech Dworzański², Aleksander Prejbisz³, Andrzej Januszewicz³

¹Warszawa

²Oddział II Wewnętrzny i Nadciśnienia Tętniczego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu

³Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Oporne nadciśnienie tętnicze stwierdza się u około 12–13% chorych leczonych na nadciśnienie tętnicze. Chorzy z opornym nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z chorymi z nadciśnieniem dobrze kontrolowanym, charakteryzują się wyższym ryzykiem chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym można podzielić na dwie grupy — chorych z nadciśnieniem rzekomoopornym i chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym. Częstą przyczyną rzekomej oporności nadciśnienia tętniczego jest niestosowanie się przez pacjentów do zaleceń. Dokładnie zebrany wywiad, badanie przedmiotowe i badania dodatkowe mogą, z kolei, pomóc w ustaleniu przyczyny prawdziwie opornego nadciśnienia tętniczego.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (2), 85–89

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze odporne, diagnostyka, nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, nadciśnienie wtórne

ABSTRACT

Resistant hypertension is present in approximately 12–13% of treated hypertensive patients. Patients with resistant hypertension are at higher risk of cardiovascular morbidity and mortality compared with those who have more easily controlled hypertension. They fall in two broad categories apparent and true resistance. Common cause of apparent resistance is patient's non-adherence to medical therapy. Causes of resistant hypertension can be identified by history, physical examination and appropriate laboratory tests.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (2), 85–89

Key words: resistant hypertension, diagnosis, non-adherence to medical treatment, secondary hypertension

WPROWADZENIE

W ostatnich dwóch dekadach rysuje się wyraźne zwiększenie zainte-

resowania nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie hipotensyjne. Pod koniec lat 80. ubiegłego stulecia Alderman i wsp. [1] opublikowali w czasopiśmie *Hypertension* pracę poświęconą temu zagadnieniu. Autorzy ci stwierdzili, że spośród chorych leczonych na nadciśnienie

tętnicze w okresie rocznej obserwacji 4,2% pacjentów wykazywało oporność na leczenie hipotensyjne. Warto wspomnieć, że we wcześniejszych publikacjach i monografiach nie stosowano pojęcia opornego nadciśnienia tętniczego. Być może wiązało się to z faktem, że w owym

Adres do korespondencji:
dr n. med. Aleksander Prejbisz
Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
e-mail: aprejbisz@ikard.pl

czasie nie prowadzono szeroko zakrojonych klinicznych programów nad lekami [1, 2].

DEFINICJA I CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Oporne nadciśnienie tętnicze jest definiowane jako sytuacja, w której ciśnienie tętnicze nie zostało obniżone do wartości docelowych mimo stosowania 3 i więcej leków hipotensyjnych w pełnych dawkach, z uwzględnieniem w schemacie leczenia diuretyku. W definicji tej uwzględniono fakt, że chorzy przestrzegali zasad modyfikacji stylu życia. Niektórzy autorzy rozszerzają tę definicję również o sytuację, w której u chorego są osiągnięte docelowe wartości ciśnienia tętniczego, ale w tym celu konieczne jest stosowanie 4 i więcej leków hipotensyjnych. Problematykę nadciśnienia opornego omówiono w wielu ważnych, ostatnio opublikowanych, dokumentach: w wytycznych *European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology* (ESH/ESC), w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), w stanowisku *American Heart Association* (AHA) [3–7].

Częstość występowania nadciśnienia opornego szacuje się na 12–13% leczonych pacjentów. Warto w tym miejscu przytoczyć ostatnio opublikowane wyniki badania prowadzonego w ramach programu NHANES. Częstość występowania opornego nadciśnienia wynosiła w nim 12,8% [8, 9].

RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH Z OPORNYM NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Godne uwagi są badania, w których u chorych z prawdziwym opornym nadciśnieniem wykazano częste

występowanie powikłań narządowych [9]. Trzeba też odnotować analizę danych pochodzących z programu klinicznego znanego pod akronimem ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial*). Stwierdzono w nim, że wyjściowo wyższe wartości ciśnienia tętniczego, płęć męska, cukrzyca, przerost lewej komory, podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) i większe spożycie alkoholu można zaliczyć do czynników ryzyka rozwoju nadciśnienia opornego [10].

Fakt, że chorzy z nadciśnieniem opornym wykazują zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, ma ważne implikacje kliniczne, ponieważ wskazuje na konieczność ustalenia przyczyny oporności na leczenie hipotensyjne. Dokładnie zebrany wywiad, badanie przedmiotowe i podstawowe badania laboratoryjne mogą pozwolić na ustalenie przyczyny oporności. Pozwalają również określić dalszy kierunek postępowania diagnostycznego. Lekarz rodzinny, który odgrywa główną rolę w leczeniu chorych z nadciśnieniem, ze względu na ograniczone możliwości, najczęściej kieruje tych chorych do ośrodków specjalistycznych. Potwierdza się konieczność potwierdzenia „prawdziwej” oporności i wykluczenia nadciśnienia rzekomopornego [3, 7].

NIEPRZESTRZEGANIE ZALECEŃ A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE OPORNE

Doświadczenie kliniczne uczy, że nieprzestrzeganie zaleceń lekarza i niesystematyczne przyjmowanie leków hipotensyjnych bądź zaniechanie ich przyjmowania należy zaliczyć do najczęstszych przyczyn pozornej oporności. Wskazują na to również ostatnio opublikowane

wyniki badań autorów brytyjskich. Stwierdzili oni, że nieprzestrzeganie systematycznego przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych było głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój opornego nadciśnienia tętniczego [11].

Ważną rolę w rozwoju opornego nadciśnienia odgrywa nieprzestrzeganie zasad modyfikacji stylu życia. Trzeba w tym przypadku wymienić zwiększenie masy ciała, nadmierne spożywanie soli i nadużywanie alkoholu. Szczególną uwagę należy zwrócić na otyłość brzuszczą związaną z niekorzystnym profilem metabolicznym. Dużą wartość diagnostyczną ma prosty pomiar obwodu brzucha centymetrem w gabinecie lekarskim [3, 7].

NADCIŚNIENIE RZEKOMOOPORNE

Trzeba pamiętać o możliwości występowania nadciśnienia rzekomopornego u osób w podeszłym wieku. Duża sztywność tętnic utrudnia uciśnięcie ściany tętnicy, co sprawia, że zmierzone ciśnienie tętnicze jest zawyżone w stosunku do ciśnienia panującego w tętnicy. Pozorna oporność na leczenie hipotensyjne może być spowodowana efektem „białego fartucha”. Dużą wartość diagnostyczną u tych chorych ma całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego, a także domowe pomiary ciśnienia, ponieważ pozwalają wykluczyć pozorną oporność [3].

Przy wykonywaniu pomiarów ciśnienia tętniczego u chorych z podejrzeniem oporności nadciśnienia tętniczego należy pamiętać, że niestosowanie odpowiednio dużego mankietu do pomiaru ciśnienia na ramieniu o dużym obwodzie prowadzi do zawyżonych wartości ciśnienia [7].

Trzeba w tym miejscu przytoczyć wyniki szeroko zakrojonych badań autorów hiszpańskich. Spośród ponad 68 tysięcy leczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym u 12% stwierdzono odporne nadciśnienie. Na podstawie całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego u 62,5% pacjentów rozpoznano prawdziwe odporne nadciśnienie, a u pozostałych 37,5% oporność na leczenie hipotensyjne zależała od efektu „białego fartucha” [9].

STOSOWANIE LEKÓW LUB SUBSTANCJI MOGĄCYCH PRZYCZYNIĄĆ SIĘ DO OPORNOŚCI NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Stosowanie przez pacjenta niektórych leków i substancji może sprawić, że nie uda się uzyskać zadowalającego obniżenia ciśnienia tętniczego. Niedawno na łamach czasopisma *Journal of Hypertension* ukazał się obszerny artykuł przeglądowy poświęcony temu zagadnieniu. Autorzy dokonali w nim analizy angielskich prac, opublikowanych w latach 1990–2011, dotyczących nadciśnienia związanego ze stosowaniem leków i substancji. Do leków tych zaliczono między innymi niesteroidowe leki przeciwzapalne, doustne środki antykoncepcyjne, steroidy, leki immunosupresyjne, erytropoetynę. Omówiono także leki hamujące angiogenezę, stosowane u chorych z nowotworami i chorobami autoimmunizacyjnymi, oraz leki antyretrowirusowe. Spośród innych substancji wymieniono kokainę i amfetaminę. Omówiono mechanizmy ich działania presyjnego i metody przeciwdziałania następstwom ich stosowania. Autorzy, na podstawie analizy obszernego piśmiennictwa, mocno podkreślili znaczenie nad-

ciśnienia wywołanego przez różne leki i substancje. W pełni można się zgodzić z ich opinią, że wnikliwie zebrany wywiad pozwala stwierdzić, czy pacjent, oprócz leków hipotensyjnych, nie przyjmuje innych, które mogą osłabić ich działanie [12].

OBTURACYJNY BEZDECH PODCZAS SNU

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się obturacyjnemu bezdechowi sennemu. Wyrażany jest pogląd, że stanowi on częstą przyczynę opornego nadciśnienia. Godne uwagi są badania, w których wykazano, że wzmożona sekrecja aldosteronu u tych chorych może się przyczyniać do rozwoju oporności na terapię hipotensyjną. Głośnie chrapanie, okresy bezdechu podczas snu czy senność w ciągu dnia każe myśleć o tej postaci nadciśnienia. Najczęściej dotyczy to chorych z otyłością i zaburzeniami metabolicznymi. Podstawowe znaczenie w diagnostyce bezdechu sennego mają właściwe zebranie wywiadu i badanie przedmiotowe. Badaniem rozstrzygającym jest polisomnografia [13–17].

PIERWOTNY HIPERALDOSTERONIZM

U pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym należy rozważyć możliwość występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu. W ostatnich latach wykazano częstsze występowanie tej postaci nadciśnienia wtórnego u pacjentów z nadciśnieniem opornym [18–20]. Pimenta i wsp. [18] wśród 251 chorych z opornym nadciśnieniem, na podstawie badań hormonalnych u 59 pacjentów (24%), ustalili rozpoznanie pierwotnego hiperaldosteronizmu. Należy przytoczyć wyniki badań obejmujących 1610 pacjentów

z opornym nadciśnieniem. Pierwotny hiperaldosteronizm rozpoznano u 11,3% pacjentów. Wiarygodność badania podkreśla fakt, że chorzy nie otrzymywali leków, które mogły wpływać na stężenie aldosteronu i aktywność reniny w osoczu [20].

Objawem nasuwającym podejrzenie pierwotnego hiperaldosteronizmu jest hipokaliemia — samoistna lub spowodowana leczeniem diuretycznym. W odróżnieniu od wcześniejszych badań obecnie stwierdza się normokaliemię u większości pacjentów z tą postacią wtórnego nadciśnienia. Wiąże się to z faktem, że rozpoznanie zostaje zwykle ustalone we wczesnym okresie choroby. U większości chorych rozpoznaje się idiopatyczny aldosteronizm przebiegający z mniej wyrażonymi zaburzeniami metabolicznymi [21, 22].

Ze względu na częste występowanie pierwotnego hiperaldosteronizmu u chorych z opornym nadciśnieniem uzasadnione jest oznaczenie u nich stężenia aldosteronu i aktywności reninowej osocza. Pozytywne wyniki badań upoważniają do wykonania badań wizualizacyjnych. Warto w tym miejscu odnotować wyniki badań, w których wykazano, że dodanie antagonisty aldosteronu — spironaloktonu do wielolekowego schematu nasila ich efekt hipotensyjny u pacjentów z opornym nadciśnieniem. Może to wskazywać na zwiększoną sekrecję aldosteronu bądź współistnienie pierwotnego hiperaldosteronizmu [7, 22].

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE NERKOPACHODNE I ZWĘŻENIE TĘTNICY NERKOWEJ

Ważną i częstą przyczyną opornego nadciśnienia jest postępująca niewydolność nerek w przebiegu ich

mięszkowych chorób. Białkomocznica i podwyższone stężenie kreatyniny w osoczu pozwalają łatwo ustalić rozpoznanie [7].

Inną przyczyną oporności na leczenie hipotensyjne jest zwężenie tętnic nerkowych. Należy je podejrzewać u chorych, u których stwierdza się nagłe pogorszenie skuteczności dotychczas stosowanego leczenia hipotensyjnego bądź nawracające epizody obrzęku płuc. Dotyczy to zwłaszcza chorych w starszym wieku, z uogólnioną miażdżycą w innych obszarach naczyniowych. Cenną wskazówką diagnostyczną jest obecność szmeru w nadbrzuszu [23, 24].

U kobiet w młodym wieku z opornym nadciśnieniem należy podejrzewać zwężenie tętnic nerkowych na tle dysplazji włóknisto-mięśniowej. Stwierdzenie powyższych objawów uzasadnia przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki — badań obrazowych tętnic nerkowych [23, 24].

GUZ CHROMOCHŁONNY

Rozpoznanie guza chromochłonnego u chorego z napadowym nadciśnieniem, któremu towarzyszą tachykardia, zblednięcie skóry, nadmierne pocenie się i bóle głowy, nie nasręcza zwykle większych trudności. Rozpoznanie potwierdza oznaczenie wydalania metoksykatecholamin z moczem. Pozytywny wynik badania nakazuje przeprowadzenie badań obrazowych — tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego w celu ustalenia lokalizacji guza. *Pheochromocytoma* jest chorobą o wielu obliczach, co sprawia, że ustalenie rozpoznania może być trudne. Bogate piśmiennictwo wskazuje, że

w obrazie klinicznym mogą dominować objawy wielu innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Występujące u tych chorych kliniczne objawy hiperkatecholaminemii pozwalają skierować myśl lekarza na rozpoznanie guza chromochłonnego [25].

INNE WTORNE PRZYCZYNY NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Mówiąc o wtórnym nadciśnieniu jako przyczynie oporności na leczenie hipotensyjne, trzeba wspomnieć o zespole Cushinga. Charakterystyczne cechy somatyczne w pełni rozwiniętej choroby, takie jak otyłość, twarz o wyglądzie księżycy w pełni, czerwone rozstępy na skórze, ułatwiają ustalenie rozpoznania. Potwierdza je natomiast podwyższone stężenie kortyzolu w osoczu. Rzadką przyczyną wtórnego nadciśnienia jest koarktacja aorty. Kluczem do rozpoznania jest stwierdzenie słabo wypełnionego tętna lub brak tętna na tętnicach udowych i niższe wartości ciśnienia tętniczego na kończynach dolnych w stosunku do wartości ciśnienia na kończynach górnych [7].

ZABURZENIA NASTROJU A STOPIEŃ KONTROLI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Do innych rzadkich przyczyn opornego nadciśnienia należy zaliczyć stany lękowe, niekiedy o charakterze napadowego lęku panicznego. Uzyskanie pożądanego efektu hipotensyjnego może być trudne u pacjentów z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi w przebiegu chorób współistniejących z nadciśnieniem. Trzeba też pamiętać, że depresja może się przyczyniać do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich [7].

Do objawów, które powinny nasunąć podejrzenie depresji, należą: obniżenie nastroju, bezsenność, trudność w zasypianiu. Depresja należy do częstych chorób, dlatego jej objawy nie powinny ująć uwadze lekarza podczas zbierania wywiadu. Warto przytoczyć wyniki niedawno opublikowanego systematycznego przeglądu prac dotyczących wpływu depresji na przestrzeganie regularnego stosowania leków. Analizowane prace obejmowały ponad 7 tysięcy pacjentów. Stwierdzono statystycznie znamiennej zależność między depresją a niesystematycznym przyjmowaniem leków hipotensyjnych. Autorzy zwrócili uwagę, że we włączonych do przeglądu pracach wykazywano znaczne różnice odnośnie do kryteriów rozpoznania depresji i oceny regularnego przyjmowania leków. Dostrzegają potrzebę dalszych badań dotyczących tego ważnego problemu klinicznego [26, 27].

PODSUMOWANIE

Szacuje się, że oporne nadciśnienie występuje u 12–13% pacjentów z leczonym nadciśnieniem tętniczym. Stanowi ważny problem kliniczny, gdyż ta postać nadciśnienia jest obciążona dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wyróżnia się prawdziwą i pozorną opornością na leczenie hipotensyjne. Najczęstszą przyczyną pozornej oporności jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Częstą przyczyną jest nierozpoznane nadciśnienie wtórne. Dokładnie zebrany wywiad, badanie przedmiotowe i podstawowe badania laboratoryjne pozwalają na ustalenie przyczyny oporności.

PIŚMIENNICTWO

- Alderman M.H., Budner N., Cohen H., Lamport B., Ooi W.L. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 1171–1175.
- Alderman M.H. Resistant hypertension: a clinical syndrome in search of a definition. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21: 965–966.
- 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.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- 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.
- Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
- Januszewicz A., Prejbisz A. Oporne nadciśnienie tętnicze. Zasady postępowania w praktyce lekarskiej. Via Medica, Gdańsk 2009.
- Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57: 1076–1080.
- de la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. i wsp. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898–902.
- Gupta A.K., Nasothimiou E.G., Chang C.L., Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J. Hypertens.* 2011; 29: 2004–2013.
- Bunker J., Callister W., Chang C.L., Sever P.S. How common is true resistant hypertension? *J. Hum. Hypertens.* 2011; 25: 137–140.
- Rossi G.P., Seccia T.M., Maniero C., Pessina A.C. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. *J. Hypertens.* 2011; 29: 2295–2309.
- Parati G., Lombardi C., Hedner J. i wsp. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on Obstructive Sleep Apnea. *J. Hypertens.* 2012; 30: 633–646.
- Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E. i wsp. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559–565.
- Prejbisz A., Piotrowska A.J., Józwick-Plebaniak K., Piotrowski T., Januszewicz A. Zaburzenia snu u chorych na nadciśnienie tętnicze. W: Więcek A., Kokot F. (red.). Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom X. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 31–38.
- Śliwiński P., Januszewicz A., Prejbisz A. Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorego z obturacyjnym bezdechem sennym. W: Więcek A., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E., Prejbisz A. (red.). Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 581–584.
- Śliwiński P. Obturacyjny bezdech senny. W: Więcek A., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E., Prejbisz A. (red.). Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 434–443.
- Pimenta E., Calhoun D.A. Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr. Hypertens. Rep.* 2007; 9: 353–359.
- Gaddam K.K., Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M.N. i wsp. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1159–1164.
- Douma S., Petidis K., Doumas M. i wsp. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921–1926.
- Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C. i wsp. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 2293–2300.
- Cicala M.V., Mantero F. Primary aldosteronism: what consensus for the diagnosis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 24: 915–921.
- Chironi G.N., Simon A., Boulanger C.M. i wsp. Circulating microparticles may influence early carotid artery remodeling. *J. Hypertens.* 2010; 28: 789–796.
- Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009.
- Prejbisz A., Lenders J.W., Eisenhofer G., Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J. Hypertens.* 2011; 29: 2049–2060.
- Eze-Nliam C.M., Thombs B.D., Lima B.B., Smith C.G., Ziegelstein R.C. The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. *J. Hypertens.* 2010; 28: 1785–1795.
- Gangwisch J.E., Malaspina D., Posner K. i wsp. Insomnia and sleep duration as mediators of the relationship between depression and hypertension incidence. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23: 62–69.