

# Diagnostyka i leczenie nadciśnienia opornego

James A. Sloand<sup>1</sup>, Sangeetha L. Balakrishnan<sup>2</sup>, Michael W. Fong<sup>2</sup> i John D. Bisognano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Rochester, New York, USA

<sup>2</sup>Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, University of Rochester, New York, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 329–339

## Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z głównych przyczyn udarów mózgu, chorób serca i nerek. Mimo że w ciągu ostatniego półwiecza opracowano wiele leków hipotensyjnych, odpowiednie leczenie nadciśnienia pozostaje dużym problemem. W badaniu NHANES III wykazano, że tylko u 29% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w Stanach Zjednoczonych uzyskuje się ciśnienie mniejsze niż 140/90 mm Hg. Nadciśnienie oporne definiuje się jako ciśnienie utrzymujące się na poziomie powyżej 140/90 mm Hg pomimo stosowania racjonalnego połączenia 3 lub więcej leków hipotensyjnych, w tym diuretyku. Częstość występowania rzeczywistego nadciśnienia opornego w specjalistycznych ośrodkach leczenia nadciśnienia tętniczego wynosi jedynie około 11–13%. Większą częstość występowania stwierdza się w populacjach osób z powikłaniami narządowymi, takimi jak choroby serca lub nerek, u których przyjęto obecnie niższe docelowe wartości ciśnienia. Określenie możliwej przyczyny (lub przyczyn) nadciśnienia opornego jest wyzwaniem dla wszystkich klinicystów, ale ma zasadnicze znaczenie w ostatecznym wyborze rozwiązania terapeutycznego. Celem niniejszej pracy jest ułatwienie klinicystom wykrywania przyczyn i określania potencjalnych sposobów terapii nadciśnienia opornego. Przedstawiono diagnostykę i leczenie częstszych postaci wtórnego nadciśnienia, a także możliwości terapii nadciśnienia opornego. Uwzględniono również nowsze metody, z których część jest wciąż w fazie badań klinicznych i omówiono ich przydatność w przeszłości. (Folia Cardiologica Excerpta 2007; 2: 511–523)

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie oporne, etiologia, leczenie

## Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z głównych przyczyn udarów mózgu, chorób serca i nerek. Mimo że w ciągu ostatniego półwiecza opracowano wiele leków hipotensyjnych, odpowiednie leczenie

nadciśnienia pozostaje dużym problemem. W badaniu NHANES III (*Third National Health and Nutrition Evaluation Survey*) wykazano, że tylko u 29% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w Stanach Zjednoczonych uzyskuje się ciśnienie mniejsze niż 140/90 mm Hg [1]. Pomimo znacznego zmniejszenia skorygowanej względem wieku umieralności z powodu choroby wieńcowej i udaru mózgu schorzenia te pozostają w Stanach Zjednoczonych odpowiednio najczęstszą oraz trzecią pod względem częstości występowania przyczynami zgonów [2]. Stwierdzono, że każdy wzrost wartości ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub ciśnienia rozkurczowego o 10 mm Hg 2-krotnie zwiększa umieralność z powodu udaru mózgu i choroby wieńcowej [3]. Wzrasta również

Adres do korespondencji: John D. Bisognano, MD, PhD  
Cardiology Division, Department of Internal Medicine  
University of Rochester Medical Center  
601 Elmwood Avenue, Box 679–7, Rochester, NY 14642, USA  
tel. 585 275 6168; faks 585 276 0073  
e-mail: John\_Bisognano@urmc.rochester.edu

częstość występowania niewydolności nerek związanej z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza w populacji Amerykanów pochodzenia afrykańskiego [4, 5]. Również ryzyko udaru mózgu i choroby nerek jest większe w tej populacji niż wśród osób rasy białej. Może to być bardziej związane z czasem trwania, a nie z ciężkością nadciśnienia w tej grupie. Użytkano bowiem dane wskazujące na to, że u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego nadciśnienie pojawia się zwykle w o wiele młodszym wieku [6–8], co może wynikać z mniejszej masy urodzeniowej [9]. Ponadto nadciśnienie tętnicze i jego wpływ na naczynia mogą w tej populacji pozostawać niewykryte, na co wskazuje częstszy brak nocnego spadku wartości ciśnienia u tych osób [10, 11].

Coraz liczniejsze dane dowodzące kluczowej roli nadciśnienia w rozwoju powikłań narządowych doprowadziły do istotnego obniżenia zalecanych docelowych wartości ciśnienia przez *American Heart Association*, *American Diabetes Association* i *National Kidney Foundation* [12–14]. Niezależnie od tych obniżonych wartości docelowych korzyści kliniczne można uzyskać tylko poprzez skuteczne obniżenie ciśnienia.

### Definicja nadciśnienia opornego

Nadciśnienie oporne definiuje się jako ciśnienie tętnicze wynoszące więcej niż 140/90 mm Hg pomimo stosowania racjonalnego połączenia i trzech lub więcej leków hipotensyjnych, w tym diuretyku [15]. Częstość występowania rzeczywistego nadciśnienia opornego w specjalistycznych ośrodkach leczenia nadciśnienia tętniczego wynosi jedynie około 11–13% [16]. Większą częstość występowania stwierdza się w populacjach osób z powikłaniami narządowymi, takimi jak choroby serca lub nerek, u których przyjęto obecnie niższe docelowe wartości ciśnienia. W badaniu przeprowadzonym przez Muxfeldta i wsp. [17] rzeczywistą oporność na leczenie stwierdzono tylko u 56% osób, u których rozpoznano nadciśnienie oporne na podstawie pomiarów ciśnienia w warunkach klinicznych. Obecność przerostu lewej komory, przewlekłej choroby nerek oraz innych cech uszkodzenia naczyń zwiększa prawdopodobieństwo występowania rzeczywiście opornego nadciśnienia. Brak prawidłowego spadku wartości ciśnienia tętniczego o 10–20% w nocy (*non-dipping*) stwierdzony podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia także przemawia za rzeczywistą opornością.

Potwierdzenie oporności na leczenie wymaga wykluczenia zarówno oporności rzekomej, jak i nadciśnienia chwiejnego lub „nadciśnienia białego

fartucha”. Pierwsza z tych sytuacji wynika zwykle z niedokładnego pomiaru ciśnienia spowodowanego nieodpowiednią wielkością mankieta. Szerokość mankieta powinna wynosić 40–46% obwodu ramienia, a jego długość — 80% obwodu ramienia [18, 19]. Stosowanie zbyt małego mankieta może prowadzić do fałszywie zawyżonych wartości ciśnienia ze względu na niedostateczne uciśnięcie tętnicy ramiennej. Błąd zaniżenia ciśnienia wynikający ze stosowania zbyt dużego mankieta jest mniejszy niż błąd zawyżenia ciśnienia spowodowany używaniem zbyt małego mankieta. U pacjentów z patologiczną otyłością, u których ramię ma bardzo duży obwód, ale jednocześnie jest krótkie, mankieta można założyć na przedramię, oceniając palpacyjnie tylko ciśnienie skurczowe lub osłuchując tony Korotkowa na tętnicy promieniowej. Jak zawsze w przypadku pomiaru ciśnienia sfigmomanometr oraz ta część kończyny górnej, na której dokonuje się pomiaru, muszą się znajdować na wysokości serca.

Z kolei pojęcie nadciśnienia chwiejnego odnosi do rzeczywistego wzrostu wartości ciśnienia tętniczego, zwykle spowodowanego zwiększeniem ośrodkowej aktywności współczulnej wynikającym z niepokoju. W sytuacjach, które nie wiążą się ze stresem, ciśnienie tętnicze powraca do wartości prawidłowych lub przynajmniej znacznie niższych. Wykluczenie tego zjawiska jest możliwe tylko za pomocą pomiarów ciśnienia poza warunkami klinicznymi, takich jak pomiary w warunkach domowych lub ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia.

Określenie możliwej przyczyny (lub przyczyn) nadciśnienia opornego jest wyzwaniem dla wszystkich klinicystów, ale ma zasadnicze znaczenie w ostatecznym wyborze metody terapii. Celem niniejszej pracy jest ułatwienie klinicystom wykrywania przyczyn i określania potencjalnych sposobów leczenia nadciśnienia opornego.

### Przyczyny i leczenie nadciśnienia opornego

Przyczyny nadciśnienia opornego można zasadniczo podzielić na 4 kategorie: endokrynologiczne, związane z nerkami, związane z lekami oraz związane ze stylem życia (tab. 1). Leczenie powinno być ukierunkowane na przyczynę występującą w danym przypadku.

Kluczowe znaczenie w ocenie nadciśnienia opornego mają badania podmiotowe i przedmiotowe, których wyniki mogą wskazywać na określone rozpoznanie. Również wstępne rutynowe badania laboratoryjne dostarczają często wskazówek dotyczących możliwej przyczyny złej kontroli ciśnienia

**Tabela 1.** Przyczyny nadciśnienia opornego

<b>Przyczyny endokrynologiczne</b>	
Pierwotny hiperaldosteronizm	
Zespół Cushinga	
Guz chromochłonny	
Nadczynność/niedoczynność tarczycy	
Nadczynność przytarczyc	
Hiperkalcemia (niezwiązana z przytarczycami)	
<b>Przyczyny związane z nerkami</b>	
Zwężenie tętnicy nerkowej	
Przewlekłe choroby nerek	
Koarktacja aorty	
<b>Przyczyny związane z lekami</b>	
Nieodpowiednie połączenia leków	
Niedostateczna diureza	
Leki niwelujące działania leków hipotensyjnych	
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	
Pseudoefedryna i efedryna	
Dziurawiec	
Miłorząb japoński	
Estrogeny	
Prednizon	
Leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe i inhibitory monoaminooksydazy)	
Leki stymulujące erytropoezę	
Nielegalne używki (kokaina, amfetamina)	
<b>Przyczyny związane ze stylem życia</b>	
Nieprzyjmowanie leków	
Nieprzestrzeganie zaleceń żywieniowych	
Otyłość	
Obturacyjny bezdech senny	
Nadmierne spożycie alkoholu	
Nadmierne spożycie kofeiny	

tętniczego (tab. 2). Te wskazówki diagnostyczne mogą zwiększać prawdopodobieństwo choroby przed testem w odniesieniu do dalszej przesiewowej diagnostyki w kierunku endokrynologicznych i nerkowych przyczyn nadciśnienia.

### Przyczyny endokrynologiczne

Do głównych endokrynologicznych przyczyn nadciśnienia opornego należą pierwotny hiperaldosteronizm, zespół Cushinga i guz chromochłonny.

Oprócz ciężkiego nadciśnienia innymi przesłankami klinicznymi wskazującymi na możliwość występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu, czyli zespołu Conna, są: hipokaliemia, zarówno samoistna, jak i wywołana diuretykiem, oraz zasadowica metaboliczna. Brak tych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych nie pozwala jednak wykluczyć tego rozpoznania. Obecnie najlepszym badaniem przesiewowym w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu jest oznaczanie stosunku stężenia aldosteronu w osoczu (PAC, *plasma aldosterone concentration*) do aktywności reninowej osocza (PRA, *plasma renin activity*) w godzinach porannych u pacjentów leczonych ambulatoryjnie. Jeśli stosunek ten, zwany wskaźnikiem aldosteronowo-reninowym (ARR), przekracza 20 ng/dl na ng/ml/h przy PAC większym niż 15 ng/dl, można podejrzewać pierwotny hiperaldosteronizm [20]. W niektórych badaniach stwierdzano, że czułość i swoistość takiego wyniku wynosi 90%.

W idealnych warunkach podczas oznaczania ARR pacjent nie powinien otrzymywać inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin*

**Tabela 2.** Klasyczne wskazówki kliniczne przemawiające za wtórnymi postaciami nadciśnienia\*

Przyczyna	Wywiad	Badanie przedmiotowe	Rutynowe badania laboratoryjne
Hiperaldosteronizm	Męczliwość	–	Stężenie potasu < 3,5 mmol/l i zasadowica metaboliczna, zwłaszcza jeżeli raczej samoistne (niż wywołane przez diuretyk)
Zespół Cushinga	Oslabienie mięśni, zaburzenia miesiączkowania	Rozstępy, otyłość centralna, nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku i w okolicach nadobojczykowych	Nietolerancja glukozy (cukrzyca)
Guz chromochłonny	Bóle głowy, napadowe kołatanie serca, wilgotna skóra, redukcja masy ciała	–	–
Przewlekła choroba nerek	–	–	Oszacowana GFR < 60 ml/min
Zwężenie tętnicy nerkowej	Epizody szybko rozwijającego się obrzęku płuc, palenie tytoniu, rozsiane zmiany naczyniowe	Szmery nad licznymi naczyniami (tętnice szyjne, podobojczykowe, nadbrzusze, tętnice udowe)	Zmniejszona GFR lub jej niewyjaśnione, przyspieszone zmniejszanie się, samoistna hipokaliemia

\*Te same wtórne postaci nadciśnienia mogą również występować u pacjentów, u których nie stwierdza się żadnych z powyższych nieprawidłowości; GFR (*glomerular filtration rate*) — filtracja kłębuszkowa

*converting enzyme inhibitors*) ani antagonistów receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blockers*), które mogą zwiększać PRA, a także leków beta-adrenolitycznych, mogących zmniejszać PRA. Wykazano jednak miarodajność ARR nawet w warunkach obciążenia sodem, stymulacji diurezy lub leczenia hipotensyjnego, z wyjątkiem stosowania antagonistów receptora aldosteronu lub dużej dawki amilorydu [21, 22]. Jeżeli pacjent otrzymuje antagonistę receptora aldosteronu, podawanie tego leku należy przerwać 6 tygodni przed oznaczeniem stężenia aldosteronu w osoczu lub moczu. Biorąc pod uwagę oczekiwany wzrost PRA w czasie leczenia za pomocą ACEI lub ARB, zwiększony ARR przy zwiększonym PAC podczas podawania któregośkolwiek z tych leków wymaga dalszej oceny.

Ponieważ hipokaliemia może hamować wydzielanie aldosteronu, powinna zostać wyrównana przed oznaczeniem jego stężenia. W celu oznaczenia PAC i PRA krew najlepiej pobierać rano. Jeżeli przesiewowe oznaczenie ARR wskazuje na możliwość pierwotnego hiperaldosteronizmu, lekarz powinien zlecić całodobową zbiórkę moczu w celu oceny wydalania kreatyniny (jako wskaźnika adekwatnej zbiórki moczu), aldosteronu, sodu i potasu. Badanie to należy przeprowadzić po 3 dniach stosowania diety o dużej zawartości soli (lub przyjmowania chlorku sodu w tabletkach w dawce 2 g 3 razy dziennie), co powinno zostać udokumentowane łącznym dobowym wydalaniem sodu z moczem przekraczającym 200 mmol/d. [20, 21]. W idealnych warunkach pacjenci nie powinni otrzymywać diuretyku, aby łatwiej uzyskać wzrost objętości wewnątrznaczyniowej. Wydalanie aldosteronu z moczem przekraczające 14 mg/d. w połączeniu z wydalaniem potasu powyżej 30 mmol/l w warunkach obciążenia solą praktycznie potwierdza diagnozę pierwotnego hiperaldosteronizmu. Alternatywną metodą jest stwierdzenie PAC większego niż 10 ng/dl po wlewie 2 l fizjologicznego roztworu soli w ciągu 4 godzin u pacjenta znajdującego się w pozycji leżącej [22].

Po biochemicznym potwierdzeniu niedającego się zahamować wydzielania aldosteronu należy podjąć próbę lokalizacji za pomocą cienkowarstwowej tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*). Wykrycie jednostronnego gruczolaka jest wskazaniem do jego laparoskopowej resekcji u młodszych pacjentów z nadciśnieniem (w wieku < 40 lat), jeżeli gruczol jest duży (> 4 cm) i ma dużą gęstość, a także niezależnie od wieku, jeżeli stwierdza się objawy wskazujące na możliwość występowania nowotworu złośliwego. Niewykrycie gruczolaka za pomocą CT nie wyklucza obecności mikrogruczolaka i powinno skłaniać do długotrwałego leczenia swo-

istym antagonistą aldosteronu, spironolaktonem lub eplerenonem [23, 24]. Bezpośrednich dowodów korelacji obrazu anatomicznego z wynikami badań biochemicznych może dostarczyć cewnikowanie żył nadnerczowych, które w idealnych warunkach powinno się wykonywać u wszystkich pacjentów przed przewidywaną resekcją chirurgiczną. Badanie to może być szczególnie cenne, kiedy w badaniach obrazowych stwierdza się obustronne guzy nadnerczy. Jest ono jednak trudne technicznie i powinno być wykonywane jedynie przez doświadczonego radiologa inwazyjnego.

Na obecność zespołu Cushinga wskazują dane z badań podmiotowego i przedmiotowego, takie jak łatwość powstawania wylewów podskórnych, rozstęp skóry, nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku i w okolicach nadobojczykowych, zaburzenia miesiączkowania oraz hiperglikemia. Także i w tym przypadku występowanie którejkolwiek z powyższych nieprawidłowości zwiększa prawdopodobieństwo choroby przed testem w odniesieniu do dowolnego testu przesiewowego. Przesiewowe wykrywanie tej choroby opiera się na wykazaniu zwiększonego stężenia kortyzolu w czasie, w którym można spodziewać się jego małego stężenia. U pacjenta z prawidłowym rytmem dobowym stężenie kortyzolu w surowicy jest największe rano, natomiast po północy jest niemal nieoznaczalne [25]. Ponieważ uzyskanie próbek osocza o tej porze jest logistycznie trudne, jeśli pacjent nie jest hospitalizowany, niezbędne są alternatywne metody diagnostyczne. Wykazano doskonałą czułość i swoistość oznaczania stężenia kortyzolu w ślinie [26]. Pacjenta należy poinstruować o konieczności przyjęcia pozycji leżącej oraz powstrzymania się od jedzenia, picia i mycia zębów przez co najmniej godzinę przed pobraniem próbki. Po północy pacjent zbiera co najmniej 1 ml śliny do jałowego pojemnika, który następnie powinien zostać umieszczony w lodówce, a rano dostarczony do laboratorium. Jeżeli stężenie kortyzolu w ślinie przekracza 550 ng/dl, czułość tego testu wynosi 92–100%, a swoistość 96–100% [27]. U pacjentów hospitalizowanych stężenie kortyzolu w próbce surowicy pobranej po północy, które przekracza 2 mg/dl, także wskazuje z dużym prawdopodobieństwem (czułość i swoistość 100%) na zespół Cushinga [28].

Badaniem potwierdzającym rozpoznanie zespołu Cushinga jest całodobowa zbiórka moczu w celu oznaczenia stężenia kreatyniny i wolnego kortyzolu. Wydalanie kortyzolu przekraczające ponad 3-krotnie górną granicę normy wskazuje na bardzo duży stopień zespołu Cushinga. Inną dobrą metodą przesiewową jest test nocnego hamowania

deksametazonem w dawce 1 mg. Stężenie kortyzolu przekraczające 1,8 mg/dl w próbce pobranej o godzinie 8 rano po podaniu 1 mg deksametazonu poprzedniego dnia wieczorem wskazuje z dużym prawdopodobieństwem na rozpoznanie zespołu Cushinga [29, 30]. Następnie oznacza się stężenie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) w celu różnicowania między wytwarzaniem kortyzolu przez autonomiczny guz nadnerczy (stężenie ACTH < 1,1 pmol/l) a wydzielaniem kortyzolu pod wpływem ACTH wytwarzanego przez guz przysadki mózgowej (choroba Cushinga) bądź guz zlokalizowany poza przysadką. Później wykonuje się dalsze badania biochemiczne i obrazowe w celu potwierdzenia rozpoznania oraz zlokalizowania zmiany [31].

Guz chromochłonny (*pheochromocytoma*) jest rzadką przyczyną nadciśnienia opornego lub wtórnego. Na jego występowanie wskazują wywiady częstych bólów głowy, wzmożonej potliwości, napadowego przyspieszenia czynności serca, a także wywiady rodzinne w kierunku guza chromochłonnego, choroby von Hippel-Lindau lub zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2. Klasyczną przesiewową metodą diagnostyczną jest całodobowa zbiórka moczu w celu oznaczenia stężenia kreatyniny i metoksykatecholamin. Oznaczenie metoksyadrenaliny i metoksynoradrenaliny w osoczu charakteryzuje się jednak lepszą czułością i prawie taką samą swoistością (czułość 99%, swoistość 89%) jak tradycyjne oznaczanie w dobowej zbiórce moczu [32]. Zaletą oznaczania metoksykatecholamin jest to, że są one stale wydzielane przez guz chromochłonny i osiągają stan równowagi, natomiast katecholaminy są wydzielane tylko okresowo. Ujemny wynik testu praktycznie wyklucza rozpoznanie. Do wyjątków należą pacjenci poddawani zwykle badaniom przesiewowym z powodu dziedzicznej skłonności lub wcześniejszych wywiadów guza chromochłonnego, z mikroskopowymi (< 1 cm) guzami chromochłonnymi, które wytwarzają tylko małe ilości katecholamin. Stężenie wolnych metoksykatecholamin w osoczu jest również stosunkowo niezależne od czynności nerek, a więc jest to dobre badanie przesiewowe u osób z niewydolnością nerek [33]. Przed wszelkimi badaniami przesiewowymi w kierunku guza chromochłonnego należy przerwać podawanie leków beta-adrenolitycznych, fenoksybenzaminy, diuretyków, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz inhibitorów monoaminoooksydazy. W ciągu kilku dni przed badaniem należy również unikać przyjmowania acetaminofenu (paracetamolu), ponieważ może on być przyczyną wyników fałszywie dodatnich [33].

Pacjent powinien znajdować się w pozycji leżącej, a cewnik należy wprowadzić do żyły 30 minut przed pobraniem próbek, zmniejszając w ten sposób prawdopodobieństwo, że ból lub stres spowodują wzrost stężenia katecholamin. Stężenie metoksyadrenaliny w osoczu wynoszące powyżej 1,4 pmol/ml (< 2,5 razy powyżej normy) oraz stężenie metoksynoradrenaliny przekraczające 2,5 pmol/ml (< 4 razy powyżej normy) wskazują z dużym prawdopodobieństwem na rozpoznanie guza chromochłonnego. U chorych, u których stężenie metoksyadrenaliny i metoksynoradrenaliny w osoczu wzrosło w sposób mniej jednoznaczny, należy wykonać test hamowania klonidyną [34], umożliwiając odróżnienie, czy podwyższone stężenie katecholamin wynika ze zwiększonej ośrodkowej aktywacji współczulnej, czy z obecności guza chromochłonnego. Zmniejszenie stężenia metoksynoradrenaliny w osoczu o ponad 50% w porównaniu z wartością wyjściową lub do mniej niż 2,96 nmol/l po 3 godzinach od momentu doustnego przyjęcia dawki 0,3 mg klonidyny wskazuje, że zwiększone stężenie katecholamin jest stymulowane ośrodkowo, a nie przez guz chromochłonny. Całodobową zbiórkę moczu w celu oznaczenia kreatyniny, metoksykatecholamin, wolnych katecholamin oraz kwasu wanilinomigdałowego (jeżeli wykonuje się takie badanie) najlepiej przeprowadzić w ciągu 24 godzin od napadu, aby uchwycić zwiększenie wydzielania katecholamin. Takie badanie ma jednak małą czułość i swoistość [32].

W przypadku stwierdzenia znacznego wzrostu stężenia metoksyadrenaliny lub metoksynoradrenaliny w osoczu, w razie potrzeby potwierdzonego wynikiem testu hamowania klonidyną, następnym etapem diagnostyki powinny być badania wizualizacyjne w celu określenia umiejscowienia guza.

### Przyczyny związane z nerkami

Zwężenie tętnicy nerkowej (RAS, *renal artery stenosis*) jest najczęstszą i dobrze znaną przyczyną opornego nadciśnienia. Może być ono spowodowane dysplazją włóknisto-mięśniową, ale zdecydowana większość zmian w tętnicach nerkowych ma etiologię miażdżycową. Miażdżycowe RAS występuje częściej u osób w podeszłym wieku z rozsianymi zmianami miażdżycowymi w układzie sercowo-naczyniowym, pogarszającą się czynnością nerek, paleniem tytoniu w wywiadach oraz hipercholesterolemią [35]. Do innych wskazówek klinicznych wskazujących na obecność RAS należą: niewyjaśnione pogorszenie czynności nerek przy braku zmian w badaniu ogólnym moczu, nagły początek nadciśnienia u osoby w wieku poniżej 30 lat lub nagłe pogorszenie

w przypadku uprzednio dobrze kontrolowanego nadciśnienia u pacjenta w wieku powyżej 55 lat. Takie samo podejrzenie kliniczne powinny również nasuwać nawracające epizody szybko rozwijającego się obrzęku płuc (*flash pulmonary edema*). Z przyczyn, które zostały słabo poznane, RAS występuje rzadziej w populacji Amerykanów pochodzenia afrykańskiego [36].

Ostra niewydolność nerek występująca w odpowiedzi na podanie ACEI lub ARB, zdefiniowana jako pogorszenie czynności nerek o ponad 30%, także może być wskazówką kliniczną przemawiającą za rozpoznaniem RAS [37]. Mimo że taka sytuacja dotyczy najczęściej chorych z ciasnym obustronnym zwężeniem, klinicyści musi też pamiętać o możliwości zwężenia tętnicy prowadzącej do dominującej lub jedynej nerki. Ostra niewydolność nerek wywołana przez ACEI lub ARB nie jest jednak swoista dla RAS. Przyczyną ostrej niewydolności nerek w sytuacji blokady układu renina–angiotensyna mogą być również zmiany miażdżycowe w małych naczyniach przedkłębuszkowych lub zwężenie tętniczek doprowadzających spowodowane nadciśnieniem bądź przewlekłym stosowaniem leków naczynioskurczowych, takich jak cyklosporyna. Mimo że nad tętnicami nerkowymi nie zawsze słychać szmer naczyniowy, szmery nad innymi dużymi tętnicami, w tym tętnicami podobojczykowymi, szyjnymi i udowymi, wskazują na rozsiane zmiany w naczyniach i zwiększają prawdopodobieństwo RAS.

Ponieważ leczenie za pomocą ACEI lub ARB w połączeniu z diuretykiem umożliwia skuteczną kontrolę nadciśnienia tętniczego u większości pacjentów z jednostronnym RAS [38], diagnostykę przesiewową zaleca się jedynie wtedy, gdy planuje się interwencję w celu skorygowania zwężenia. Wskazaniami do interwencji są oporność na leczenie hipotensyjne oraz postępujące upośledzenie czynności nerek z powodu obustronnego zwężenia. Najlepszymi metodami przesiewowymi w diagnostyce RAS są angiografia rezonansu magnetycznego (MRA, *magnetic resonance angiography*) i ultrasonografia dopplerowska [39–41]. Czułość i swoistość obu tych metod przekracza 90%, chociaż dokładność diagnostyczna ultrasonografii w dużym stopniu zależy od operatora i jest ograniczona u otyłych pacjentów. Inną dość dokładną metodą przesiewową wykrywania RAS jest angiografia metodą spiralnej CT [42]. Jest to badanie mniej inwazyjne niż standardowa angiografia, ale także naraża chorych z upośledzeniem czynności nerek na ryzyko nefropatii kontrastowej. Dlatego też do niedawna zarówno MRA, jak i ultrasonografię dopplerowską uważano za metody przesiewowe z wyboru u pa-

cjentów z istotnym upośledzeniem czynności wydalniczej nerek. Ostatnio jednak zakwestionowano bezpieczeństwo MRA, obserwując występowanie stanu nazywanego nerkopochodną dermopatią włókniejącą (NFD, *nephrogenic fibrosing dermopathy*), który przypomina twardzinę i może się pojawiać na skórze kończyn [43]. Nerkopochodna dermopatia włókniejąca jest rzadkim, ale możliwym powikłaniem stosowania gadolinowych środków kontrastowych podczas MRA u osób z oszacowaną filtracją kłębuszkową (GFR, *glomerular filtration rate*) poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Wydaje się natomiast, że podawanie tych środków u pacjentów z GFR powyżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> jest bezpieczne.

Środki zapobiegawcze, które zmniejszają prawdopodobieństwo nefropatii kontrastowej, zostały dobrze opisane [44] i należy je stosować przed CT lub konwencjonalną angiografią u chorych z upośledzeniem czynności nerek. Także i w tym przypadku czułość i swoistość tych testów zależy od prawdopodobieństwa choroby przed wykonaniem badania. Angiografię należy zarezerwować dla pacjentów, u których planuje się jednoczesną interwencję wewnątrznaczyniową.

Dysplazję włóknisto-mięśniową należy podejrzewać u młodszych osób z nadciśnieniem, a zwłaszcza u kobiet. U tych chorych udana korekcja zwężenia może wyeliminować potrzebę dożywotniego leczenia hipotensyjnego. Jeżeli podejrzewa się dysplazję włóknisto-mięśniową, pierwszym etapem diagnostyki powinna być od razu angiografia, ponieważ jednoczesne wykonanie angioplastyki pozwala na wyleczenie, a zarówno angiografia metodą CT, jak i MRA mają ograniczoną wartość diagnostyczną [45, 46]. Małą czułość i swoistość tych nieinwazyjnych metod przypisuje się temu, że większość zmian w przebiegu dysplazji włóknisto-mięśniowej znajduje się w środkowym i dystalnym odcinku pnia tętnicy nerkowej, a czasami obejmuje również gałęzie wewnątrznerkowe, których wizualizacja może być trudniejsza.

Koarktacja aorty jest rzadką przyczyną opornego nadciśnienia wśród osób dorosłych, ale można ją łatwo wykrywać podczas przesiewowego badania przedmiotowego. Niedokrwienie nerki spowodowane zwężeniem światła aorty ustępuje zwykle pod wpływem blokady układu renina–angiotensyna.

Przewlekłe choroby nerek prowadzące do upośledzenia czynności wydalniczej tych narządów także mogą być przyczyną opornego nadciśnienia, głównie z powodu zmniejszenia filtracji sodu i spowodowanego tym zwiększenia objętości zewnątrzkomórkowej. U pacjentów z oszacowaną GFR poniżej 60 ml/min konieczna jest więc próba

odpowiedniego leczenia diuretycznego. Trzeba jednak uważnie monitorować czynność wydalniczą nerek, ponieważ wywołany w wyniku przyjmowania diuretyku wzrost obciążenia wstępnego nerek, działający na tętniczki doprowadzające, które uległy zeszywnieniu wskutek zmian naczyniowych rozwijających się w przebiegu przewlekłego nadciśnienia, może spowodować istotne zmniejszenie GFR. Zarówno zwiększona aktywność układu renina–angiotensyna zależna od regionalnego niedokrwienia w segmentach nerek, które uległy zbliznowaceniu w wyniku różnych procesów chorobowych, jak i nerkopochodny wzrost aktywności układu współczulnego mogą przyczynić się do opornego nadciśnienia w przypadku przewlekłych chorób nerek [48].

### **Przyczyny związane z lekami**

Inną przyczyną nieskutecznego leczenia hipotensyjnego są interakcje lekowe. Wiele preparatów, zarówno dostępnych na receptę, jak i sprzedawanych bez recepty, może niwelować korzystne działanie leków hipotensyjnych. Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może zaburzać efekt hipotensyjny preparatów przeciwnadciśnieniowych ze względu na retencję sodu wywoływaną przez NLPZ. Leki te mogą również antagonizować naczyniorozkurczowe działanie prostaglandyn. Pseudoefedryna, preparaty zawierające przęśł (*Ephedra*), dziurawiec i żeń-szeń mogą działać naczynioskurczowo za pośrednictwem różnych mechanizmów, osłabiając w ten sposób działanie leków hipotensyjnych [50].

### **Przyczyny związane ze stylem życia**

Do czynników związanych ze stylem życia pacjenta, które mogą być przyczyną opornego nadciśnienia, należą: nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków, nadmierne spożycie sodu i alkoholu, obturacyjny bezdech senny oraz otyłość.

Ocena nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych na podstawie wywiadu jest trudna, ale brak znanych objawów ubocznych poszczególnych leków hipotensyjnych powinien nasunąć podejrzenie, że pacjent może nie przyjmować przepisanych preparatów. Na przykład po zastosowaniu minoksydylu można spodziewać się wystąpienia pewnego stopnia hirsutyizmu, zwiększenia masy ciała oraz obręzków. Prawidłowe stężenie potasu we krwi w czasie leczenia diuretykiem pętlowym lub tiazidem przy braku suplementacji potasu lub jednoczesnego podawania ACEI bądź ARB także sugeruje, że pacjent nie przestrzega zaleceń dotyczących przyjmowania leków, zwłaszcza w sytuacji źle kontrolowanego nadciśnienia. Można oczekiwać, że zmniejszenie

objętości wewnątrznacyniowej w wyniku natriurezy wywołanej zarówno przez diuretyk, jak i samo ciśnienie tętnicze spowoduje zwiększenie zależnego od aldosteronu wydalania potasu z moczem.

Jak wykazano w badaniu ALLHAT (*The Anti-hypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), stosowanie diuretyku jest ważnym czynnikiem przyczyniającym się do skuteczności każdego schematu leczenia hipotensyjnego [51]. Dotyczy to szczególnie terapii nadciśnienia opornego [52]. Dieta o dużej zawartości sodu zmniejsza skuteczność większości schematów leczenia hipotensyjnego. Dobowa zbiórka moczu w celu oceny wydalania kreatyniny (jako wskaźnika adekwatności zbiórki moczu) oraz sodu dostarcza informacji na temat przestrzegania zaleceń żywieniowych przez pacjenta. Z wyjątkiem sytuacji, w których niedawno rozpoczęto leczenie diuretykiem lub NLPZ bądź nastąpiła zmiana dawki tych leków, oraz przy założeniu, że równowaga procesów fizjologicznych jest zachowana pacjenci znajdują się zwykle w stanie zrównoważenia bilansu sodowego. Oznacza to, że ilość sodu wydalana z moczem jest bardzo bliska ilości sodu spożywanej przez chorego. Łączne dobowe wydalanie sodu z moczem (podawane w mmol sodu i przeliczane na mg poprzez pomnożenie przez 23, czyli masę cząsteczkową sodu) umożliwia więc dość dokładne oszacowanie spożycia sodu w diecie.

Uzyskanie dokładniejszych informacji na temat spożycia alkoholu wymaga często zebrania wywiadu od członków rodziny pacjenta. Nadużywanie alkoholu jest ważnym czynnikiem przyczyniającym się do wzrostu ciśnienia tętniczego, chociaż zależność między ilością spożytego alkoholu a stopniem zwiększenia wartości ciśnienia jest niejasna. Mechanizm, za pośrednictwem którego alkohol wywołuje wzrost ciśnienia, także pozostaje niewyjaśniony, chociaż pewną rolę może odgrywać zwiększona kurczliwość naczyń, być może spowodowana wzrostem zawartości wapnia w komórkach mięśni gładkich naczyń [53]. Zmiany te mogą zależeć od zwiększonej aktywności współczulnej, spowodowanej wywołanym przez alkohol uwalnianiem kortykoliberyny (hormonu uwalniającego kortykotropinę) [54].

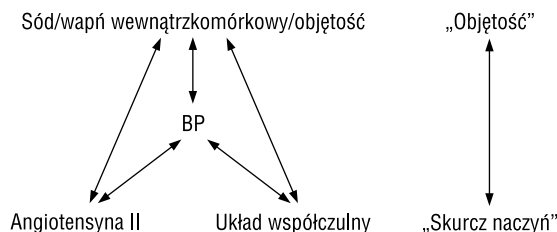
Również informacje dotyczące obturacyjnego bezdechu sennego najlepiej uzyskać od osoby śpiącej razem z pacjentem. Obturacyjny bezdech podczas snu rozpoznaje się poprzez wykazanie bezdechów i hipoksemii w czasie badania snu. Nadciśnienie u osób z tym zespołem jest wywoływane w mechanizmie aktywacji układu współczulnego indukowanej przez hipoksję [55]. W niektórych badaniach wykazano, że wentylacja pod zmiennym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (BIPAP)

obniża ciśnienie skurczowe nawet o 10 mm Hg [56]. W innych badaniach nie stwierdzono jednak podobnej skuteczności takiego leczenia [57].

Występowanie otyłości osiąga rozmiary epidemii zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w innych częściach świata [58]. Duże rozpowszechnienie otyłości wynika w znacznym stopniu ze zmniejszenia aktywności fizycznej oraz wzrostu wartości energetycznej pożywienia. Otyłość i związana z nią oporność na insulinę przyczyniają się do nadciśnienia za pośrednictwem wielu mechanizmów, ale jednym z głównych efektów jest wzrost aktywności układu współczulnego [59]. Na zwiększenie aktywności układu renina–angiotensyna wpływa zarówno aktywacja układu współczulnego, jak i sama otyłość. W rezultacie dochodzi do retencji sodu, spowodowanej oddziaływaniem zwiększonej aktywności układu współczulnego i układu renina–angiotensyna na nerki. Mimo że można zastosować leczenie, które będzie jednocześnie przeciwdziałać zwiększonej aktywności układu współczulnego i układu renina–angiotensyna oraz wzrostowi objętości pozakomórkowej, efekt hipotensyjny jest czasami niewystarczający. Otyłość trzewna wiąże się również ze zwiększonym stężeniem aldosteronu [60]. Skuteczne leczenie nadciśnienia związanego z otyłością za pomocą antagonistów aldosteronu pozwala sądzić, że pewną rolę w patogenezie tego stanu mogą również odgrywać mineralokortykoidy.

### Leczenie nadciśnienia opornego

Jeżeli nie udaje się zidentyfikować oczywistej przyczyny oporności nadciśnienia, która wiązała by się ze stylem życia, schorzeniami endokrynologicznymi, nerkami lub lekami, należy ocenić, czy stosowane nieskuteczne leczenie hipotensyjne było właściwie dobrane. Racjonalne połączenie leków hipotensyjnych ma szczególne znaczenie, kiedy



**Rycina 1.** Czynniki wpływające na ciśnienie tętnicze (BP). Zmodyfikowane na podstawie [61]

rozważa się możliwe przyczyny niepowodzenia terapii. Głównymi czynnikami przyczyniającymi się do nadciśnienia są zaburzenia w układach współczulnym i renina–angiotensyna oraz metabolizm sodu i wapnia wewnątrzkomórkowego (ryc. 1). Pierwsze dwa czynniki powodują skurcz naczyń, natomiast zaburzenia metabolizmu sodu i wapnia wpływają na objętość wewnątrznaczyniową [61]. Każdy z tych czynników oddzielnie lub wszystkie razem mogą przyczyniać się do wzrostu ciśnienia tętniczego u danego pacjenta. Wskazówek na temat udziału poszczególnych czynników mogą często dostarczyć dane demograficzne oraz informacje z wywiadów i badania przedmiotowego (tab. 3). Na przykład spoczynkowa tachykardia może wskazywać na nadmierną aktywność układu współczulnego i właściwe może być zastosowanie leku sympatykolytycznego (np. klonidyny). U Amerykanów pochodzenia afrykańskiego jako grupy demograficznej może występować nadciśnienie niskoreninowe, być może spowodowane zaburzeniami metabolicznymi, które przyczyniają się do nadmiaru zarówno pozakomórkowego sodu, jak i wewnątrzkomórkowego wapnia [62]. Ta populacja częściej odpowiada na leczenie diuretykami i antagonistami wapnia [63].

**Tabela 3.** Wskazówki kliniczne przemawiające za przyczynami opornego nadciśnienia

Wskazówki kliniczne	Stwierdzona cecha	Możliwy związek	Możliwe leczenie
Charakterystyka demograficzna	Osoba rasy czarnej/ /w podeszłym wieku	Nadciśnienie niskoreninowe/zaburzenia metabolizmu wapnia wewnątrzkomórkowego	Diuretyk/antagonista wapnia
Wywiad	Osobowość typu A	Aktywacja układu współczulnego	Sympatykolytyki/ /beta-blokada
Badanie przedmiotowe	Tachykardia	Aktywacja układu współczulnego	Sympatykolytyki/ /beta-blokada
	Szmerzy naczyniowe/ /choroba naczyń Obrzęki	Zwężenie tętnicy nerkowej Nadmiar sodu/objętości wewnątrznaczyniowej	ACEI/ARB Diuretyki



Rozważając, jaki schemat leczenia będzie właściwy u osób, które przyjmują już wiele leków hipotensyjnych, należy wziąć pod uwagę fakt, czy wszystkie mechanizmy prowadzące do nadciśnienia zostały odpowiednio zablokowane. Na przykład silny lek naczyniorozkurczowy, taki jak minoksydyl, spowoduje odruchowy wzrost zarówno aktywności układu współczulnego, jak i retencji sodu w nerkach. W związku z tym wskazane jest jednoczesne stosowanie leku sympatykolytycznego oraz diuretyku. Konieczne jest odpowiednio intensywne leczenie diuretyczne, którego brak stanowi często niedocenianą przyczynę nadciśnienia opornego, zwłaszcza w przypadkach stosowania głównie lub wyłącznie leków rozszerzających naczynia. U niektórych osób niezbędne może być jednoczesne podawanie różnych diuretyków działających na odmienne mechanizmy retencji sodu w nerkach (diuretyk pętłowy w połączeniu z tiazylem). W takich sytuacjach konieczne jest ściśle monitorowanie czynności wydalniczej nerek oraz stężenia wodorowęglanów i potasu w osoczu. Z kolei stosowanie diuretyków w sytuacji nadmiernego zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej nasila aktywację układu współczulnego i układu renina–angiotensyna. Spowodowany tym skurcz naczyń może niwelować efekt działania diuretyku, prowadząc do wzrostu ciśnienia. W takich okolicznościach dołączenie leków naczyniorozkurczowych może spowodować poprawę kontroli ciśnienia tętniczego.

Jednoczesne podawanie więcej niż jednego leku działającego na ten sam mechanizm wzrostu ciśnienia tętniczego (np. stosowanie zarówno ACEI, jak i ARB) zwykle uważa się za nieuzasadnione, jeżeli nie zastosowano preparatów działających na inne mechanizmy nadciśnienia. Skojarzone leczenie za pomocą ACEI i ARB wykazuje działanie synergistyczne jedynie w odniesieniu do zmniejszania białkomoczu u pacjentów z zespołem nerczycowym oraz poprawy przeżywalności w zastoinowej niewydolności serca [64, 65]. Wykazano natomiast, że ze względu na różne miejsca wiązania i charakterystykę farmakologiczną u niektórych osób z nadciśnieniem skuteczne jest łączenie różnych podklas antagonistów wapnia [66].

Korzystne może być również posługiwanie się algorytmami leczenia nadciśnienia tętniczego zakładającymi szybkie zwiększanie intensywności terapii w ciągu krótkiego czasu. Stwierdzono, że zwiększanie częstotliwości wizyt kontrolnych koreluje z lepszą kontrolą ciśnienia tętniczego [67]. Wykazano również, że do poprawy kontroli nadciśnienia przyczyniają się takie czynniki, jak kierowanie pacjentów do specjalistów w zakresie terapii nadciś-

nienia tętniczego oraz leczenie ambulatoryjne prowadzone przez pielęgniarki, dzięki czemu możliwe są częstsze wizyty [68]. Do sposobów modyfikacji terapii wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia opornego należą: stosowanie zwiększonych dawek antagonistów wapnia oraz podawanie umiarkowanych dawek dłużej działających diuretyków tiazydowych. Zwykle możliwe jest kontrolowanie nadciśnienia opornego za pomocą standardowego leczenia 4 lub 5 lekami stosowanymi w odpowiednio dużych dawkach.

Korzystna może być również próba leczenia antagonistą receptora aldosteronu, zwłaszcza w przypadku nadciśnienia związanego z otyłością. Otyłość trzewna wiąże się ze zwiększonym stężeniem aldosteronu, zespołem metabolicznym oraz nadciśnieniem tętniczym [69]. Aldosteron może odgrywać w nadciśnieniu opornym większą rolę, niż wynikałoby to z jego stężenia w osoczu lub wydalania z moczem [70].

## Nowe metody leczenia

W modelach zwierzęcych oraz u ludzi wykazano obniżanie ciśnienia skurczowego w wyniku stosowania antagonistów endoteliny [71]. Endotelina jest endogennym peptydem wydzielanym przede wszystkim przez komórki śródbłonna, wywołującym skurcz naczyń oraz przerost ich mięśni gładkich. Antagonistów endoteliny wciąż nie stosuje się w praktyce klinicznej w leczeniu nadciśnienia systemowego ze względu na obawy dotyczące ich teratogenności, ale odgrywają one rolę w terapii zaawansowanej niewydolności serca oraz nadciśnienia płucnego. Interesującą cechą tej grupy leków jest to, że pomimo działania naczyniorozkurczowego nie dochodzi do odruchowego przyspieszenia czynności serca, co stanowi istotną zaletę w porównaniu z tradycyjnymi preparatami naczyniorozkurczowymi. Kiedy profil działań niepożądanych antagonistów endoteliny zostanie lepiej scharakteryzowany, leki te mogą w przyszłości odegrać rolę w terapii nadciśnienia opornego. Szczególnie przydatne mogą się one okazać w otyłości, niewydolności nerek oraz nadciśnieniu wywołanym przez kalcyneurynę [72].

Stymulatory zatoki tętnicy szyjnej [73, 74] wykorzystują odruch z baroreceptorów do obniżenia ciśnienia tętniczego. Elektryczna stymulacja baroreceptorów zatoki tętnicy szyjnej zmniejsza napięcie układu współczulnego za pośrednictwem odruchów ośrodkowych. Prowadzi to do obniżenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, a także zmniejszenia spoczynkowej częstości rytmu serca.

Nowsze urządzenia są sterowane sygnałami o wysokiej częstotliwości i pozbawione działań niepożądanych wywoływanych przez modele używane w latach 60. XX wieku. Dotychczas metodę tę stosowano tylko w nielicznych przypadkach do leczenia bardzo opornego nadciśnienia w ośrodkach akademickich mających doświadczenie we wszczepianiu takich urządzeń. Uzyskiwano jednak imponujące wyniki — spadek ciśnienia skurczowego o ponad 22 mm Hg, a ciśnienia rozkurczowego o ponad 18 mm Hg [71, 72]. Można przewidywać, że te urządzenia oraz podobne technologie będą miały coraz większe znaczenie w miarę wzrostu częstości występowania nadciśnienia opornego i obniżania docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Inną nowością w dziedzinie mechanicznych metod leczenia nadciśnienia jest urządzenie RESPeRATE [75–78]. Składa się ono z części sterującej zawierającej mikroprocesor, pasa z czujnikiem oddychania oraz słuchawek, które umożliwiają zwrotne przekazywanie sygnałów pacjentowi podczas oddychania. Urządzenie analizuje charakterystykę oddychania chorego i tworzy „personalizowaną melodię” składającą się z dwóch różnych tonów — jednego odpowiadającego wdechowi, a drugiego — wydechowi. Kiedy pacjent zsynchronizuje oddychanie ze słyszonymi przez siebie tonami, urządzenie stopniowo wydłuża zwłaszcza ton wydechu i zwalnia częstotliwość oddechów do mniej niż 10/min („wolne, głębokie oddychanie”). Urządzenie to zostało zarejestrowane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) jako metoda zmniejszająca stres oraz uzupełniająca leczenie nadciśnienia tętniczego. Terapię tę można łączyć ze stosowaniem standardowych leków hipotensyjnych i innymi interwencjami nefarmakologicznymi. Wykazano, że takie leczenie obniża ciśnienie skurczowe o 10–15 mm Hg, a ciśnienie rozkurczowe o 5–10 mm Hg [79]. Mechanizm działania urządzenia wiąże się ze wzrostem objętości oddechowej i stymulacją mechanoreceptorów płucnych w wyniku wolnego, głębokiego oddychania. Te mechanoreceptory aktywują z kolei ośrodkowe szlaki, które zmniejszają napięcie układu współczulnego, powodują rozkurcz tętniczek oraz zwalniają czynność serca i obniżają ciśnienie tętnicze. Przeszkodami w stosowaniu tej metody są jej duży koszt (średnio 250 dolarów za urządzenie) oraz brak refundacji w ramach ubezpieczenia.

Ponadto, wydaje się, że ciemna czekolada, która zawiera dużo flawonoidów [80], wywiera ochronny wpływ na układ sercowo-naczyniowy poprzez działanie na tlenek azotu. Autorzy badania przeprowadzonego z zamianą grup wykazali, że ciemna cze-

kolada — w przeciwieństwie do białej — powodowała istotne obniżenie ciśnienia skurczowego średnio o 12 mm Hg, a ciśnienia rozkurczowego o ponad 8 mm Hg. Obserwowano również korzystny wpływ na insulinooporność i stężenie LDL. Duża zawartość flawonoidów i oligomerów procyanidyn w czerwonym winie, herbacie i ciemnej czekoladzie może częściowo przyczyniać się do domniemanego korzystnego wpływu tych substancji na układ sercowo-naczyniowy.

## Podsumowanie

Kontrola nadciśnienia tętniczego jest prawdopodobnie najważniejszym poddającym się modyfikacji czynnikiem w prewencji udarów mózgu, chorób serca i chorób nerek, który zależy od lekarza. Stałe obniżanie docelowych wartości ciśnienia powoduje, że klinicyści potrzebują stosunkowo dokładnej i prostej strategii wykluczania przyczyn wtórnego nadciśnienia. Jeżeli nie stwierdza się wtórnych postaci nadciśnienia, uwzględnienie indywidualnej charakterystyki pacjenta, w tym danych demograficznych i wyników badania przedmiotowego, w połączeniu z racjonalną, odpowiednio ukierunkowaną farmakoterapią i rzetelną modyfikacją stylu życia zwykle umożliwia poprawę kontroli ciśnienia tętniczego.

## Piśmiennictwo

1. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
2. Jemal A., Ward E., Hao Y., Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA* 2005; 294: 1255–1259.
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. i wsp. Age-specific relevance of usual BP to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
4. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Darbinian J., Go A.S., Iribarren C. Elevated blood pressure and the risk of end stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 923–928.
5. United States Renal Data System, 2005.
6. Cooper R.S., Liao Y., Rotimi C. Is hypertension more severe among U.S. blacks, or is severe hypertension more common? *Ann. Epidemiol.* 1996; 6: 173–180.
7. Burt V.L., Whelton P., Roccella E.J. i wsp. Prevalence of Hypertension in the US Adult Population: Results From the Third National Health and Nutri-

- tion Examination Survey, 1988–1991. *Hypertens.* 1995; 25: 305–313.
8. Berenson G.S., Voors A.W., Weber L.S. i wsp. Racial differences of parameters associated with blood pressure levels in children: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1979; 28: 1218–1228.
  9. Law C.M., Shiell A.W. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J. Hypertens.* 1996; 14: 935–941.
  10. Profant J., Dimsdale J.E. Race and diurnal blood pressure patterns: a review and meta-analysis. *Hypertension* 1999; 33: 1099–1104.
  11. Wilson D.K., Sica D.A., Miller S.B. Ambulatory blood pressure nondipping status in salt-sensitive and salt-resistant black adolescents. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 159–165.
  12. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
  13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2006. *Diabetes Care* 2006; 29 (supl. 1): 4–42.
  14. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *AJKD* 2004; 43 (supl. 1): 65–230.
  15. Gifford R.W. Jr. Resistant hypertension: introduction and definitions. *Hypertension* 1988; 11: 65–66.
  16. Swales J.D., Bing R.F., Heagerty A. Treatment of refractory hypertension. *Lancet* 1982; 1: 894–896.
  17. Muxfeldt E.S., Bloch K.V., Nogueira A.R. i wsp. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit* 2003; 8: 181–185.
  18. Beevers G., Lip G.Y., O'Brien E. ABC of Hypertension. Blood press measurement. Part I. Sphygmomanometry: factors common in all techniques. *BMJ* 2001; 322: 981–985.
  19. Pickering T.G., Hall J.E., Appel L.J. i wsp. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: blood pressure measurement in humans: A statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American Heart Association council on high blood pressure research. *Hypertension* 2005; 45: 142–161.
  20. Mulatero P., Dluhy R.G., Giacchetti G., Boscaro M., Veglio F., Stewart P.M. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005; 16: 114–119.
  21. Schwartz G.L., Turner S.T. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin. Chem.* 2005; 51: 386–394.
  22. Schwartz G.L., Turner S.T. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to PRA. *Clin. Chem.* 2005; 51: 386–394.
  23. Pimenta E., Calhoun D.A. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J. Clin. Hypertens.* 2006; 8: 887–893.
  24. Mattsson C., Young W.F. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nature Clin. Pract.* 2006; 2: 198–208.
  25. Weitzman E.D., Fukushima D., Nogueira C., Roffwarg H., Gallagher T.F., Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1971; 33: 14–22.
  26. Yaneva M., Mosnier-Pudar H., Duque M.A., Grabar S., Fulla Y., Bertagna X. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3345–3351.
  27. Papanicolaou D.A., Mullen N., Kyrou I., Nieman L.K. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 4515–4521.
  28. Newell-Price J., Trainer P., Perry L., Wass J., Grossman A., Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol.* 1995; 43: 545–550.
  29. Blethen S.L., Chasalow F.I. Overnight dexamethasone suppression test: normal responses and the diagnosis of Cushing's syndrome. *Steroids* 1989; 54: 185–193.
  30. Wood P.J., Barth J.H., Freedman D.B., Perry L., Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome: Recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann. Clin. Biochem.* 1997; 34: 222–229.
  31. Raff H., Findling J.W. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 980–991.
  32. Pacak K., Linehan W.M., Eisenhofer G., Walther M.M., Goldstein D.S. Recent advances in genetic, diagnostics, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 315–329.
  33. Eisenhofer G., Huysmana F., Pacak K., Walther M.M., Sweep F.C., Lenders J.W. Plasma metanephrines in renal failure. *Kidney Int.* 2005; 67: 668–677.
  34. Eisenhofer G., Goldstein D.S., Walther M.M. i wsp. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how

- to distinguish true-from false-positive test results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2656–2666.
35. Vasbinder G.B.C., Nelemans P.J., Kessels A.G.H. i wsp. Accuracy of computer angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 674–682.
  36. Alhaddad I.A., Blum S., Heller E.N. i wsp. Renal artery stenosis in minority patients undergoing diagnostic cardiac catheterization: prevalence and risk factors. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2001; 6: 147–153.
  37. Schoolwerth A.C., Sica D.A., Ballermann B.J., Wilcox C.S. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Circulation* 2001; 104: 1985–1991.
  38. Tullis M.J., Caps M.T., Zierler R.E. i wsp. Blood pressure, antihypertensive medication, and atherosclerotic renal artery stenosis. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 675–681.
  39. Schoenberg S.O., Rieger J., Johannson L.O., Dietrich O., Prince M.R., Reise M.F. Diagnosis of renal artery stenosis with magnetic resonance angiography: update 2003. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1252–1256.
  40. Riehl J., Schmitt H., Bongartz D., Bergmann D., Sieberth H.G. Renal artery stenosis: evaluation with color duplex ultrasound. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 1608–1614.
  41. Garovic V.D., Kane G.C., Schwartz G.L. Renovascular hypertension: balancing the controversies in diagnosis and treatment. *Cleveland Clin. J. Med.* 2005; 72: 1135–1147.
  42. Elkohen M., Beregi J.P., Deklunder G. i wsp. A prospective study of helical computed tomography angiography versus angiography for the detection of renal artery stenosis in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1996; 14: 525–528.
  43. [www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium\\_agents](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents) (grudzień 2006).
  44. Barrett B.J., Parfrey P.S. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N. Eng. J. Med.* 2006; 354: 379–386.
  45. Slovut D.P., Olin J.W. Fibromuscular dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1862–1871.
  46. Prisant L.M., Szerlip H.M., Mulloy L.L. Fibromuscular dysplasia: An uncommon cause of secondary hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2006; 8: 894–898.
  47. Galla J.H., Luke R.G. Hypertension in renal parenchymal disease. W: Brenner B.M. red. *Brenner and Rector's the kidney*. Wyd. 6 W.B. Saunders, Philadelphia 2000: 2035–2058.
  48. Joles J.A., Koomans H.A. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. *Hypertension* 2004; 43: 699–706.
  49. Oates J.A. Antagonism of antihypertensive drug therapy by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Hypertension* 1988; 11 (supl. II): 4–6.
  50. Mansoor G.A. Herbs and alternative therapies in the hypertension clinic. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 971–975.
  51. 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: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
  52. Graves J.W., Bloomfield R.L., Buckalew V.M. Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy. *Am. J. Med. Sci.* 1989; 298: 361–365.
  53. Altura B.M., Altura B.T. Peripheral and cerebrovascular actions of ethanol, acetaldehyde, and acetate: relationship to divalent cations. *Alcoholism Clin. Exper. Res.* 1987; 11: 99–111.
  54. Randin D., Vollenweider P., Tappy L., Jequier E., Nicod P., Scherrer U. Suppression of alcohol-induced hypertension by dexamethasone. *NEJM* 1995; 332: 1733–1738.
  55. Richert A., Anasarin K., Baran A.S. Sleep apnea and hypertension: pathophysiologic mechanisms. *Semin. Nephrol.* 2002; 22: 71–77.
  56. Pickering T.G. Sleep apnea and hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2002; 4: 437–440.
  57. Campos-Rodriguez F., Grilo-Reina A., Perez-Ronchel J. i wsp. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest* 2006; 129: 1459–1467.
  58. James P.T., Leach R., Kalamara E., Shayegi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes. Res.* 2001; supl. 9: 228–233.
  59. El-Atat F.A., Stas S.N., McFarlane S.I., Sowers J.R. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension, and progressive renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 2816–2827.
  60. Rahmouni K., Correia L.G., Haynes W.G., Mark A.L. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9–14.
  61. Izzo J.L. Sympathoadrenal activity, catecholamines, and the pathogenesis of vasculopathic hypertensive target-organ damage. *Am. J. Hypertens.* 1989; 2: 305–312.
  62. Gareth B., Lip G.Y.H., O'Brien E. The ABC of hypertension: the pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001; 322: 912–916.
  63. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. i wsp. Single-drug therapy for hypertension in men: a com-

- parison of six antihypertensive agents with placebo. *NEJM* 1993; 328: 914–921.
64. Nakao N., Yoshimura A., Morita H., Takada M., Kayano T., Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
  65. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. i wsp. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
  66. Sica D. Combination calcium channel blocker therapy in the treatment of hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2001; 3: 322–327.
  67. Stason W.B., Shepard D.S., Perry H.M. i wsp. Effectiveness and costs of veterans affairs hypertension clinics. *Med. Care* 1994; 32: 1197–215.
  68. Wang T.J., Vasan R.S. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2005; 112: 1651–1662.
  69. Lamounier-Zepter V., Ehrhart-Bornstein M., Bornstein S.R. Mineralocorticoid-stimulating activity of adipose tissue. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 19: 567–575.
  70. Calhoun D.A. Aldosterone and hypertension. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 1039–1045.
  71. Kirchengast M., Luz M. Endothelin receptor antagonists: clinical realities and future directions. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005; 45: 182–191.
  72. Vorobiof G., Blaxall B.C., Bisognano J.D. The future of endothelin-receptor antagonism as treatment for systemic hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2006; 8: 35–44.
  73. Filippone J.D., Sloand J.A., Illig K.A., Bisognano J.D. Electrical stimulation of the carotid sinus for the treatment of resistant hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2006; 8: 420–424.
  74. Bisognano J., Sloand J., Papademetriou V. i wsp. An implantable carotid sinus baroreflex activating system for drug-resistant hypertension: interim chronic efficacy results from the multi-center Rheos Feasibility Trial. *Circulation* 2006; 575 (supl. II): 2751.
  75. Grossman E., Grossman A., Schein M.H., Zimlichman R., Gavish B. Breathing control lowers blood pressure. *J. Human Hypertens.* 2001; 15: 263–269.
  76. Rosenthal T., Alter A., Peleg E., Gavish B. Device-guided breathing exercises reduce blood pressure: ambulatory and home measurements. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 74–76.
  77. Viskoper R., Shapira, Priluck i wsp. Non-pharmacological treatment of resistant hypertensives by device-guided slow breathing exercises. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 484–487.
  78. Schein M., Gavish B., Herz M. i wsp. Treating hypertension with a device that slows and regularizes breathing: A randomized double-blind controlled study. *J. Human Hypertens.* 2001; 15: 271–2780.
  79. Elliott W.J., Izzo J.L. Jr, White W.B. i wsp. Graded blood pressure reduction in hypertensive outpatients associated with use of a device to assist with slow breathing. *J. Clin. Hypertens.* 2004; 6: 553–559.
  80. Grassi D., Necozone S., Lippi C. i wsp. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension* 2005; 46: 398–405.