



Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

**Zespół redagujący: Andrzej Tykarski, Krzysztof Narkiewicz, Zbigniew Gaciong,
Andrzej Januszewicz, Mieczysław Litwin, Katarzyna Kostka-Jeziorny**

**Zespół ekspertów: Marcin Adamczak, Ludwina Szczepaniak-Chicheł,
Marzena Chrostowska, Danuta Czarnecka, Grzegorz Dzida, Krzysztof J. Filipiak,
Jerzy Gąsowski, Jerzy Głuszek, Stefan Grajek, Tomasz Grodzicki, Kalina Kawecka-Jaszcz,
Beata Woźakowska-Kapłon, Beata Begier-Krasińska, Jacek Manitius,
Małgorzata Myśliwiec, Anna Niemirska, Aleksander Prejbisz,
Danuta Pupek-Musialik, Grażyna Brzezińska-Rajszyś, Katarzyna Stolarz-Skrzypek,
Agnieszka Szadkowska, Tomasz Tomasik, Krystyna Widecka, Andrzej Więcek,
Adam Windak, Jacek Wolf, Tomasz Zdrojewski, Aleksandra Żurowska**

Wprowadzenie

Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) oddaje w Państwa ręce kolejną edycję wytycznych dotyczących zasad postępowania w nadciśnieniu tętniczym.

W ciągu czterech lat, które upłynęły od ogłoszenia poprzednich zaleceń PTNT (2011 rok), opublikowano wyniki wielu ważnych badań i metaanaliz, w których oceniano leczenie hipotensyjne. Ich wyniki rozszerzyły zakres informacji dostępnych w tym czasie, modyfikując niektóre z wcześniejszych koncepcji, między innymi zasady leczenia nadciśnienia tętniczego opornego i wtórnego, w tym leczenia zabiegowego.

Niniejszy dokument bazuje w głównej mierze na zaleceniach PTNT z 2011 roku oraz uwzględnia część zmian, uznanych przez autorów za słuszne, zawartych w nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z 2013 roku.

Nowością zaleceń PTNT 2015 jest uwzględnienie w obszernym rozdziale zasad leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci, zgodnie z regułą, że możliwość specjalizacji z hipertensjologii dotyczy zarówno lekarzy internistów, jak i pediatrów oraz próba nadania tej edycji zaleceń charakteru praktycznego, z uwzględnieniem realiów polskich w zakresie diagnostyki i farmakoterapii.

W tabelach podsumowujących podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego w szczególnych grupach pacjentów ze względów dydaktycznych wprowadzono podział na trzy kolory „światła drogowych” w sposób uproszczony odpowiadające typowym klasom zaleceń z uwzględnieniem siły dowodów naukowych, ale także, w większym stopniu niż ma to miejsce w wytycznych ESH/ESC 2013, oddający opinie ekspertów.

Kolory te oznaczają:

zielony — zalecenie określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych, ewentualnie na jednoznacznej opinii ekspertów wynikającej z codziennej praktyki klinicznej;

żółty — sugestię zasadności określonego postępowania, mimo braku lub niejednoznacznych dowodów z badań naukowych, opartą na opinii większości ekspertów wynikającej ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego;

czerwony — zalecenie szkodliwości określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych lub braku uzasadnienia określonego postępowania.

1. Epidemiologia i prewencja nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze pozostaje najważniejszym czynnikiem ryzyka przedwczesnych zgonów na całym świecie. Wysokość ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) wykazuje liniowy związek ze śmiertelnością i zapadalnością na choroby układu krążenia (zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca, choroba tętnic obwodowych), niewydolność nerek, we wszystkich grupach wiekowych, etnicznych, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Wśród osób po 50. roku życia wartość ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) lepiej opisuje ryzyko sercowo-naczyniowe, dodatkowym wskaźnikiem zwiększonego zagrożenia jest ciśnienie tętna, czyli różnica między wartością SBP a wartością ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*).

Dane z ostatnich 20 lat wskazują na wzrost rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego w Polsce. Według badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wśród osób w wieku 18–79 lat wzrosło w ciągu 10 lat z 30 do 32%, czyli do około 9 milionów osób. Do tej liczby należy dodać, na podstawie badania POLSENIOR, około miliona osób z nadciśnieniem tętniczym po 80. roku życia. Utrzymanie się obserwowanych tendencji może spowodować, że do roku 2035 liczba pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zwiększy się o połowę.

Rozwojowi nadciśnienia tętniczego można zapobiegać przede wszystkim poprzez wpływ na uwarunkowania środowiskowe. Najskuteczniejszą metodą uniknięcia lub opóźnienia rozwoju nadciśnienia tętniczego (prewencja pierwotna) jest modyfikacja stylu życia, a zwłaszcza zapobieganie otyłości oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Prewencję pierwotną dzielimy na populacyjną, skierowaną do ogółu osób, oraz celowaną, dotyczącą osób zagrożonych nadciśnieniem tętniczym w stopniu większym niż ogół populacji. Te intensywniejsze działania powinny być skoncentrowane na następujących grupach osób:

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

Działania prewencyjne powinny być również skierowane do osób, u których nadciśnienie tętnicze już istnieje (prewencja wtórna). Prewencja wtórna wczesna (drugorzędowa) zmierza do zwiększenia wykry-

walności nadciśnienia tętniczego, możliwie w bezobjawowym okresie choroby, w którym związane z nią uszkodzenia narządowe są jeszcze nieobecne lub ograniczone. Około 30% osób nie wie o swojej chorobie nadciśnieniowej, co wynika z faktu, że prawie 40% dorosłych w naszym kraju nie zna wartości własnego BP. Ze względu na niską wykrywalność nadciśnienia tętniczego w Polsce zaleca się, aby przesiewowymi pomiarami BP objąć wszystkie osoby dorosłe, u których pomiary BP powinny być wykonywane przynajmniej raz w roku, niezależnie od wcześniejszych wartości BP.

Mianem prewencji wtórnej późnej (trzeciorzędowej) określa się działania terapeutyczne podejmowane wobec osób z rozpoznaną chorobą, których celem jest zapobieżenie lub przynajmniej odsunięcie w czasie jej niekorzystnych następstw (powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych). Publiczna wiedza na temat zagrożeń związanych z wysokim BP, choć poprawia się, pozostaje nadal niezadowolająca. Badanie NATPOL 2011 wykazało, że odsetek osób z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, które nie podejmują leczenia hipotensyjnego zmniejszył się z 18 do 13%.

Korzystnym zjawiskiem jest poprawa kontroli BP u osób z nadciśnieniem tętniczym w Polsce, która zwiększyła się z 12 do 26%. Związane jest to ze wzrostem skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce z 22 do 42%.

2. Rozpoznanie i klasyfikacja

Podstawą rozpoznania nadciśnienia tętniczego jest prawidłowo wykonany pośredni gabinetowy pomiar BP. Zakaz stosowania urządzeń zawierających rtęć w krajach Unii Europejskiej powoduje, że obecnie do pomiaru BP zaleca się używanie sfigmomanometrów półautomatycznych osłuchowych lub oscylometrycznych. Uzyskanie wiarygodnej wartości BP wymaga aparatu spełniającego kryteria dokładności pomiarów, odpowiedniego przygotowania pacjenta i prawidłowej techniki badającego (tab. I). Zaleca się pomiary na ramieniu, a listę aparatów posiadających certyfikat znajduje się na stronie Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) (www.nadcisnienietetnicze.pl/dla_lekarzy/zalecenia_i_standardy/zalecenia_ptnt).

Nadciśnienie tętnicze można rozpoznać, jeśli średnie wartości BP (wyliczone co najmniej z dwóch pomiarów dokonanych podczas **co najmniej dwóch** różnych wizyt u lekarza), są równe lub wyższe niż **140 mm Hg** dla SBP i/lub **90 mm Hg** dla DBP.

U chorych z wartościami BP poniżej 160/100 mm Hg rozpoznanie nadciśnienia tętniczego należy po-

Tabela I. Zasady prawidłowego pomiaru ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim lub przychodni

Wymagania dotyczące sprzętu
Aparat na ramię posiadający certyfikat dokładności (patrz: www.nadcisnienietetnicze.pl/dla_lekarzy/zalecenia_i_standardy/zalecenia_ptnt) Rozmiar mankietu dobrany do wielkości ramienia pacjenta (w „idealnym” mankiecie część gumowa powinna mieć długość 80%, a szerokość 40% obwodu ramienia)
Przygotowanie pacjenta
Zakaz picia kawy i palenia papierosów przez pacjenta co najmniej 30 minut przed pomiarem Kilkuminutowy odpoczynek w pozycji siedzącej z podpartymi plecami, w cichym pomieszczeniu, bezpośrednio przed pomiarem Pacjent w pozycji siedzącej, z podpartymi plecami, kończyna górna obnażona, bez uciskającej odzieży, luźno wsparta ze zgięciem łokciowym na poziomie 4. międzyżebra Mankiet na wysokości serca niezależnie od pozycji ciała pacjenta
Technika pomiaru
Pompowanie powietrza w mankiecie do ciśnienia o 30 mm Hg wyższego od słyszalnych tonów (wyczuwalnego tętna) Wypuszczanie powietrza z prędkością 2 mm Hg/s Pierwszy pomiar na obu kończynach górnych, kolejne pomiary należy wykonywać na ręce, na której zmierzono wyższą wartość BP Za ciśnienie skurczowe (SBP) uznaje się moment pojawienia się pierwszego tonu przy opróżnieniu mankieta — I faza Korotkowa Za ciśnienie rozkurczowe (DBP) uznaje się moment zaniku słyszalności ostatniego tonu przy opróżnieniu mankieta — V faza Korotkowa Dla ustalenia wartości BP należy obliczyć średnią z 2 pomiarów, przeprowadzonych w czasie tej samej wizyty w odstępach 1–2 minut Pomiar tętna powinien być dokonany po drugim pomiarze BP
Sytuacje szczególne
Trzeci pomiar przeprowadza się (i uwzględnia w wyliczeniu średniej), jeśli różnica między 1. a 2. pomiarem przekracza 10 mm Hg Przy różnicy wartości między kończynami jako właściwą należy przyjąć wartość wyższą U osób w starszym wieku, chorych na cukrzycę oraz na inne choroby mogące powodować hipotonię ortostatyczną należy dokonywać też pomiaru w 1. i 3. minucie od przyjęcia pozycji stojącej

BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze**Tabela II.** Zalecenia dotyczące prowadzenia domowych pomiarów ciśnienia tętniczego

Zaleca się używanie w pełni automatycznych aparatów posiadających walidację z mankiem zakładanym na ramię (patrz: http://www.nadcisnienietetnicze.pl/dla_lekarzy/zalecenia_i_standardy/zalecenia_ptnt) Pomiary należy wykonywać przez 7 kolejnych dni Należy wykonywać po 2 pomiary w kilkuminutowych odstępach, rano i wieczorem, o stałych porach, w równych odstępach czasu (np. 6.00–18.00, 7.00–19.00 itp.). Pomiary powinny być wykonywane bezpośrednio przed przyjęciem leków, a w godzinach porannych przed jedzeniem Pomiary należy wykonywać zgodnie z zasadami opisanymi w tabeli I Pacjent powinien zapisywać uzyskane wartości BP w poszczególnych pomiarach w kolejnych dniach w dzienniczku samokontroli. Istnieje możliwość stosowania aparatów z pamięcią lub drukarką Średnie BP dla HBPM oblicza się, pomijając wartości z pierwszej doby prowadzenia pomiarów Należy rozważyć celowość HBPM u chorych z podwyższonym poziomem lęku Należy rozważyć celowość HBPM u chorych skłonnych do ciągłej modyfikacji terapii. Wartości pomiarów domowych nie powinny służyć doraźnej modyfikacji terapii przez samego pacjenta

BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; HBPM (*home blood pressure monitoring*) — domowe pomiary ciśnienia tętniczego

twierdzić, wykonując automatyczną rejestrację BP (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), a w razie braku możliwości, poprzez realizację domowych pomiarów BP (wg zasad przedstawionych w tab. II), przyjmując odmienne normy dla tych pomiarów przedstawione w tabeli III.

U chorych z wartościami BP $\geq 180/\geq 110$ mm Hg dopuszczalne jest rozpoznanie nadciśnienia tętniczego podczas pierwszej wizyty, po wykluczeniu czynni-

ków podwyższających wartości BP, na przykład: lęku, bólu czy spożycia alkoholu.

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego jest również dopuszczalne na podstawie wiarygodnych danych z wywiadów lub dokumentacji pacjenta (wartości BP lub fakt zażywania leków hipotensyjnych).

W wytycznych PTNT 2015 utrzymano klasyfikację nadciśnienia tętniczego opartą na pomiarach gabinetowych z podziałem na trzy stopnie i wyróż-

Tabela III. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego na podstawie wyniku pomiarów w gabinecie lekarskim i poza nim

Kategoria	Skurczowe BP [mm Hg]		Rozkurczowe BP [mm Hg]
BP w gabinecie lub w przychodni	≥ 140	i/lub	≥ 90
BP w pomiarze ambulatoryjnym			
— w ciągu dnia (lub czuwania)	≥ 135	i/lub	≥ 85
— w nocy (lub w czasie snu)	≥ 120	i/lub	≥ 70
— średnia w ciągu doby	≥ 130	i/lub	≥ 80
BP w pomiarach domowych	≥ 135	i/lub	≥ 85

BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze**Tabela IV.** Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych

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

BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze

nieniem podtypu izolowanego nadciśnienia skurczowego (ISH, *isolated systolic hypertension*). W klasyfikacji utrzymano też podział prawidłowych wartości BP na optymalne, prawidłowe i wysokie prawidłowe.

Szczegółową klasyfikację nadciśnienia tętniczego przedstawiono w tabeli IV.

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

3. Diagnostyka

Każdy pacjent w chwili postawienia rozpoznania nadciśnienia tętniczego powinien przejść pełne badanie kliniczne obejmujące dokładne zebranie wywiadu, badanie przedmiotowe oraz wskazane testy laboratoryjne i inne badania diagnostyczne.

Celem oceny klinicznej jest ustalenie:

1. Współistnienia innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.
2. Istnienia ewentualnych powikłań narządowych i innych chorób, w tym układu sercowo-naczyniowego, nerek i cukrzycy, a także stopnia ich zaawansowania.
3. Przyczyny podwyższonego BP i wskazań do badań diagnostycznych w kierunku postaci wtórnych.

3.1. Badanie podmiotowe

W wywiadach uzyskanych od pacjenta należy zwrócić uwagę na czas trwania nadciśnienia, stwierdzone wcześniej wartości BP oraz stosowane leczenie i jego efekty. Zebrane dane powinny uwzględniać objawy wskazujące na wtórny charakter nadciśnienia, obecność czynników ryzyka, chorób współistniejących, rodzinne wywiady nadciśnienia i chorób układu krążenia czy nerek, które mogą wskazywać na tło dziedziczne. Należy odnotować przyjmowanie innych leków, które mogą wpływać na wartość BP, jak również zwrócić uwagę na objawy, które mogą wskazywać na nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych (niepamiętanie nazw leków i dawek, nieregularne wizyty, braki dokumentacji). U kobiet konieczne jest uzyskanie informacji o wartościach BP w trakcie ciąży. Należy odnotować fakt stosowania używek, w tym alkoholu oraz palenia tytoniu, podając liczbę paczkołat, zmiany masy ciała i nawyki żywieniowe.

3.2. Badanie przedmiotowe

U każdego pacjenta należy przeprowadzić pełne badanie przedmiotowe ze szczególnym zwróceniem uwagi na wykrywanie patologii wskazujących na nadciśnienie wtórne oraz obecność powikłań narządowych.

W dokumentacji należy odnotować masę ciała, wzrost pacjenta oraz obliczyć wskaźnik masy ciała

(BMI, *body mass index*) = masa ciała [kg]/(wzrost [m])². Nadwagę rozpoznaje się, gdy wyliczony BMI wynosi ≥ 25 kg/m², a otyłość, gdy wynosi ≥ 30 kg/m².

Badanie powinno uwzględniać pomiar obwodu talii, który uzyskuje się, mierząc obwód brzucha w płaszczyźnie poziomej na wysokości górnego brzegu talerza biodrowego, zmierzający do wykrycia otyłości brzusznej. Jako **kryterium otyłości brzusznej** przyjęto za wytycznymi *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) 2013, **zwiększony obwód pasa (w pozycji stojącej) wynoszący u mężczyzn ≥ 102 cm, a u kobiet ≥ 88 cm.**

3.3. Badania dodatkowe

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

Do **badania podstawowych** zaliczono:

- morfologię krwi;
- stężenie glukozy na czczo;
- stężenie sodu i potasu;
- stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL (*high-density lipoproteins*) i LDL (*low-density lipoproteins*) oraz triglicerydów;

- stężenie kreatyniny i oszacowanie wielkości filtracji kłębuszkowej na podstawie wzoru MDRD (*modification of diet in renal disease*):

$$eGFR [\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2] = 186,3 \times \text{stężenie kreatyniny}^{-1,154} [\text{mg}/\text{dl}] \times \text{wiek}^{-0,203} \times C$$

gdzie C — stała: dla mężczyzn — 1, dla kobiet — 0,742

- stężenie kwasu moczowego;
- badanie ogólne moczu i ocena albuminurii;
- elektrokardiogram.

Badania rozszerzone są wykonywane u chorych, u których elementy wywiadu, badania przedmiotowe lub badań dodatkowych podstawowych wskazują na konieczność poszerzenia diagnostyki. Charakteryzuje je większa czułość w wykrywaniu subklinicznych powikłań narządowych, pozwalają one także na bardziej dokładną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego. Badania rozszerzone obejmują echokardiograficzne badanie serca, USG tętnic szyjnych i nerkowych, ocenę albuminurii, a w przypadku dodatniego wyniku badanie ilościowe białka w moczu, ocenę dobowego wydalania sodu i potasu w moczu, ocenę dna oka, wykonanie doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*), 24-godzinny ABPM, 24-godzinna

Tabela V. Badania podstawowe, rozszerzone i specjalistyczne wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego (wg ESH/ESC)

Badania podstawowe
Morfologia krwi obwodowej
Stężenie glukozy w osoczu na czczo
Stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL, triglicerydów w surowicy
Stężenie potasu, sodu i kwasu moczowego w surowicy
Stężenie kreatyniny w surowicy (w połączeniu z szacunkową oceną GFR)
Badanie ogólne moczu; albuminuria
12-odprowadzeniowy elektrokardiogram
Badania rozszerzone
Echokardiografia
Ultrasonografia dopplerowska tętnic szyjnych i tętnic nerkowych
Ilościowa ocena białkomoczu (jeżeli dodatni wynik testu paskowego); stężenie potasu i sodu w moczu
Badanie dna oka
Doustny test obciążenia glukozą (OGTT)
24-godzinna rejestracja BP (ABPM)
24-godzinna rejestracja EKG w przypadku zaburzeń rytmu serca
Pomiar wskaźnika kostka–ramię (ABI)
Pomiar prędkości fali tętna (PWV)
Badania specjalistyczne
Dalsze poszukiwanie cech uszkodzenia mózgu, serca, nerek i naczyń, obowiązkowe w przypadku nadciśnienia tętniczego opornego lub powikłanego
Poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego na podstawie przesłanek klinicznych lub uzyskanych wyników badań dodatkowych

ABI (*ankle-brachial index*) — wskaźnik kostka–ramię; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HDL (*high-density lipoproteins*) — lipoproteiny wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny niskiej gęstości; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test obciążenia glukozą, PWV (*pulse wave velocity*) — prędkość fali tętna

rejestrację EKG w przypadku zaburzeń rytmu serca oraz badanie wskaźnika kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) i prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*).

Badania specjalistyczne mają na celu wykrycie niektórych powikłań narządowych (np. rezonans magnetyczny u osób z podejrzeniem encefalopatii nadciśnieniowej), zwykle są konieczne dla ustalenia lub wykluczenia wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego.

Zestawienie wszystkich badań dodatkowych wykonywanych u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym zawiera tabela V.

3.4. Automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego

Zwiększenie liczby pomiarów poza gabinetem lekarskim, w warunkach odpowiadających środowisku pacjenta, pozwala na bardziej wiarygodną ocenę rzeczywistego BP. Odmiennie od pomiarów gabinetowych BP, średnie wartości uzyskane w pomiarach pozagabinetowych zostały uwzględnione w kryteriach diagnostycznych nadciśnienia tętniczego (tab. III). Za prawidłowe BP oznaczone za pomocą ABPM należy uznać wartości średnie poniżej 135/85 mm Hg w ciągu dnia i 120/70 mm Hg w nocy oraz po-

niżej 130/80 mm Hg w ciągu doby. Wartości średnie z ABPM czy z domowych pomiarów BP (HBPM, *home blood pressure monitoring*) lepiej określają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i wykazują większy stopień korelacji z występowaniem powikłań subklinicznych niż wyniki pomiarów w gabinecie. Pomiar poza gabinetem są podstawą rozpoznania nadciśnienia maskowanego, gdy wartości nieprawidłowe rejestruje się wyłącznie w ABPM lub HBPM i warunkiem modyfikacji pory podawania leków hipotensyjnych. Mimo niewątpliwej przydatności klinicznej ABPM ma również pewne ograniczenia, między innymi wysoki koszt badania, nadal niezadowalającą dostępność i niepewną powtarzalność wyników (choć większą niż w pomiarach tradycyjnych). W celu uzyskania wiarygodnych wyników konieczne jest korzystanie z aparatów mających walidację oraz prawidłowa technika przeprowadzenia pomiaru.

W ostatnich latach stosowanie ABPM rozpowszechniło się, co znalazło odzwierciedlenie w rozszerzonych wskazaniach do tego badania w zaleceniach BSH/NICE 2011 i ESH/ESC 2013. Pomiar przy użyciu ABPM umożliwia wykrycie niekorzystnych rokowniczo zja-

Tabela VI. Wskazania i zasady wykonywania ABPM

Wskazania do wykonywania ABPM
<p>Potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia w pomiarach gabinetowych i niskim/umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym</p> <p>Podejrzenie nadciśnienia białego fartucha</p> <ul style="list-style-type: none"> — nadciśnienie tętnicze 1. stopnia w pomiarach gabinetowych — długotrwałe nadciśnienie tętnicze bez powikłań narządowych i/lub niskim globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym — znaczne różnice BP w pomiarach gabinetowych (> 20 mm Hg) lub różnice między pomiarami domowymi a gabinetowym <p>Podejrzenie maskowanego nadciśnienia tętniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> — wysokie prawidłowe BP w gabinecie — prawidłowe BP w gabinecie przy istniejących subklinicznych uszkodzeniach narządowych lub wysokim globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym — podejrzenie nadciśnienia nocnego i/lub nieprawidłowego profilu dobowego BP <p>Podejrzenie hipotonii (zawroty głowy, upadki, zasłabnięcia, utraty przytomności) lub dysfunkcji układu autonomicznego</p> <p>Wykrywanie prawdziwego lub rzekomego nadciśnienia opornego</p> <ul style="list-style-type: none"> — podejrzenie efektu białego fartucha u pacjentów z leczonym nadciśnieniem tętniczym <p>Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży</p> <p>Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z jaskrą</p>
Zasady wykonywania ABPM
<p>Pierwszy pomiar na obu kończynach górnych przy użyciu standardowego sfigmomanometru według ogólnych zasad (patrz: tab. I)</p> <p>Przy różnicy BP między ramionami:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≤ 10 mm Hg (SBP) — mankiet na rękę niedominującą > 10 mm Hg — mankiet na rękę o wyższym ciśnieniu <p>Dobranie odpowiedniego mankieta i pomiar automatycznym rejestratorem</p> <p>Jeśli różnica między początkowo zmierzonymi wartościami a pomiarem BP przez rejestrator przekracza 5 mm Hg, należy ponownie dopasować mankiet urządzenia</p> <p>Wyznaczyć odstęp między pomiarami (preferowane 15–20 min w dzień i 30 min w nocy, maks. 30 min w dzień i 60 min w nocy)</p> <p>Wyłączyć wyświetlanie wyniku</p> <p>Wydać pacjentowi dzienniczek aktywności (oraz numer telefonu kontaktowego)</p> <p>Za zadowalające należy uznać badanie, w którym zarejestrowano co najmniej 70% zaplanowanych pomiarów BP w ciągu dnia i w nocy</p>

ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) — 24-godzinna rejestracja ciśnienia tętniczego; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze

wisk, takich jak reakcja białego fartucha, nadmierny poranny wzrost BP (*morning surge*), brak (*non-dipper*) lub nadmierny nocny spadek BP (*extreme dipper*). Bez wątpliwa istnieją wskazania do szerokiego stosowania ABPM w celu rozpoznania naciśnienia tętniczego, zwłaszcza u osób ze stopniem 1. naciśnienia w pomiarach gabinetowych. Szczególne wskazania do ABPM w praktyce lekarskiej wymieniono w tabeli VI.

3.5. Pomiar domowe ciśnienia tętniczego

Pomiar BP w warunkach domowych nie tylko zmniejsza ryzyko wystąpienia reakcji białego fartucha, obserwowanej często podczas pomiaru w gabinecie lekarskim, ale także wykazuje dużą zgodność z wynikami obserwowanymi w ciągu dnia w ABPM. Wartości BP rejestrowane w domu wykazują również lepszą korelację z ryzykiem sercowo-naczyniowym niż obserwowane w gabinecie lekarskim. **Za nieprawidłowe BP w pomiarach domowych przyjmuje się średnią wartość z kilku pomiarów przekraczającą lub równą 135 i/lub 85 mm Hg.**

W długotrwałej obserwacji zaleca się 1–2 pomiary tygodniowo, zapisywane w dzienniczku samokontroli. Codzienne pomiary domowe powinny być zalecane w tygodniu bezpośrednio poprzedzającym wizytę kontrolną (2 pomiary rano i 2 wieczorem przed przyjęciem leku/leków) i powinny stanowić podstawę ewentualnej modyfikacji terapii hipotensyjnej przez lekarza.

Samodzielny pomiar BP jest stosunkowo łatwy do wykonania przez pacjenta i może się przyczynić do poprawy współpracy i efektywności leczenia poprzez zaangażowanie chorego w proces terapeutyczny. Warunkiem jest dokładne nauczenie pacjenta techniki pomiaru (tab. I) oraz stosowanie atestowanego aparatu z mankietem zakładanym na ramię. Trudność może

stanowić fakt, że jedynie nieliczne aparaty dostępne na rynku w Polsce spełniają kryteria jakości.

3.6. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego

U większości pacjentów w chwili postawienia rozpoznania naciśnienia tętniczego wykrywa się inne współistniejące czynniki rzutujące na ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe. Dlatego postępowanie diagnostyczne podjęte u chorego z naciśnieniem tętniczym ma na celu oszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie: stopnia naciśnienia tętniczego, obecności innych najistotniejszych czynników ryzyka, subklinicznych uszkodzeń narządowych, współistnienia cukrzycy, powikłań sercowo-naczyniowych oraz przewlekłej choroby nerek. Pozwala to ocenić ryzyko jako niskie, umiarkowane, wysokie i bardzo wysokie. **Ocena globalnego ryzyka jest podstawą wyboru w odniesieniu do wielu aspektów postępowania i strategii leczenia pacjenta z naciśnieniem tętniczym.**

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

Interpretacja poziomu ryzyka (niskie, umiarkowane, wysokie lub bardzo wysokie), które jest większe niż w populacji osób zdrowych bez czynników ryzyka, według modelu *Framingham* oznacza, że 10-letnie, absolutne ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych wynosi odpowiednio: poniżej 15%, 15–20%, 20–30% i powyżej 30%. Natomiast według europejskiej skali *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) 10-letnie, absolutne ryzyko chorób sercowo-

Sytuacja kliniczna	Wartość BP [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe BP 130–139/85–89	Naciśnienie tętnicze 1. stopnia 140–159/90–99	Naciśnienie tętnicze 2. stopnia 160–179/100–109	Naciśnienie tętnicze 3. stopnia $\geq 180/110$
Brak czynników ryzyka	Przeciętne*	Niskie	Umiarkowane	Wysokie
1–2 czynniki ryzyka	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane	Wysokie
≥ 3 czynniki ryzyka	Umiarkowane	Umiarkowane	Wysokie	Wysokie
Powikłania narządowe, cukrzyca, PChN 3	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Bardzo wysokie
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego, PChN ≥ 4	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie

Rycina 1. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjenta z naciśnieniem tętniczym

PChN 3 — przewlekła choroba nerek w 3 stadium (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²); PChN ≥ 4 — przewlekła choroba nerek od 4 stadium (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)

*oznacza ryzyko sercowo-naczyniowe w populacji zdrowej, które w odpowiednich grupach wiekowych jest niższe niż „niskie” globalne ryzyko sercowo-naczyniowe

Tabela VII. Czynniki ryzyka, uszkodzenia narządowe i choroby metaboliczne, choroby układu sercowo-naczyniowego i nerek wykorzystywane do stratyfikacji globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz: ryc. 1)

Czynniki ryzyka
Płeć męska Wiek (mężczyźni: ≥ 55 lat, kobiety: ≥ 65 lat) Palenie tytoniu Zaburzenia lipidowe — cholesterol całkowity $> 4,9$ mmol/l (190 mg/dl) i/lub — cholesterol frakcji LDL $> 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i/lub — cholesterol frakcji HDL $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn, $< 1,2$ mmol/l (46 mg/dl) u kobiet i/lub — triglicerydy $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) Glukoza w osoczu na czczo 5,6–6,9 mmol/l (102–125 mg/dl) Nieprawidłowy wynik próby tolerancji glukozy Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m ²) Otyłość brzuszna (obwód talii: mężczyźni ≥ 102 cm, kobiety ≥ 88 cm — u osób rasy białej) Przedwczesna CVD w wywiadzie rodzinnym (u mężczyzn w wieku < 55 lat, u kobiet w wieku < 65 lat)
Subkliniczne uszkodzenia narządowe
Ciśnienie tętna (u osób w podeszłym wieku) ≥ 60 mm Hg Elektrokardiograficzne cechy LVH — wskaźnik Sokolov-Lyon $> 3,5$ mV — amplituda załamka R w aVL $> 1,1$ mV — iloczyn Cornell > 244 mV*ms lub echokardiograficzne cechy LVH — wskaźnik LVM > 115 g/m ² BSA u mężczyzn, > 95 g/m ² BSA u kobiet Pogrubienie ściany tętnicy szyjnej (IMT $> 0,9$ mm) lub obecność blaszki miażdżycowej PWV między tętnicą szyjną a tętnicą udową > 10 m/s Wskaźnik kostka–ramię $< 0,9$ Przewlekła choroba nerek z eGFR 30–60 ml/min/1,73 m ² (BSA) Albuminuria (30–300 mg/24 h) lub stosunek stężenia albumin w moczu do stężenia kreatyniny w moczu (30–300 mg/g; 3,4–34 mg/mmol) (najlepiej oceniany w porannej próbce moczu)
Cukrzyca
Glukoza w osoczu na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) w dwóch oznaczeniach Glikemia przygodna $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl), gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie Glukoza w osoczu po obciążeniu $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl)
Jawne choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek
Choroba naczyniowo-mózgowa: udar niedokrwienny, krwawienie śródmózgowe, TIA Choroba sercowo-naczyniowa: zawał serca, dławica piersiowa, rewaskularyzacja mięśnia sercowego za pomocą PCI lub CABG Niewydolność serca, w tym niewydolność serca z zachowaną EF Objawowa choroba tętnic obwodowych w obrębie kończyn dolnych Przewlekła choroba nerek z eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² (BSA), białkomocz > 300 mg/24 h Zaawansowana retinopatia: krwawienia lub ogniska wysięku, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; BSA (*body surface area*) — powierzchnia ciała; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie tętnic wieńcowych; CVD (*cardiovascular disease*) — choroba układu sercowo-naczyniowego; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowana filtracja kłębuszkowa; HbA_{1c} — hemoglobina A1c; HDL (*high-density lipoproteins*) — lipoproteiny wysokiej gęstości; IMT (*intima media thickness*) — grubość błony wewnętrznej i środkowej; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o małej gęstości; LVH (*left ventricular hypertrophy*) — przerost lewej komory; LVM (*left ventricular mass*) — masa lewej komory; PCI (*percutaneous coronary interventions*) — przeszczepna interwencja wieńcowa; PWV (*pulse wave velocity*) — prędkość fali tętna; TIA (*transient ischemic attack*) — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

-naczyniowych zakończonych zgonem (CVD, *cardiovascular death*) przy poszczególnych poziomach ryzyka w przybliżeniu wynosi odpowiednio: poniżej 4%, 4%, 5–8% i powyżej 8%. Stosowanie karty SCORE zaleca się u osób bez współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, w wieku powyżej 40 lat. Natomiast w przypadku osób młodszych dostępne są tablice oceny ryzyka względnego (patrz: Eur. Heart J. 2012; 33: 1635–1701).

U pacjentów z nieprawidłowym dobowym profilem BP (*non-dipper, extreme dipper*) ryzyko globalne jest wyższe w stosunku do stwierdzanych wartości BP.

U pacjentów z nadciśnieniem maskowanym ryzyko globalne odpowiada wartościom stwierdzanym u chorych z jawnym nadciśnieniem tętniczym. Natomiast u osób z nadciśnieniem białego fartucha jest niższe niż to wynika z pomiarów BP.

4. Postępowanie terapeutyczne

4.1. Ogólne cele i zasady leczenia

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

4.1.1. Rozpoczynanie terapii hipotensyjnej

Badanie podmiotowe i przedmiotowe, w tym zgodny z opisywanymi standardami pomiar BP, stanowią wstępny etap postępowania przed podjęciem decyzji o wdrożeniu terapii hipotensyjnej. W przypadku stwierdzenia nadciśnienia 3. (BP \geq 180 i/lub 110 mm Hg) lub 2. stopnia (BP \geq 160 i/lub 100 mm Hg) potwierdzonego co najmniej dwoma pomiarami, odpowiednio na jednej lub dwóch wizytach lekarskich, należy, obok niezbędnego postępowania niefarmakologicznego, niezwłocznie podjąć leczenie farmakologiczne, a pełną ocenę profilu ryzyka przeprowadzić w następnej kolejności.

Przy wartościach BP odpowiadających nadciśnieniu tętniczemu 1. stopnia (BP 140–159/90–99 mm Hg) należy wdrożyć postępowanie niefarmakologiczne, a decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego powinna zostać podjęta po dokonaniu pełnej stratyfikacji ryzyka pacjenta i ocenie efektów postępowania niefarmakologicznego, a w przypadku ryzyka sercowo-naczyniowego niskiego do umiarkowanego — po dodatkowej weryfikacji rozpoznania nadciśnienia tętniczego za pomocą ABPM. Oznacza to, że można nie podejmować farmakoterapii hipotensyjnej u osób z nadciśnieniem białego fartucha, a jedynie zalecić zmiany stylu życia i okresową kontrolę ABPM, ponieważ u tych osób częściej dochodzi do rozwoju rzeczywistego nadciśnienia tętniczego. Mimo niewielu dowodów na korzyści terapii hipotensyjnej u osób z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, przytoczone w wytycznych ESH/ESC 2013 argumenty (1. wstrzymanie rozpoczęcia terapii prowadzi z czasem do wzrostu globalnego

ryzyka, które jest trudne do odwrócenia; 2. indywidualnie dobrane leki hipotensyjne są długofalowo skuteczne i dobrze tolerowane; 3. dostępność tanich leków hipotensyjnych zapewnia dobry stosunek kosztów do korzyści), skłaniają do podjęcia w określonym momencie decyzji o leczeniu farmakologicznym.

W przypadku potwierdzenia nadciśnienia tętniczego 1. stopnia u osoby w podeszłym wieku decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego powinna być ostrożniejsza i nie ma ona charakteru obligatoryjnego z uwagi na fakt, że dowody na korzyści terapii hipotensyjnej w tej grupie wiekowej pochodzą z badań, do których kwalifikowano pacjentów z nadciśnieniem tętniczym co najmniej 2. stopnia. Z kolei pacjenci w podeszłym wieku stanowili znaczący odsetek chorych w wielu dużych badaniach klinicznych wykazujących korzyści terapii hipotensyjnej.

Zalecenia ESH/ESC z 2013 roku zawierają sugestię, by u osób młodych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym 1. stopnia ograniczyć leczenie nadciśnienia do zmian stylu życia, z uwagi na brak dowodów na korzyści terapii hipotensyjnej w tej grupie wiekowej oraz często prawidłowe ciśnienie centralne w aorcie u tych osób. Wydaje się, że decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego powinna być podejmowana u tych pacjentów indywidualnie na podstawie oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, ewentualnego pomiaru ciśnienia centralnego i obligatoryjnie po weryfikacji rozpoznania nadciśnienia tętniczego za pomocą ABPM.

Podtrzymano zasadę braku konieczności rutynowego wdrażania farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z wysokim prawidłowym BP (130–139/85–89 mm Hg), niezależnie od obecności zespołu metabolicznego, towarzyszącej cukrzycy i/lub chorób układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienności serca, przebyty zawał serca lub udar mózgu). W tych ostatnich przypadkach może zaistnieć konieczność zastosowania leków o działaniu hipotensyjnym z innych wskazań (prewencja wtórna zawału serca, leczenie niewydolności serca, nefroprotekcja).

Postępowanie niefarmakologiczne polegające na zmianie stylu życia stanowi nieodzowny element terapii nadciśnienia tętniczego i powinno zostać wdrożone na pierwszej wizycie lekarskiej u wszystkich chorych z podejrzeniem nadciśnienia tętniczego, w tym również u osób z wysokim prawidłowym BP. Dołączenie leczenia farmakologicznego nie zwalnia pacjenta od dalszego przestrzegania zasad zmian stylu życia. Jednocześnie z uwagi na niski stopień współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania zmian stylu życia, wdrożenie postępowania niefarmakologicznego nie powinno opóźniać ponad wyznaczony

Sytuacja kliniczna	Wartość BP [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe BP 130–139/85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia 140–159/90–99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia 160–179/100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia ≥ 180/110
Postępowanie nefarmakologiczne i farmakoterapia hipotensyjna				
Brak czynników ryzyka	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia • po 3 miesiącach, gdy BP ≥ 140/90 weryfikacja ABPM • następnie farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 2. wizyty	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty
1–2 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia			
≥ 3 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia	Modyfikacja stylu życia • po 3 miesiącach, gdy BP ≥ 140/90 weryfikacja ABPM • następnie farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 2. wizyty	
Powikłania narządowe, cukrzyca, PChN 3	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty	
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego/ PChN ≥ 4	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty	

Rycina 2. Zasady wdrażania leczenia hipotensyjnego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego

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

PChN 3 — przewlekła choroba nerek w 3 stadium (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²); PChN ≥ 4 — przewlekła choroba nerek od 4 stadium (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)

czas decyzji o wdrożeniu terapii farmakologicznej, szczególnie u pacjentów z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Zasady rozpoczynania terapii przedstawiono na rycinie 2.

4.1.2. Docelowe ciśnienie tętnicze

Docelowe BP to wartość graniczna, poniżej której staramy się utrzymywać BP pacjenta w trakcie optymalnej terapii hipotensyjnej. Dopiero osiągnięcie takich wartości BP zwalnia z konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego. Zalecenia dotyczące docelowego BP podlegały częstym zmianom w miarę ukazywania się wyników dużych badań klinicznych porównujących korzyści wynikające z dążenia do różnych wartości docelowych BP w terapii hipotensyjnej. Aktualne analizy wskazują, że **optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez obniżenie BP do wartości poniżej 140/90 mm Hg u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, przebyłym zawałem serca lub udarem mózgu.** Ta istotna zmiana w podejściu do docelowego BP u pacjentów z wysokim wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym, która nastąpiła w 2009 roku i została utrzymana również w tych zaleceniach, jest związana między innymi z zaobserwowaniem w wielu dużych bada-

niach klinicznych zjawiska krzywej *J*, czyli relatywnie wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego przy osiągnięciu zbyt niskich wartości BP podczas terapii hipotensyjnej. Natomiast u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym docelowe wartości BP powinny być osiągnięte szybciej.

Od ustalonej wartości docelowego BP istnieją dwa wyjątki. **U pacjentów z cukrzycą zalecane docelowe BP to wartości poniżej 140/85 mm Hg.** Wynika to ze szczególnego nagromadzenia analiz dotyczących wartości BP, które zapewniają najmniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe (tzw. punkt przegięcia — *nadir*) w tej grupie pacjentów (badania ACCORD, HOT i INVEST). **U pacjentów po 80. roku życia zaleca się ostrożniejsze obniżanie SBP do wartości poniżej 150 mm Hg,** co wynika bezpośrednio z ustalonego docelowego SBP w protokole badania HYVET, jedyne udane badanie kliniczne w tej grupie wiekowej.

U pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym zaleca się obniżenie SBP poniżej 140 mm Hg, jednak z uwagi na niskie wartości DBP, podeszły wiek większości pacjentów z tym typem nadciśnienia i mniej radykalne podejście do terapii hipotensyjnej **u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia w podeszłym wieku, dążenie do osiągnięcia docelowego SBP nie powinno wiązać się z obniżeniem DBP do wartości bardzo niskich (< 65 mm Hg).**

4.1.3. Wizyty kontrolne

Praktyka wskazuje, że w pierwszym okresie, do potwierdzenia rozpoznania nadciśnienia tętniczego, a następnie wdrażania i intensyfikacji terapii hipotensyjnej, wizyty kontrolne powinny odbywać się raz na miesiąc, a po osiągnięciu dobrej kontroli BP lub wartości zbliżonych do docelowych — raz na 3 miesiące. Częstość wizyt kontrolnych zależy także od jakości współpracy z chorym, występowania uszkodzeń narządowych i chorób współistniejących oraz innych czynników ryzyka. Istotne jest dostosowanie schematu leczenia do stylu życia i potrzeb pacjenta, jego uproszczenie, zmniejszenie liczby przyjmowanych codziennie tabletek, włączenie członków rodziny pacjenta w proces terapii oraz prowadzenie leczenia nieprzekraczającego możliwości finansowych pacjenta.

4.1.4. Konsultacja specjalistyczna

Konsultację specjalistyczną należy rozważyć, jeśli:

- w ciągu 6 miesięcy terapii nie uzyskano docelowych wartości BP, mimo stosowania 3 leków w pełnych dawkach (w tym diuretyku);
- uprzednio uzyskana dobra kontrola BP uległa pogorszeniu, mimo zażywania leków, bez przyczyny stwierdzonej w wywiadach;
- wystąpiły objawy wskazujące na nadciśnienie wtórne.

4.1.5. Zaprzestanie leczenia nadciśnienia tętniczego

Zaprzestanie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego można rozważyć w następujących sytuacjach:

- u chorych z niskim ryzykiem i ściśle przestrzegających zaleceń nefarmakologicznych;
- u osób młodych, gdy podwyższenie BP miało ewidentny związek z sytuacją stresową, po ustaniu tej sytuacji;
- po długim okresie dobrej kontroli (≥ 12 mies.), zarówno w pomiarach gabinetowych, jak i domowych lub ABPM w nadciśnieniu tętniczym 1. stopnia.

W takich sytuacjach należy stopniowo i ostrożnie zmniejszać dawkę lub liczbę stosowanych leków, nie należy odstawiać wszystkich leków jednocześnie, a pacjent wymaga częstych kontroli BP.

4.2. Leczenie nefarmakologiczne

Leczenie nefarmakologiczne nadciśnienia tętniczego polega na wdrożeniu zmian stylu życia, które istotnie obniżają wartości BP u osób z podwyższonym BP, zwiększając skuteczność leczenia farmakologicznego oraz, prawdopodobnie, mogą redukować ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zapobiegać rozwojowi nadciśnienia tętniczego u osób obciążonych rodzinnie. Jednak, z uwagi na słabe stosowanie się do zaleceń zmian stylu życia

przez pacjentów, ich formalne zalecenie nigdy nie powinny opóźniać rozpoczynania farmakoterapii u pacjentów z grupy dużego ryzyka.

Na leczenie nefarmakologiczne składają się: normalizacja masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety ze zmniejszeniem spożycia tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, ograniczenie spożycia alkoholu i soli, a ponadto zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej.

4.2.1. Normalizacja masy ciała i zalecenia dietetyczne

Redukcja nadmiernej masy ciała powinna być osiągnięta poprzez zmniejszenie kaloryczności i składu diety (tab. VIII). Pacjentom zaleca się spożywanie warzyw, ubogotłuszczowych produktów mlecznych, błonnika, produktów pełnoziarnistych i białka ze źródeł roślinnych, ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych i cholesterolu. Ponadto zaleca się spożywanie świeżych owoców, chociaż należy pamiętać o zachowaniu ostrożności u pacjentów z nadwagą i cukrzycą, ze względu na dużą zawartość węglowodanów. Zaleca się dietę typu śródziemnomorskiego, spożywanie ryb co najmniej dwa razy w tygodniu, a spożycie owoców i warzyw powinno wynosić 300–400 g dziennie. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym połączenie wysiłku fizycznego z dietą DASH (dieta z badania *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) oraz redukcją masy ciała zaowocowało większą redukcją BP i masy lewej komory w porównaniu z samą dietą DASH.

Dostępne dowody z badań, głównie o charakterze obserwacyjnym, nie wskazują na wyższe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego lub wyższe wartości BP u osób regularnie pijących kawę. Należy natomiast unikać spożywania tak zwanych napojów energetyzujących oraz produktów spożywczych zawierających duże ilości fruktozy.

Zmniejszenie masy ciała, a zwłaszcza otyłości typu brzuszego, powoduje nie tylko obniżenie BP, lecz również redukcję dyslipidemii i insulinooporności.

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

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

* rekomendacja nie dotyczy chorych z niewydolnością nerek lub zwiększonym ryzykiem hiperkalemii

Szacuje się, że redukcja masy ciała o 10 kg przyczynia się do obniżenia SBP o około 5–20 mm Hg, a efekt hipotensyjny redukcji masy ciała jest większy u chorych z otyłością niż u osób z masą zbliżoną do prawidłowej.

Redukcja masy ciała może korzystnie wpłynąć na skuteczność terapii hipotensyjnej. Podejście terapeutyczne do redukcji masy ciała powinno być wielodyscyplinarne i obejmować poradnictwo żywieniowe i systematyczny wysiłek fizyczny.

4.2.2. Spożycie soli kuchennej

Udowodniono związek przyczynowo-skutkowy między spożyciem soli a wartościami BP. Nadmierne spożycie soli może przyczynić się do oporności w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Ograniczenie spożycia sodu do 75–100 mmol/dobę (4,35–5,8 g NaCl) powoduje przeciętny spadek BP o 2–8 mm Hg. **Dieta chorych na nadciśnienie tętnicze nie powinna zawierać więcej niż 5 g soli kuchennej/dobę** (≤ 85 mmol sodu) (tab. IX). Efekt hipotensyjny ograniczenia spożycia sodu dotyczy osób tak zwanych sodowrażliwych i jest większy u osób rasy czarnej, osób starszych, pacjentów z cukrzycą, zespołem metabolicznym i przewlekłą chorobą nerek. Ograniczenie soli umożliwia redukcję liczby i dawek leków hipotensyjnych. Ocena dziennego spożycia sodu powinna się opierać na jego wydalaniu w dobowej zbiorce moczu, choć badanie to może być obciążone dużym błędem. Mimo stwierdzenia w populacji ogólnej odwrotnej zależności między wielkością wydalania sodu a śmiertelnością ogólną, brakuje danych, które wskazywałyby, że zmniejszenie dużego lub umiarkowanego spożycia soli u osób z nadciśnieniem tętniczym może przynosić szkody. Co więcej, w badaniu TOHP obniżenie spożycia soli wiązało się z mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych.

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

Należy ograniczyć spożycie soli kuchennej ze zwyczajowych 9–12 g NaCl do około 5 g NaCl (85 mmol Na)/dobę

W tym celu zaleca się:

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

4.2.3. Spożycie alkoholu

Zależność między spożywaniem alkoholu a wartością BP ma charakter liniowy. Zwiększone spożycie

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

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

Łączne tygodniowe spożycie alkoholu nie powinno przekraczać 140 g u mężczyzn i 80 g u kobiet. W 250 ml piwa, 100 ml wina i 25 g wódki zawarte jest 10 g czystego alkoholu (tab. X).

Tabela X. Zalecenia dotyczące alkoholu u chorych na nadciśnienie tętnicze

Zwiększone spożycie alkoholu sprzyja częstszemu występowaniu udaru mózgu i osłabia działanie leków hipotensyjnych

Należy ograniczyć spożycie alkoholu

- u mężczyzn do 20–30 g dziennie w przeliczeniu na czysty etanol
- u kobiet do 10–20 g dziennie w przeliczeniu na czysty etanol

Uwaga: 250 ml piwa, 100 ml wina i 25 g wódki zawiera 10 g czystego alkoholu

4.2.4. Palenie papierosów

Wypalenie każdego papierosa wywołuje istotny wzrost BP i częstości rytmu serca, który utrzymuje się ponad 15 minut. Uzyskano również dowody na szkodliwy wpływ palenia biernego. Ponadto palenie znacznie zwiększa globalne ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, choroby tętnic obwodowych, a szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Zwalczenie nałogu palenia stanowi istotny element obniżania ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na nadciśnienie tętnicze (tab. XI). Podczas każdej wizyty należy

Tabela XI. Zalecenia dotyczące nałogu palenia tytoniu u chorych na nadciśnienie tętnicze

Każdego chorego podczas wizyty trzeba zapytać, czy pali tytoń

Prowadzenie aktywnego poradnictwa dotyczącego zaprzestania palenia tytoniu

Co najmniej raz w roku przeprowadzenie minimalnej interwencji antynikotynowej

W razie konieczności zalecanie

- substytucji nikotyną
- leczenia bupropionem
- leczenia cytyzyną
- leczenia warenikliną

W razie niepowodzeń kierowanie do poradni leczenia uzależnień

Zapobieganie zwiększeniu masy ciała

ustalać, czy pacjent pali tytoń. Osobom palącym należy udzielić porady dotyczącej zaprzestania palenia tytoniu. Należy rozważyć stosowanie środków farmakologicznych wspomagających rzucenie nałogu, takich jak: nikotynowa terapia zastępcza, bupropion, wareniklina lub cytyzyna.

4.2.5. Aktywność fizyczna

Odpowiednia aktywność fizyczna jest ważną składową leczenia niefarmakologicznego. Wykazano bowiem, że tą drogą można uzyskać obniżenie BP o 4–9 mm Hg. Wzrost aktywności fizycznej pomaga również zredukować nadwagę, poprawić ogólną wydolność ustroju i zmniejszyć umieralność. Pacjentom z nadciśnieniem tętniczym należy zalecać co najmniej 30 minut umiarkowanie intensywne dynamiczne wysiłku aerobowego, na przykład bieganie, szybkie marsze, jazda na rowerze, pływanie przez 5–7 dni w tygodniu. Nie są zalecane ćwiczenia izometryczne (rozwój siły mięśniowej bez komponentu ruchowego). Podstawowe zalecenia odnośnie zwiększania aktywności fizycznej zestawiono w tabeli XII.

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

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

4.3. Leki hipotensyjne

Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien uwzględniać: wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań sercowo-naczyniowych, a także innych chorób towarzyszących, wiek i płeć chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta, a także wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii. Choć korzyści terapii hipotensyjnej w zakresie redukcji śmiertelności i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w znaczącym stopniu zależą od obniżenia BP *per se*, to grupy leków hipotensyjnych dzieli się na podstawowe i inne, które nie posiadają tego statusu. Kryterium podziału stanowi istnienie lub brak dużych badań klinicznych wyka-

zujących istotne korzyści w zakresie redukcji śmiertelności i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych leków z danej grupy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ponadto utrzymane zostało stanowisko przyjęte w poprzednich wytycznych PTNT, że opublikowane w ostatnich latach, w tym także po 2011 roku, wyniki dużych badań klinicznych i metaanaliz w nadciśnieniu tętniczym, a także przesłanki patofizjologiczne i różnice farmakologiczne sugerują możliwość braku efektu klasy i/lub większą przydatność kliniczną określonych preparatów w grupach leków hipotensyjnych, zarówno podstawowych, jak i pozostałych, w określonych sytuacjach klinicznych, co zasygnalizowano w omówieniu poszczególnych grup leków, sytuacji szczególnych w nadciśnieniu tętniczym oraz tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej.

4.3.1. Podstawowe grupy leków

W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, a także w większości przypadków nadciśnienia tętniczego powikłanego lub z chorobami towarzyszącymi, za wyjątkiem nadciśnienia w ciąży, **terapię hipotensyjną należy rozpocząć od preparatów z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych**, tak zwanych leków I rzutu, w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. **Są to: diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, β -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) oraz leki blokujące receptor AT₁ dla angiotensyny II, zwane potocznie sartanami (ARB, *angiotensin receptor blockers*)**. Zgodnie z przedstawionym wyżej stanowiskiem na temat różnic między lekami w obrębie grup utrzymano wskazanie preferowanych podgrup w obrębie niektórych podstawowych klas leków w terapii hipotensyjnej (tab. XIII).

Tabela XIII. Podstawowe grupy leków w terapii nadciśnienia tętniczego

5 głównych grup leków hipotensyjnych
<ul style="list-style-type: none"> o udowodnionym wpływie na rokowanie stosowane w monoterapii zalecane w leczeniu skojarzonym
diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne)
β-adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne)
antagoniści wapnia (preferowani dihydropirydynowi)
inhibitory konwertazy angiotensyny
leki blokujące receptor AT₁ (sartany)

4.3.1.1. Leki moczopędne tiazydowe/tiazydopodobne

Leki moczopędne tiazydowe/tiazydopodobne należą do podstawowych leków w monoterapii, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, po 80. roku życia (indapamid) i po przebyłym udarze mózgu. Często stosowane w terapii złożonej dwulekowej nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza przy towarzyszącej cukrzycy, u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek lub ze współistniejącą objawową niewydolnością serca oraz stanowią niezbędny składnik terapii trójlekowej nadciśnienia tętniczego wyższych stopni. Należy podkreślić, że pełny efekt hipotensyjny diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych występuje dopiero po kilkunastu dniach leczenia. W ostatnich latach pojawiły się przesłanki, że preferowanymi lekami wśród diuretyków powinny być preparaty tiazydopodobne (chlortalidon, indapamid) ze względu na więcej dowodów na korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego w dużych badaniach klinicznych (ALLHAT, ADVANCE, HYVET, PATS), małą przydatność hydrochlorotiazydu w monoterapii w stosowanych obecnie mniejszych dawkach 12,5–25 mg (słabszy i krótkotrwały efekt hipotensyjny) i korzystniejszy profil metaboliczny, chociaż najnowsza metaanaliza nie potwierdziła tej ostatniej różnicy. Wymienione dwa preparaty z podgrupy diuretyków tiazydopodobnych zapewniają możliwość wyboru w zależności od oczekiwanego efektu diuretycznego, od umiarkowanego (indapamid) do silnego (chlortalidon). Należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia zaburzeń metabolicznych (dyslipidemia i ryzyko rozwoju cukrzycy), elektrolitowych (hipokaliemia i hiperurykemia, a także hiponatremia) oraz konieczność monitorowania odpowiadających im parametrów laboratoryjnych w trakcie długotrwałej terapii klasycznymi diuretykami tiazydowymi/tiazydopodobnymi, ze względu na zależność między odległymi korzyściami stosowania tych leków a występowaniem wymienionych zaburzeń.

Często niezbędnym elementem uzupełniającym terapię diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym jest suplementacja potasu.

4.3.1.2. Leki blokujące receptory β -adrenergiczne

Stosowanie β -adrenolityków jest zalecane w nadciśnieniu tętniczym u chorych z tachykardią i/lub zaburzeniami rytmu serca, objawami krążenia hiperkinetycznego, szczególnie u młodszych pacjentów oraz w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebyłym zawale serca. Ich działanie hipotensyjne po podaniu doustnym występuje w ciągu kilku godzin, ale pełny efekt leczenia ujawnia się dopiero

po paru tygodniach. W ostatnich latach pojawiło się wiele kontrowersji co do stosowania β -adrenolityków, zwłaszcza starszych generacji, w monoterapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zaliczania tej klasy leków do leków pierwszego wyboru w nadciśnieniu tętniczym. W kilku dużych próbach klinicznych w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze, klasyczne β -adrenolityki kardioselektywne (atenolol) okazały się mniej skuteczne w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z lekami blokującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i antagonistami wapnia. Metaanalizy wykazują ich mniejszą efektywność w regresji przerostu lewej komory serca oraz w prewencji udaru mózgu, za co może być odpowiedzialny słabszy efekt hipotensyjny tych leków w odniesieniu do ciśnienia centralnego w aorcie. Z kolei inne metaanalizy wskazują na korzyści stosowania klasycznych β -adrenolityków kardioselektywnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przebyłym ostrym zespołem wieńcowym, a także redukują śmiertelność u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i powikłaniami sercowymi nadciśnienia tętniczego.

Utrzymano stanowisko z poprzednich zaleceń PTNT, że preferowanymi lekami spośród β -adrenolityków u chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym powinny być preparaty wazodylatacyjne (karwedilol, nebiwolol). Znajduje to odzwierciedlenie w tekście wytycznych europejskich ESH/ESC z 2013 roku, które wskazują na korzystne elementy działania β -adrenolityków wazodylatacyjnych. Odmiennie właściwości hemodynamiczne β -adrenolityków wazodylatacyjnych (mniejsze działanie chrotonotropowo ujemne i redukcja całkowitego oporu obwodowego) i w konsekwencji korzystniejszy wpływ na ciśnienie centralne sprawiają, że powinny być one preferowane w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym w razie wskazań do zastosowania β -adrenolityków. Udokumentowanie skuteczności β -adrenolityków wazodylatacyjnych w prewencji powikłań u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga jednak przeprowadzenia odpowiednich badań klinicznych. Natomiast dodatkowe właściwości receptorowe (karwedilol — blokada receptorów α_1 , nebiwolol — aktywacja receptorów β_3), korzystny wpływ na parametry metaboliczne i funkcję śródbłonna, a także wyniki dużych prób klinicznych (GEMINI, COMET, SENIORS) stanowią przesłanki do preferowania β -adrenolityków wazodylatacyjnych w przypadku wskazań w nadciśnieniu tętniczym z towarzyszącą cukrzycą, zespołem metabolicznym, a także w przypadku przebytych powikłań sercowo-naczyniowych i współistniejących chorób układu krążenia. W przypadku konieczności osiągnięcia pożądanego

redukcji częstości akcji serca (współistniejąca niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, tętniak rozwarstwiający aorty) klasyczne β -adrenolityki o wysokiej kardioselektywności (bisoprolol, betaksolol, bursztynian metoprololu) mogą wykazywać większą przydatność.

4.3.1.3. Antagoniści wapnia

Ważną zaletą antagonistów wapnia jest neutralność metaboliczna, w związku z tym są one przydatne w leczeniu skojarzonym z lekami blokującymi układ RAA u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej. W monoterapii należy preferować pochodne dihydropirydynowe, w przypadku których istnieje znacznie więcej dowodów klinicznych pochodzących z dużych badań klinicznych (ALLHAT, ASCOT, VALUE, ACCOMPLISH). W szczególności należy podkreślić skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny u osób w podeszłym wieku, w tym także pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym (Syst-Eur), u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych, a także u pacjentów z towarzyszącą przewłokłą obturacyjną chorobą płuc lub astmą oskrzelową. Niektóre metaanalizy sugerują wysoką skuteczność antagonistów wapnia w prewencji miażdżycy tętnic, a klinicznie w prewencji udarów mózgu, natomiast nie potwierdzają tego badania dotyczące prewencji wtórnej udaru. Z kolei leki z tej grupy są według metaanaliz mniej skuteczne w prewencji niewydolności serca i redukcji białkomoczu. Choć większość dowodów klinicznych z dużych badań klinicznych dotyczących redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego opiera się na amlodipinie, ze względu na stosunkowo częste występowanie obrzęków kończyn dolnych po tym leku, preparatami alternatywnymi są, także długodziałające, a lepiej tolerowane, lerkanidipina i lacidipina.

4.3.1.4. Inhibitory konwertazy angiotensyny i leki blokujące receptor AT_1

Obie grupy leków blokujących układ RAA należą do najczęściej stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i posiadają najwięcej wskazań w sytuacjach szczególnych nadciśnienia tętniczego.

Inhibitory ACE są lekami preferowanymi w nadciśnieniu tętniczym z uszkodzeniami narządowymi, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, chorobą nerek i w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z zespołem metabo-

licznym i/lub cukrzycą oraz w skojarzeniu z diuretykiem tiazydopodobnym u pacjentów po przebytych udarach mózgu. Metaanalizy sugerują dodatkowe pozahipotensyjne działanie ACE-I w prewencji powikłań sercowych, które może być związane z efektem bradykininowym leków tej grupy, szczególnie tych o wysokim powinowactwie tkankowym, takich jak perindopril (EUROPA). Z kolei w badaniu SMILE-4 zofenopril, posiadający grupę sulfhydrylową (-SH), okazał się skuteczniejszy od ramiprilu u pacjentów z dysfunkcją pozawałową lewej komory serca, szczególnie tych z nadciśnieniem tętniczym.

Leki blokujące receptor AT_1 (sartany) są preferowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, ze współistniejącą chorobą nerek (również na podłożu cukrzycy) i po przebytych udarach mózgu. Natomiast u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną lub niewydolnością serca zalecane są jako alternatywa w przypadku nietolerancji ACE-I. Niektóre metaanalizy sugerują, że leki blokujące receptor AT_1 skuteczniej zapobiegają udarowi mózgu niż zawałowi serca.

Wytyczne ESH/ESC 2013 kwestionują znaczenie kliniczne wcześniejszych sugestii dotyczących różnic między ACE-I a sartanami w zakresie prewencji powikłań sercowo-naczyniowych, opierając się na dużej metaanalizie z 2009 roku i uznając za istotniejsze wyniki badania ONTARGET, w którym porównano bezpośrednio między sobą wpływ ramiprilu i telmisartanu na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, nie wykazując różnic między tymi lekami. Jednak w latach 2012–2014 ukazały się trzy ważne metaanalizy dotyczące odmiennych populacji: pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub chorobą niedokrwienną serca i pacjentów z cukrzycą, zgodnie wskazujące na przewagę ACE-I nad sartanami. Pierwsza z nich sugeruje szczególną pozycję perindoprilu wśród ACE-I, zwłaszcza przy terapii skojarzonej. Biorąc pod uwagę spójne wyniki tych metaanaliz, wydaje się uprawnione przyjęcie zasady, że ACE-I powinny być preferowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (tzn. współistniejącymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi) w stosunku do sartanów (przy zachowaniu wskazań dla telmisartanu), co ujęto w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej. Natomiast w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym z niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym pozycja ACE-I i sartanów jest równoważna.

4.3.2. Inne leki hipotensyjne

Ze względu na brak badań prospektywnych oceniających wpływ na śmiertelność i ryzyko sercowo-naczyniowe w terapii hipotensyjnej, aktualnie nie zaleca się stosowania w I i II rzucie leków z innych grup farmakologicznych, na przykład α -adrenolityków, antagonistów aldosteronu, diuretyków pętlowych, agonistów receptorów imidazolowych czy leków sympatykolytycznych o działaniu obwodowym lub ośrodkowym. Nie wyklucza to jednak ich stosowania w terapii skojarzonej w przypadku istnienia indywidualnych wskazań oraz w nadciśnieniu tętniczym opornym, na ogół jako leków IV i V rzutu.

Podobnie jak w przypadku podstawowych grup leków, przesłanki patofizjologiczne, różnice farmakokinetyczne i różnice w nasileniu występowania działań niepożądanych sugerują większą przydatność kliniczną określonych preparatów w obrębie innych grupach leków hipotensyjnych (tab. XIV). Szczególnie dotyczy to preferencji dla

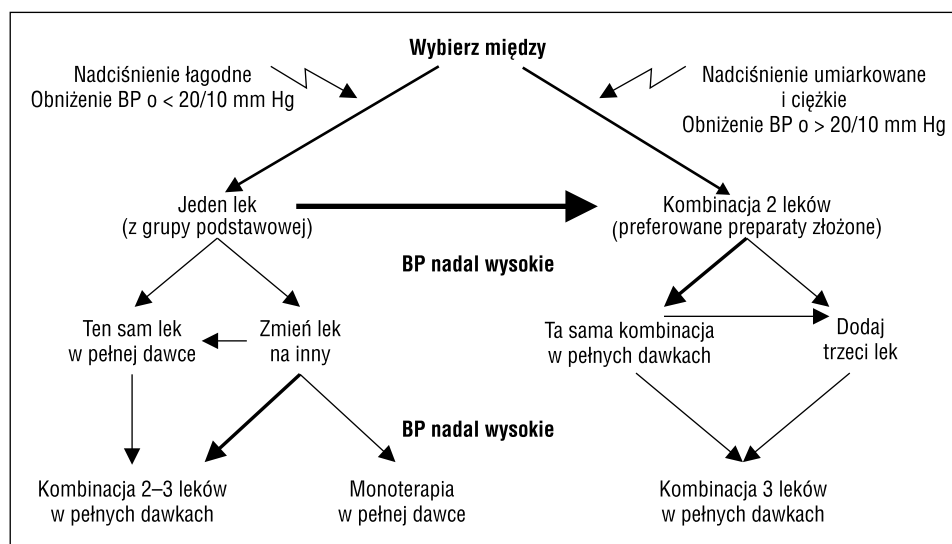
Tabela XIV. Inne grupy leków pomocne w terapii nadciśnienia tętniczego

Diuretyki pętlowe (torasemid)
α -adrenolityki (doksazosyna)
Antagoniści aldosteronu (eplerenon)
Centralne sympatykolytyki (klonidyna)
Agoniści receptorów imidazolowych (rilmenidyna)
Obwodowe sympatykolytyki (metyldopa)

torasemidu nad furosemidem wśród diuretyków pętlowych (korzystniejsza farmakokinetyka) i eplerenonu na spironolaktonem (mniejsze działania niepożądane) wśród antagonistów aldosteronu, mimo że eplerenon w „Charakterystyce Produktu Leczniczego w Polsce” nie posiada wskazania do leczenia niepowikłanego nadciśnienia tętniczego. U pacjentów z towarzyszącym łagodnym przerostem gruczołu krokowego nadciśnienie tętnicze wymagające terapii jedno- lub dwulekowej skłania do zastosowania uroselektywnej tamsulozyny, a nadciśnienie tętnicze oporne wymaga zastosowania działającej hipotensyjnie doksazosyny wśród α -adrenolityków.

4.4. Algorytm leczenia farmakologicznego

Leczenie hipotensyjne rozpoczyna się od zastosowania jednego (monoterapia) lub dwóch leków hipotensyjnych (terapia skojarzona dwulekowa) z grup podstawowych. Na rycinie 3 przedstawiono algorytm postępowania w terapii nadciśnienia tętniczego, w szczególności decyzji o rozpoczęciu leczenia od monoterapii lub terapii skojarzonej w zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego oraz zakładanego spadku BP koniecznego do osiągnięcia docelowego BP. Podtrzymano zasadę, według której, wobec ujednoczonego docelowego BP algorytm nie uwzględnia ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi lub obecnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi, jako kryterium wyboru między monoterapią a terapią skojarzoną.



Rycina 3. Algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej

4.4.1. Monoterapia naciśnienia tętniczego

Większość współczesnych leków hipotensyjnych stosowanych pojedynczo wykazuje efekt hipotensyjny mniejszy niż 20/10 mm Hg i to jedynie u około 50–60% chorych. Dlatego **terapię rozpoczyna się od jednego leku tylko w przypadku naciśnienia tętniczego 1. stopnia**. Należy pamiętać, że korzyści z leczenia wynikają w głównej mierze z faktu obniżenia BP, dlatego szczególnie w monoterapii preferowane są leki o wysokim wskaźniku T/P (*trough/peak*), które zapewniają lepszą kontrolę BP przez całą dobę i pozwalają na dawkowanie raz na dobę w jednej tabletkie, co poprawia współpracę z chorym.

Przesłanką patofizjologiczną do wyboru leku, od którego należy rozpocząć terapię w niepowikłanym naciśnieniu tętniczym może być wiek chorego. Leki blokujące układ RAA oraz β -adrenolityki mogą być skuteczniejsze w pacjentów młodszych, często z tak zwanym naciśnieniem oporowym, wysokoreninowym, a diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i antagoniści wapnia u pacjentów starszych z częstszym naciśnieniem hiperwolemicznym, niskoreninowym. Kolejną przesłanką może być płeć, ponieważ leków blokujących układ RAA należy unikać u kobiet w wieku rozrodczym, preferując β -adrenolityki lub antagonistów wapnia.

Zwiększanie dawki leku do maksymalnej w niewielkim stopniu poprawia efekt obniżenia BP, natomiast znacznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Dlatego z możliwych dalszych kroków, w razie niedostatecznej skuteczności monoterapii w dawce podstawowej, za optymalne uznano dodanie drugiego leku.

4.4.2. Leczenie skojarzone naciśnienia tętniczego

Większość pacjentów z naciśnieniem tętniczym do osiągnięcia dobrej kontroli BP wymaga dwóch leków hipotensyjnych. Dotyczy to połowy pacjentów z naciśnieniem tętniczym 1. stopnia oraz większości pacjentów z wyższymi wyjściowymi wartościami BP. Dlatego **w naciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych** z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków do dawki maksymalnej.

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

- ACE-I + antagonistą wapnia,
- ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,
- ARB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,
- ARB + antagonistą wapnia,
- ACE-I + β -adrenolityk,
- antagonistą wapnia + β -adrenolityk,
- antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny.

Wprowadzenie w aktualnych zaleceniach do preferowanych połączeń dwulekowych dwóch ostatnich połączeń związane jest z ich praktycznym wykorzystywaniem w dwóch ważnych grupach: **pacjentów w podeszłym wieku (antagonista wapnia + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny)**, co uwzględniono w zaleceniach ESH/ESC 2013 oraz **kobiet w młodym/srednim wieku (β -adrenolityk + dihydropirydynowy antagonistą wapnia)**, u których należy unikać leków blokujących układ RAA.

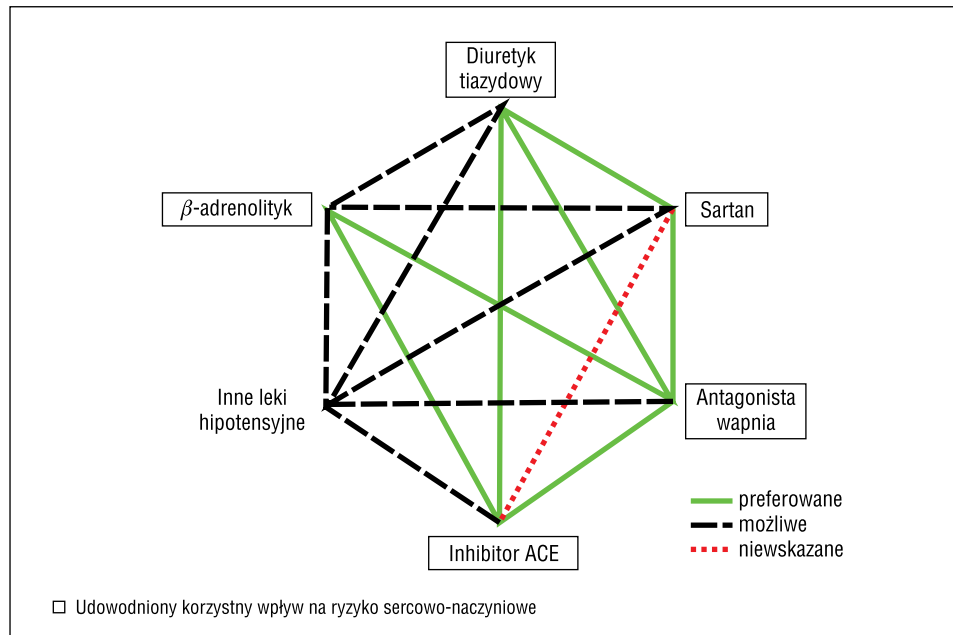
W terapii pacjentów z **naciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi** (choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca) powszechnie stosowane jest preferowane połączenie **ACE-I i β -adrenolityku**. Jest to jedyne preferowane połączenie dwulekowe, które nie posiada preparatu złożonego.

Połączenie dwulekowe **β -adrenolityk + diuretyk tiazydowy** uznane zostało w aktualnych wytycznych za **możliwe** ze względu na istnienie wielu badań klinicznych dokumentujących jego korzyści *versus* placebo, pochodzących z wczesnego okresu badań EBM, co uwzględniały zalecenia ESH/ESC 2013. Co do zasady należy jednak pamiętać o mniej efektywnej prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego (badania ASCOT i LIFE) przy takim połączeniu i możliwości zwiększonego ryzyka zaburzeń metabolicznych oraz rozwoju cukrzycy, choć w mniejszym stopniu w przypadku połączenia z udziałem diuretyku tiazydopodobnego i/lub β -adrenolityku wazodylatoryjnego.

Uwaga: Bardzo ostrożnie należy kojarzyć leki blokujące RAA z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, ponieważ może to powodować hiperkaliemię. **Niewskazane jest** połączenie dwulekowe połączenia **ACE-I + sartan** ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek, przy braku dodatkowych korzyści, co potwierdzają aktualne metaanalizy. Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia (werapamil i diltiazem) w połączeniu z β -adrenolitykami sprzyjają bradykardii i niewydolności serca, a diuretyki z α -adrenolitykami — hipotonii ortostatycznej. Preferencje łączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej podsumowano na rycinie 4.

Około 30% pacjentów do osiągnięcia dobrej kontroli BP wymaga co najmniej trzech preparatów. **W niepowikłanym naciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego.**

Podstawowym kryterium doboru leków w terapii skojarzonej powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego oraz poprawa tolerancji leczenia.



Rycina 4. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej

4.4.3. Stałe kombinacje leków hipotensyjnych

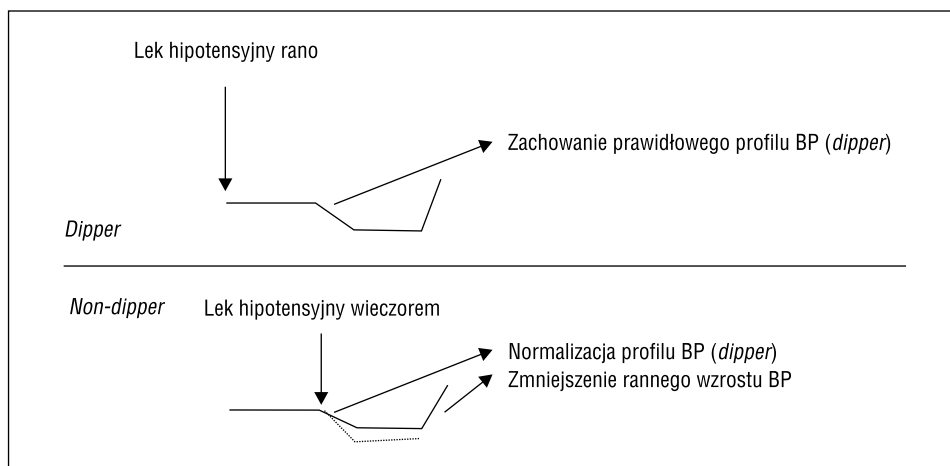
W leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia (badania STITCH i ACCOMPLISH), uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (metaanalizy). Stosowanie preparatów złożonych dodatkowo zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego w stosunku do algorytmu monoterapii – terapia skojarzona, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków. Preparaty złożone są polecane do rozpoczynania terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia, co uwzględnia algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej. Spośród siedmiu wymienionych preferowanych skojarzeń leków hipotensyjnych sześć jest dostępnych w Polsce w postaci preparatów złożonych. Dodanie do podstawowych skojarzeń leków blokujących układ RAA z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobny, dwóch kolejnych (diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny + antagonistą wapnia i β -adrenolityk + dihydropirydynowy antagonistą wapnia), związane było między innymi z pojawieniem się do dyspozycji lekarzy w Polsce leków złożonych zawierających takie skojarzenia (indapamid + amlodipina i bisoprolol + amlodipina).

Ciekawym uzupełnieniem armamentarium stałych kombinacji leków hipotensyjnych jest pojawienie się w Polsce połączeń trójlekowych, co stwarza możliwość terapii jedną tabletką również pacjentów z wyższymi wyjściowymi wartościami BP w tym nadciśnieniu tętniczym 3. stopnia. Oba dostępne skojarzenia (ACE-I + dihydropirydynowy antagonistą wapnia + diuretyk tiazydopodobny i sartan + dihydropirydynowy antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy) spełniają kryterium optymalnej kombinacji w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym. Należy zaznaczyć, że analizy badań randomizowanych wskazują na potencjalne korzyści w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku dostępnego preparatu trójlekowego perindopril + indapamid + amlodipina.

W przyszłości leczenie skojarzone lekami w dawkach mniejszych niż standardowe dostępnych w leku złożonym dwu- i trójskładnikowym może okazać się alternatywą w rozpoczęciu terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym odpowiednio 1. i 2./3. stopnia.

4.4.4. Chronoterapia nadciśnienia tętniczego

Wyniki badań opartych na ABPM wskazują, że dodatkowe ryzyko sercowo-naczyniowe u wielu pacjentów jest związane z maskowanym nocnym nadciśnieniem tętniczym, brakiem nocnego spadku BP (*non-dipping*) lub nadmiernym porannym wzrostem



Rycina 5. Sugerowana pora podawania leków hipotensyjnych w zależności od dobowego profilu ciśnienia tętniczego

BP (*morning surge*). Typowe poranne dawkowanie długodziałających leków hipotensyjnych może nie korygować wymienionych zaburzeń dobowego profilu BP. W takich sytuacjach, szczególnie w przypadku braku nocnego spadku BP i w maskowanym nocnym nadciśnieniu tętniczym należy rozważyć modyfikację pory podawania leków hipotensyjnych polegającą na wieczornym podaniu leku (ryc. 5). W związku z rozpowszechnieniem się w Polsce tej zasady chronoterapii nadciśnienia tętniczego, po raz pierwszy zasugerowanej w zaleceniach PTNT 2011, warto podkreślić, że wieczorne dawkowanie musi być oparte na analizie ABPM (*non-dipping*) i powinno dotyczyć raczej leków blokujących układ RAA. Wieczorne dawkowanie sartanów lub ACE-I (preferowane raczej preparaty krócej działające i przebadane chronoterapeutycznie, np. ramipril, walsartan) wiąże się z poprawą dobowego profilu BP, zmniejszeniem mikroalbuminurii oraz okazało się bezpieczne w dużych badaniach klinicznych (HOPE, Syst-Eur). Wieczorne dawkowanie leków hipotensyjnych, o ile nie stwierdza się nadciśnienia nocnego, jest przeciwwskazane u chorych z jaskrą.

5. Szczególne grupy chorych

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

Ważne znaczenie ma wybór terapii I rzutu, ze względu na potencjalne korzyści pozahipotensyjne udokumentowane w dużych badaniach klinicznych

w przypadku określonych powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz zaburzeń metabolicznych w nadciśnieniu tętniczym lub możliwość osiągnięcia dodatkowych korzyści lub uniknięcia działań niepożądanych w przypadku chorób towarzyszących, wynikających ze znajomości farmakologii leków hipotensyjnych. Rozpowszechnienie terapii skojarzonej sprawiło, że zalecenia indywidualizacji terapii hipotensyjnej obejmują również leki II rzutu w określonych sytuacjach klinicznych. Szczegółne wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania poszczególnych klas leków przedstawiono w tabelach XVI i XVII, a wskazania do stosowania różnych rodzajów terapii skojarzonej lub leków złożonych na rycinie 6.

Tabela XV. Zasady indywidualizacji terapii hipotensyjnej

Wybór (unikanie) określonego leku (kombinacji leków) powinien uwzględniać:
• Obecność powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych
• Obecność innych chorób współtowarzyszących
• Obecność innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i uszkodzeń narządowych
• Czynniki konstytucjonalne (wiek, płeć, rasa, masa ciała)
• Całodobową skuteczność hipotensyjną leku
• Profil działań niepożądanych leku
• Koszty leku — jednak nigdy kosztem obniżenia skuteczności i tolerancji terapii
• Dotychczasowe doświadczenia lekarza oraz pacjenta związane z lekiem/lekami

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

Stan kliniczny	Leki preferowane w I i w II rzucie								
	DT	BB	CA-dhp	CA-ndhp	ACE-I	ARB	AA	DP	MD
Przerost lewej komory serca					I	I			
Choroba niedokrwienności serca		I	II A	II B	I 1	II C 2	II D		
Niewydolność serca	II	I 3			I	II C 4	II	II	
Migotanie przedsionków utrwalone		I		I					
Tachyarytmie		I							
Tętniak rozwarstwiający aorty		I							
Miażdżycy tętnic kończyn dolnych			I		I				
Przebyty udar	I 5				II	I			
Zespół metaboliczny			II	II	I	I			
Cukrzyca	II 5		II		I	I			
Pacjent wysokiego ryzyka (mnogie powikłania sercowo-naczyniowe i metaboliczne)					I 6	II C 7			
Dna moczanowa			II		I	I 8			
Nadciśnienie u osób w podeszłym wieku	I		I		II	II			
Nadciśnienie u osób po 80. rż.	I 9				II				
Izolowane nadciśnienie skurczowe	I		I		II	II			
Albuminuria/białkomocz			II	II	I	I			
Przewlekła choroba nerek cukrzycowa/niecukrzycowa					I	I			
Niewydolność nerek					I	I		II	
Ciąża		II 10	II 11	II 12					I
Zaburzenia potencji		II 13	II		I	I			
Astma oskrzelowa/ /przewlekła obturacyjna choroba płuc			I			I			
Jaskra		I							

I — lek pierwszego wyboru

II — lek drugiego wyboru w terapii skojarzonej

A — przy objawach dławicowych

B — przy nietolerancji BB

C — przy nietolerancji inhibitorów ACE

D — po zawale serca

1 — preferowany perindopril, ramipril, zofenopril

2 — preferowany telmisartan i walsartan

3 — tylko karwedilol, bisoprolol, metoprolol XR/CR, nebiwolol

4 — preferowany kandesartan i walsartan

5 — preferowany indapamid

6 — preferowany perindopril, ramipril

7 — telmisartan ma status I

8 — preferowany losartan

9 — tylko indapamid

10 — preferowany labetalol (trudno dostępny w Polsce), z innych BB tylko metoprolol

11 — tylko nifedipina (preferowana o przedłużonym uwalnianiu)

12 — tylko werapamil

13 — tylko nebiwolol

DT — diuretyki

BB — β -adrenolityki

CA-dhp — dihydropirydynowi antagoniści wapnia

CA-ndhp — niedihydropirydynowi antagoniści wapnia

ACE-I — inhibitory konwertazy angiotensyny

ARB — leki blokujące receptor angiotensyny AT1

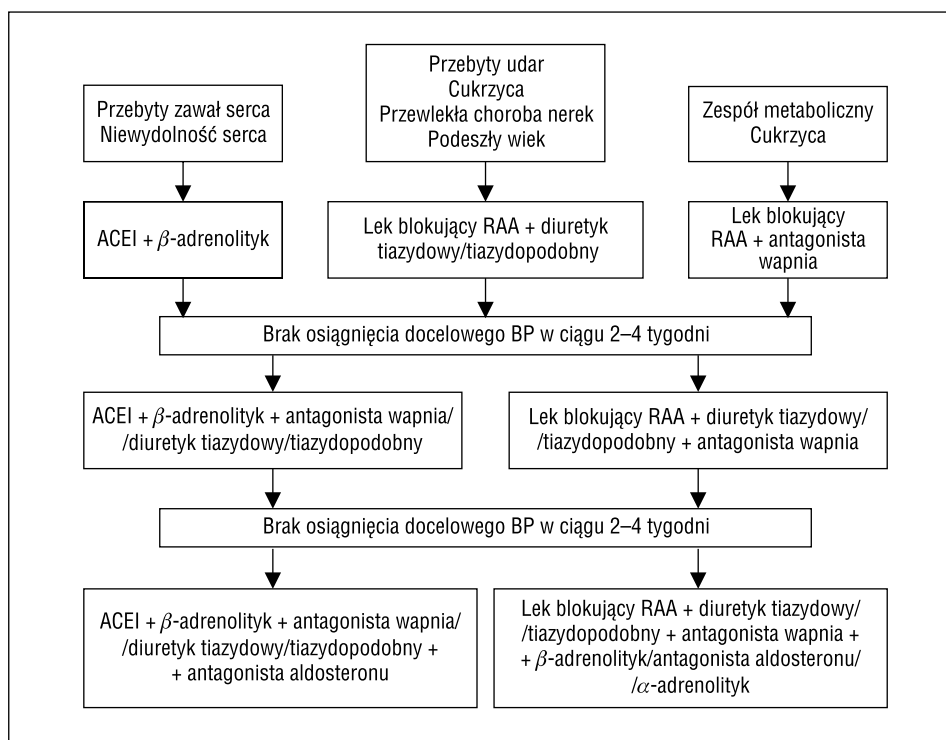
AA — antagoniści aldosteronu

DP — diuretyki pętłowe

MD — metyldopa

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

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



Rycina 6. Preferowany wybór terapii skojarzonej/leków złożonych i intensyfikacja terapii hipotensyjnej w zależności od wskazań dodatkowych

5.1. Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku

Duże badania kliniczne i metaanalizy wskazują, że leczenie hipotensyjne pacjentów w wieku powyżej 65. roku życia istotnie zmniejsza liczbę udarów, ryzyko rozwoju niewydolności serca oraz umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W dostępnych próbach klinicznych kwalifikowano pacjentów z wyjściowymi wartościami SBP ≥ 160 mm Hg, u których obniżono SBP do wartości poniżej 150 mm Hg, ale nie poniżej 140 mm Hg. W związku z tym, w sposób pewny zaleca się leczenie hipotensyjne pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i zaleca redukcję BP do wartości 140–150 mm Hg. Jednak ze względów racjonalnych i fakt, że w wielu próbach klinicznych pacjenci po 65. roku życia stanowili znaczący odsetek badanych należy rozważyć leczenie hipotensyjne przy wartościach SBP powyżej 140 mm Hg i dążyć do wartości docelowych poniżej 140 mm Hg, jeśli pacjent jest w dobrym stanie funkcjonalnym i dobrze toleruje leczenie. Z kolei u pacjentów powyżej 80. roku życia na podstawie badania HYVET można sformułować ogólne zalecenie, aby rozpoczynać leczenie hipotensyjne, jeżeli wartości SBP przekraczają 160 mm Hg, dążąc do obniżenia SBP poniżej 150 mm Hg. Jednak ze względu na różnice ogólnego stanu zdrowia tych osób decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie, a obniżenie BP w każdym wypadku powinno być stopniowe i dokładnie monitorowane przez lekarza. U chorych w podeszłym wieku i chorobami współistniejącymi, jak choroba wieńcowa, przewlekła choroba nerek lub cukrzyca należy stosować docelowe wartości BP obowiązujące w tych sytuacjach klinicznych.

Korzyści terapii hipotensyjnej w podeszłym wieku są porównywalne z osiąganymi w młodszych grupach wiekowych. Niemniej, ze względu na mniejsze zdolności adaptacyjne układu krążenia i ryzyko hipotonii ortostatycznej leczenie należy prowadzić ostrożniej, a do docelowego BP dochodzić wolniej. Ryzyko hipotonii ortostatycznej i zagrożenie upadkami powoduje, że u starszych osób z nadciśnieniem tętniczym należy ocenić wartości BP po 1' i 3' pionizacji (próba ortostatyczna) w następujących sytuacjach:

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

Choć podstawowe zasady nefarmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego w podeszłym wieku są takie same jak u osób młodych, należy jednak pamiętać o ograniczeniach wynikających z upośledzonej sprawności i wydolności fizycznej, które uniemożliwiają regularny wysiłek fizyczny.

W dużych próbach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku badano leki hipotensyjne z wszystkich grup podstawowych, a ostatnie metaanalizy nie wykazały różnic w skuteczności leków hipotensyjnych w zależności od wieku. Jednak zgodnie z doświadczeniem klinicznym, przy braku szczególnych wskazań do indywidualizacji terapii, jako leki I rzutu stosuje się diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i dihydropirydynowych antagonistów wapnia, ewentualne połączenie tych dwóch leków. W badaniach pacjentów z najczęstszą formą nadciśnienia tętniczego w podeszłym wieku, ISH, stosowano jedynie diuretyki i antagonistów wapnia z możliwością uzupełnienia lekiem blokującym układ RAA. U pacjen-

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

U pacjentów w wieku 65–80 lat z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia zaleca się terapię hipotensyjną z docelowym SBP 150–140 mm Hg
U pacjentów w wieku > 80 lat z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia zaleca się terapię hipotensyjną z docelowym SBP 150–140 mm Hg, pod warunkiem dobrego stanu fizycznego i psychicznego chorego
U pacjentów w wieku 65–80 lat z nadciśnieniem 1. stopnia można rozważyć terapię hipotensyjną z docelowym SBP < 140 mm Hg, pod warunkiem dobrej tolerancji leczenia
U pacjentów osiagających 80. rok życia należy rozważyć kontynuację dobrze tolerowanego leczenia hipotensyjnego niezależnie od osiaganych wartości ciśnienia tętniczego
U pacjentów w wieku > 80 lat z nadciśnieniem 1. stopnia nie zaleca się terapii hipotensyjnej
Początkowe dawki leków powinny być mniejsze w podeszłym wieku, a późniejsze intensyfikowanie terapii ostrożniejsze ze względu na większe prawdopodobieństwo działań niepożądanych (hipotonii)
Ze względu na obniżoną sprawność intelektualną w podeszłym wieku terapia powinna być uproszczona, z częstym wykorzystaniem leków złożonych
Można stosować wszystkie podstawowe klasy leków z pewną preferencją dla diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych i dihydropirydynowych antagonistów wapnia (CA-dhp), intensyfikując leczenie lekiem blokującym układ RAA
W izolowanym nadciśnieniu skurczowym w podeszłym wieku preferowanymi lekami są diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i dihydropirydynowi antagoniści wapnia (CA-dhp)
U osób po 80. roku życia preferowanym lekiem I rzutu jest indapamid, a lekiem II rzutu inhibitor ACE

tów po 80. roku życia dostępne wyniki badań (HYVET) wskazują z kolei, że terapię powinno się rozpoczynać od długodziałającego diuretyku tiazydopodobnego (indapamidu), z ewentualnym dodaniem ACE-I (tab. XVIII).

5.2. Naciśnienie tętnicze u kobiet

Na podstawie metaanalizy przeprowadzonej przez *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*, w której porównano korzyści z leczenia hipotensyjnego u mężczyzn i kobiet, u obu płci stwierdzono zarówno podobne obniżenie BP, jak i podobną poprawę rokowania pod wpływem leczenia. Nie zaobserwowano różnic odpowiedzi na różne klasy leków hipotensyjnych. U kobiet planujących lub mogących zajść w ciążę należy unikać stosowania ACE-I i sartanów, ze względu na ich potencjalne teratogenne działanie.

Naciśnienie tętnicze nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do stosowania hormonalnej terapii zastępczej lub doustnej antykoncepcji. W okresie ich stosowania należy dokonywać kontrolnych pomiarów BP przy każdej wizycie i prowadzić terapię naciśnienia tętniczego zgodnie z ogólnymi zasadami.

Prawdopodobieństwo wzrostu BP u pacjentek z naciśnieniem leczonych w okresie menopauzy za pomocą hormonalnej terapii zastępczej jest małe, jednak nie należy stosować hormonalnej terapii zastępczej ani selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych w celu pierwotnej lub wtórnej prewencji sercowo-naczyniowej.

Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych wiąże się z niewielkim choć istotnym wzrostem BP oraz rozwojem naciśnienia tętniczego. Niemniej, w większości badań oceniano wpływ starszej generacji tabletek antykoncepcyjnych, zawierających większą dawkę estrogenów niż obecnie stosowane. Brakuje danych oceniających wpływ nowszych metod antykoncepcyjnych (drogą dopochwową czy przezskórną) na wartość BP, jednak potwierdzono związek stosowanych nowych metod antykoncepcji ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej. Uważa się, że jednoskładnikowe progestagenne tabletki antykoncepcyjne nazywane też „minipigułkami” nie są przeciwwskazane w łagodnym i umiarkowanym naciśnieniu tętniczym. Stanowią one jednak niewielki odsetek w całej stosowanej doustnej antykoncepcji. Są to preparaty zawierające dezogestrel lub wkładki wewnątrzmaciczne oparte na lewonorgestrelu.

5.3. Naciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

Istnieją dwa podstawowe rodzaje naciśnienia tętniczego w ciąży:

— **naciśnienie uprzednio występujące** — BP \geq 140/90 mm Hg występujące przed ciążą lub rozwijające się przed 20. tygodniem ciąży i utrzymujące się po 12 tygodniach od rozwiązania;

— **naciśnienie wywołane ciążą** — rozwija się po upływie 20. tygodnia ciąży i ustępuje do 12. tygodni od rozwiązania.

Stan przedrzucawkowy — jest to zespół dysfunkcji wielonarządowej stanowiący powikłanie naciśnienia w ciąży, poważny rokowniczo dla przebiegu ciąży i ryzyka sercowo-naczyniowego kobiety w przyszłości. Pojawia się zwykle między 20. tygodniem ciąży a trzecią dobą połogu, im wcześniej, zwłaszcza przed 32. tygodniem ciąży, tym gorsze rokowanie dla ciąży. Definiuje się go jako:

— **naciśnienie indukowane ciążą** — nowo powstałe BP \geq 140/90 mm Hg (średnia z \geq 2 pomiarów w odstępie \geq 4 h, a jeśli BP \geq 160/110 mm Hg — w odstępie minut); oraz

— pojawienie się *de novo* któregośkolwiek z następujących objawów: białkomocz (\geq 300 mg/dobę, białko/kreatynina \geq 0,3, 1+ w teście paskowym); trombocytopenia ($<$ 100 000/ μ l); pogorszenie funkcji nerek (kreatynina $>$ 1,1 mg/dl lub podwojenie kreatyniny w przewlekłej chorobie nerek); uszkodzenie funkcji wątroby (wzrost AlAT, AspAT $2 \times$ norma); obrzęk płuc; objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego; zaburzenia widzenia.

Stan przedrzucawkowy jest powikłaniem najprawdopodobniej związanym z dysfunkcją łożyska, stąd dotyczy głównie drugiej połowy ciąży i naciśnienia indukowanego ciążą, ale może pojawić się również u kobiet z naciśnieniem tętniczym uprzednio istniejącym, w którym po 20. tygodniu ciąży następuje wzrost BP i pojawiają się objawy typowe dla stanu przedrzucawkowego — należy wówczas rozpoznać **uprzednio występujące naciśnienie tętnicze z nałożonym stanem przedrzucawkowym**.

Jeśli naciśnienie tętnicze stwierdzono po raz pierwszy po 20. tygodniu ciąży, bez innych objawów stanu przedrzucawkowego, a wcześniejsze wartości BP są nieznanne lub niepewne, to należy rozpoznać **naciśnienie niedające się sklasyfikować przed porodem** i zweryfikować rozpoznanie po upływie 12 tygodni po porodzie.

Inne poważne postaci powikłań naciśnienia tętniczego w ciąży to **zespół HELLP** (zaburzenia układu krzepnięcia, uszkodzenie funkcji wątroby, małopłytkowość) i **rzucawka (eklampsj)**, czyli pojawienie się objawów dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego.

W przypadku podejrzenia wtórnej postaci naciśnienia (zwiększenie tętnicy nerkowej lub *pheochromocytoma*) u ciężarnej należy odpowiednią diagnostykę i leczenie przeprowadzić przed III trymestrem ciąży, a optymalnie pełną diagnostykę w kierunku wtórnych postaci naciśnienia tętniczego przed ciążą.

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

Tabela XIX. Podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży

U wszystkich kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym zaleca się zmodyfikowane leczenie niefarmakologiczne (absolutny zakaz spożywania alkoholu i palenia tytoniu, ograniczenie aktywności fizycznej). Bez ograniczania soli
U kobiet w ciąży z uprzednio istniejącym, niepowikłanym i bezobjawowym nadciśnieniem tętniczym zaleca się leczenie farmakologiczne od BP \geq 150/95 mm Hg, a u kobiet z nadciśnieniem indukowanym ciążą (niezależnie od obecności białkomoczu), uprzednio istniejącym nadciśnieniem powikłanym, objawowym lub wtórnym — od BP \geq 140/90 mm Hg
U kobiet w ciąży docelowe BP wynosi $<$ 140/90 mm Hg. Zaleca się częstą kontrolę ABPM
Wartości BP \geq 170/110 mm Hg należy traktować jako wskazanie do hospitalizacji
U kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym preferowanym lekiem jest metyldopa, od I trymestru można dołączyć labetalol*, od II trymestru winian metoprololu i/lub antagonistę wapnia (nitrendipina lub nifedipina SR* lub werapamil)
Jako lek IV rzutu można rozważyć dihidralazynę*. Kontynuacja leczenia diuretykiem tiazydowym stosowanym przed ciążą jest kontrowersyjna (szkodliwość hipowolemii w ewentualnym stanie przedrzucawkowym i zwiększone ryzyko schizofrenii u dziecka)
W ciężkim, niekontrolowanym lekami doustnymi, nadciśnieniu tętniczym, możliwe jest zastosowanie nitrogliceryny we wlewie dożylnym, labetalolu <i>i.v.</i> , ewentualnie urapidilu <i>i.v.</i> . Konieczna jest także profilaktyka przeciwdrgawkowa z zastosowaniem siarczanu magnezu <i>i.v.</i> mającego również działanie hipotensyjne
Bezwzględnie przeciwwskazane podczas ciąży i karmienia są: inhibitory ACE, sartany, inhibitory reniny, antagoniści aldosteronu i diltiazem ze względu odnotowane lub potencjalne działanie teratogenne
Wszystkie leki hipotensyjne przenikają do mleka kobiecego, stąd podczas laktacji zalecane są te same preparaty co podczas ciąży
Nadciśnienie tętnicze jest wskazaniem do zastosowania 75–150 mg kwasu acetylosalicylowego na dobę, od 12 tygodnia ciąży aż do porodu, jako prewencja wystąpienia stanu przedrzucawkowego

*leki na import docelowy; niedostępne w Polsce

5.4. Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z zespołem metabolicznym

Nadciśnienie tętnicze lub wysokie prawidłowe BP stanowią częstą składową zespołu metabolicznego. Zalecenie zmian stylu życia, zwłaszcza obniżenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej jest szczególnie istotne u wszystkich osób z zespołem metabolicznym jako pierwszy element leczenia nadciśnienia tętniczego. Celem jest zmniejszenie masy ciała o 7–10% w ciągu 6–12 miesięcy, poprzez niewielkie zmniejszenie wartości energetycznej pożywienia (o 500–1000 kcal dziennie), które jest zwykle bardziej skuteczne niż stosowanie rygorystycznej diety.

Wskazane jest rozpoczęcie farmakoterapii od wartości BP wynoszącej 140/90 mm Hg lub więcej i obniżenie do wartości poniżej 140/90 mm Hg. Nie ma obecnie dowodów z prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, które uzasadniałyby rozpoczęcie leczenia u pacjentów z zespołem metabolicznym i wysokim prawidłowym BP. Zespół metaboliczny jest obciążony dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy. Dlatego przy wyborze leków hipotensyjnych powinno się uwzględnić ich wpływ na metabolizm glukozy. Farmakoterapię należy rozpoczynać od leków blokujących układ RAA, które opóźniają rozwój cukrzycy, dołączając w razie potrzeby antagonistę wapnia. U pacjentów z zespołem metabolicznym należy unikać stosowania β -adrenolityków oraz klasycznych diuretyków tiazydowych. W razie szcze-

gólnych wskazań do podawania tych leków należy wybierać β -adrenolityk o działaniu naczyniorozszerzającym lub diuretyk tiazydopodobny. Zalecając lek moczopędny, warto rozważyć zastosowanie preparatu oszczędzającego potas, ponieważ hipokaliemia pogarsza tolerancję glukozy.

5.5. Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę

U pacjentów z cukrzycą nadciśnienie tętnicze występuje częściej niż w populacji ogólnej. Nierzadko stwierdza się nadciśnienie nocne, często maskowane. Dlatego u każdego pacjenta z cukrzycą zaleca się wykonanie ABPM.

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą zaleca się typowo rozpoczęcie farmakoterapii w przypadku, gdy wartość BP wynosi powyżej 140/90 mm Hg. Nie uzyskano dowodów z prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, które uzasadniałyby rozpoczęcie leczenia u pacjentów z cukrzycą i wysokim prawidłowym BP. Aktualne analizy wskazują, że optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez obniżenie BP do wartości poniżej 140/85 mm Hg u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą cukrzycą. Zmiana dotycząca docelowej wartości DBP wynika z analizy w badaniach HOT i UKPDS. Zasadność obniżania

Tabela XX. Podstawowe zasady terapii naciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę

Zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii u pacjentów z naciśnieniem tętniczym 1., 2. i 3. stopnia
Docelowe BP u pacjentów z cukrzycą wynosi < 140/85 mm Hg
Obecność białkomoczu nie zmienia wartości docelowego BP
W cukrzycy preferowane są leki hamujące układ RAA (inhibitory ACE i sartany) ze względu na silniejsze działanie nefroprotektoryjne
Uzyskanie dobrej kontroli BP częściej wymaga skojarzonej terapii hipotensyjnej
W terapii skojarzonej z lekiem hamującym układ RAA zaleca się diuretyk tiazydowy (preferowany tiazydopodobny) oraz dihydropirydynowego antagonistę wapnia
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania 2 leków hamujących układ RAA
Zaleca się zastosowanie statyny
Można rozważyć zastosowanie kwasu acetylosalicylowego

BP poniżej 130/80 mm Hg u pacjentów z cukrzycą nie znalazła potwierdzenia w badaniach ACCORD i INVEST i jest dyskusyjna także u pacjentów z towarzyszącą nefropatią cukrzycową.

Skuteczna kontrola BP u pacjentów z cukrzycą jest trudna. Dlatego wymagają oni częściej skojarzonej terapii hipotensyjnej. Ze względu na udowodnione działanie nefroprotektoryjne leków blokujących układ RAA, ACE-I lub sartan powinien być stałym składnikiem terapii skojarzonej oraz preferowanym preparatem w monoterapii. Wybierając ACE-I lub sartan u chorych na cukrzycę, można brać pod uwagę wyniki najnowszej metaanalizy badań w tej grupie pacjentów, wskazującej na większy odległy efekt kardioprotekcyjny ACE-I. W leczeniu skojarzonym należy stosować w pierwszej kolejności połączenia inhibitorów RAA z antagonistą wapnia (ACCOMPLISH) lub diuretykiem tiazydopodobnym (ADVANCE). Niedawno ogłoszone wyniki badania ADVANCE ON po raz pierwszy pokazały, że terapia hipotensyjna lekiem złożonym (perindopril + indapamid) może przynosić korzyści długoterminowe (10 lat).

Należy unikać jednoczesnego podawania 2 inhibitorów układu RAA (w tym również inhibitora reniny) ze względu na wyższe ryzyko hiperkaliemii i pogorszenia funkcji nerek (ONTARGET i ALTITUDE).

Terapia pacjenta z naciśnieniem tętniczym i cukrzycą powinna być szczególnie ukierunkowana na poprawę wszystkich czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Oznacza to bardzo mocne wskazanie do zastosowania statyny i rozważenie ewentualnych korzyści zalecenia ASA (tab. XX).

5.6. Naciśnienie tętnicze u chorych z przewlekłą chorobą nerek

W badaniach obserwacyjnych stwierdzono bezpośrednią korelację między wartościami BP a rozwojem przewlekłej choroby nerek (PChN). Ochrona przed dalszą progresją choroby nerek wymaga ścisłej kon-

troli BP (< 140/90 mm Hg) i możliwie największego obniżenia białkomoczu. Obniżanie BP poniżej 130/80 mm Hg w celu opóźnienia albuminurii jest dyskusyjne (badanie ROADMAP), a u pacjentów z naciśnieniem tętniczym i towarzyszącą nefropatią z dużym białkomoczem pozostaje w kompetencji nefrologa.

Inhibitory ACE i ARB skuteczniej niż inne grupy leków hipotensyjnych zmniejszają białkomocz i opóźniają progresję dysfunkcji nerek, dlatego są wskazane u chorych z umiarkowaną upośledzoną filtracją kłębuszkową i/lub białkomoczem. Leczenie powinno się rozpoczynać od małych dawek, następnie ostrożnie zwiększając do średnich dawek, kontrolując stężenie kreatyniny oraz kaliemii. W ciągu 4–12 tygodni stosowania tych leków należy przyjąć za dopuszczalne obniżenie eGFR o 30% wartości wyjściowej. Inhibitorów ACE lub ARB nie powinno się stosować u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek oraz nie zaleca się rozpoczynania terapii tymi lekami u chorych z PChN, gdy eGFR jest niższy niż 30 ml/min/1,73 m² bez nadzoru nefrologa.

Osiągnięcie docelowego BP zwykle wymaga terapii skojarzonej kilkoma lekami hipotensyjnymi. Na podstawie wyników badania ACCOMPLISH wykazano, że połączenie ACE-I raczej z antagonistą wapnia niż diuretykiem tiazydowym pozwala skuteczniej zapobiegać podwojeniu stężenia kreatyniny i rozwojowi schyłkowej PChN. Wybór i dawka leku moczopędnego powinny zależeć od wydolności nerek. Tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych nie należy stosować u chorych z eGFR poniżej 30 ml/min. U tych pacjentów należy zalecać pętłowe leki moczopędne. Dawki diuretyków pętlowych powinno się zwiększać wraz z upośledzeniem czynności wydalniczej nerek.

W przypadku zaawansowanej PChN nie zaleca się antagonistów receptora mineralokortykoidowego, zwłaszcza w połączeniu z ACE-I/ARB, ze względu na ryzyko pogorszenia funkcji nerek oraz

wystąpienia hiperkaliemii. Ewentualne stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego w tej grupie chorych wymaga ścisłej kontroli kaliemii. Nie zaleca się również skojarzenia dwóch inhibitorów układu RAA, mimo potencjalnie większej skuteczności w zmniejszaniu białkomoczu. Te dwie ostatnie opcje terapeutyczne powinny pozostać w kompetencji nefrologa.

5.7. Nadciśnienie tętnicze powikłane chorobą niedokrwienną serca

Nadciśnienie tętnicze stanowi istotny czynnik patogenetyczny rozwoju choroby niedokrwiennej serca (przyspieszenie rozwoju miażdżycy, przerost lewej komory serca). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których uzyska się wartości BP poniżej 140/90 mm Hg, niezależnie od rodzaju leczenia stwierdza się wyraźne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z chorymi, u których w trakcie leczenia BP utrzymywało się powyżej tej wartości.

Odległa analiza badania INVEST wykazała, że zarówno pacjenci ze ścisłą kontrolą BP (SBP < 130 mm Hg), jak i pacjenci z niekontrolowanym BP (> 140 mm Hg) rokują istotnie gorzej w porównaniu z chorymi, u których wartości SBP utrzymywane są między 130–140 mm Hg, co potwierdza istnienie zjawiska krzywej J w tej grupie pacjentów.

Choć najistotniejsza jest optymalna redukcja BP, zalecanymi lekami hipotensyjnymi u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca są ACE-I (preferowane perindopril — badanie EUROPA, ramipril — badanie HOPE i zofenopril — badanie SMILE 4) oraz β -adrenolityki, szczególnie u osób po przebytych zawałach serca. W przypadku objawów dławicowych zastosowanie znajdują również antagoniści

wapnia. Sartany, wśród których preferowany jest telmisartan (badanie ONTARGET), a po przebytych zawałach serca także walsartan (badanie VALIANT) stanowią lek II wyboru w przypadku nietolerancji ACE-I u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca z uwagi na wyniki wielu metaanaliz porównujących te dwie grupy leków w zakresie redukcji ryzyka zgonów i incydentów sercowych.

5.8. Nadciśnienie tętnicze powikłane niewydolnością serca

Nadciśnienie tętnicze stanowi drugą, obok choroby niedokrwiennej serca, główną przyczynę rozwoju niewydolności serca. Często prowadzi do dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca i rozwoju niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Jest najistotniejszym poddającym się modyfikacji czynnikiem ryzyka niewydolności serca, zatem zapobieganie jej wystąpieniu polega na stosowaniu leków hipotensyjnych. Udowodniono korzyści stosowania diuretyków, β -adrenolityków, ACE-I, sartanów w zakresie prewencji niewydolności serca. Natomiast mniejsza skuteczność cechuje antagonistów wapnia.

W zaawansowanej niewydolności serca problem nadciśnienia tętniczego zmniejsza się z uwagi na zmniejszenie rzutu serca w przebiegu tej choroby i wyższe wartości BP mają korzystną wartość rokowniczą. Ewentualna terapia hipotensyjna powinna brać pod uwagę standardy kardiologiczne leczenia niewydolności serca z uwzględnieniem długości działania hipotensyjnego leków, co oznacza, że lekami zalecanymi w tej grupie pacjentów są β -adrenolityki (tylko karwedilol, bisoprolol, metoprolol XR/CR, nebiwolol), ACE-I (z przebadanych w pozawałowej dysfunkcji lewej komory lisinopril, ramipril, tranolapril i zofenopril) i antagoniści aldosteronu (pre-

Tabela XXI. Podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego u chorych z powikłaniami sercowymi

Ciśnienie docelowe u pacjentów z powikłaniami sercowymi wynosi < 140/90 mm Hg, a możliwość ujawnienia się krzywej J jest u nich szczególnie duża
W terapii hipotensyjnej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, szczególnie po zawałach serca preferowane są inhibitory ACE i β -adrenolityki, a w przypadku dolegliwości dławicowych również antagoniści wapnia
W terapii hipotensyjnej u pacjentów z niewydolnością serca preferowane są inhibitory ACE i β -adrenolityki, w dalszej kolejności antagoniści aldosteronu, a w przypadku objawów niewydolności serca — leki moczopędne
U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i/lub niewydolnością serca sartany są lekami II wyboru jako alternatywa w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE
U pacjentów z migotaniem przedsionków i szybkim rytmem komór zaleca się w terapii hipotensyjnej stosowanie β -adrenolityków, ewentualnie niedihydropirydynowych antagonistów wapnia
Każdy pacjent z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi wymaga zastosowania statyny i kwasu acetylosalicylowego
Każdy pacjent z nadciśnieniem tętniczym i migotaniem przedsionków wymaga leczenia przeciwkrzepliwego, preferencyjnie — nowym doustnym antykoagulantem
W terapii hipotensyjnej u pacjentów z ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków <i>de novo</i> lub nawrotu migotania można rozważyć zastosowanie inhibitora ACE lub sartanu, a przy współistnieniu niewydolności serca — eplerenon

ferowany eplerenon). Sartany są lekami II wyboru w przypadku nietolerancji ACE-I (preferowane kan-desartan i walsartan).

Leki moczopędne zaleca się u chorych z klinicznymi objawami niewydolności lewo- lub prawokomorowej. Preferowane są silniej działające sodopędnie diuretyki tiazydopodobne (chlortalidon) i wykazujące jeszcze silniejszy efekt natriuretyczny diuretyki pętłowe. Wśród nich torasemid wykazuje większą biodostępność, lepsze wchłanianie, dłuższy okres półtrwania niż furosemid oraz dodatkowy efekt przeciwdosternowy, co przełożyło się na większe korzyści kliniczne w nierandomizowanym badaniu TORIC (tab. XXI).

5.9. Naciśnienie tętnicze powikłane migotaniem przedsionków

Naciśnienie tętnicze jest najczęściej występującą chorobą współistniejącą z migotaniem przedsionków i uznawane jest za odwracalną przyczynę tej arytmii. U pacjentów z migotaniem przedsionków i szybkim rytmem komór zaleca się stosowanie β -adrenolityków i niedihydropirydynowych antagonistów wapnia. U pacjentów z naciśnieniem tętniczym i ryzykiem wystąpienia *de novo* lub nawrotu migotania przedsionków należy rozważyć ACE-I lub sartan, choć wyniki badań dotyczących zmniejszenia ryzyka nawrotu migotania z wykorzystaniem tych leków dały sprzeczne wyniki. W przypadku naciśnienia tętniczego powikłanego chorobą niedokrwinną serca sercowymi ryzyko nawrotu migotania przedsionków zmniejsza prawdopodobnie każdy skuteczny lek hipotensyjny, a przy współistnieniu niewydolności serca — eplerenon.

Każdy pacjent z naciśnieniem tętniczym i utrwalonym czy też nawrotowym migotaniem przedsionków wymaga leczenia przeciwkrzepliwego, preferencyjnie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów innych niż antagoniści witaminy K (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) w celu prewencji udaru mózgu. U osób stosujących leki przeciwkrzepliwie dobra kontrola BP jest szczególnie istotna z uwagi na możliwość zmniejszenia częstości incydentów krwotocznych związanych z leczeniem przeciwkrzepliwym.

5.10. Naciśnienie tętnicze a prewencja udaru mózgu

Niezależnie od rodzaju leczenia, skuteczna terapia hipotensyjna zmniejsza ryzyko udaru mózgu efektywniej niż choroby niedokrwiennej serca. Metaanalizy wskazują jednak, że β -adrenolityki zmniejszają ryzyko udaru mózgu mniej efektywnie, a antagoniści wapnia bardziej efektywnie niż inne grupy leków hipotensyjnych.

W odległym okresie po przebyłym udarze mózgu lub po incydencie TIA należy dążyć do normalizacji BP (docelowe wartości BP < 140/90 mm Hg powinny być osiągnięte powoli, pod warunkiem dobrej tolerancji). Dotychczasowe dane wskazują na skuteczność diuretyków tiazydopodobnych (indapamid w badaniu PATS i w połączeniu z perindoprilem w badaniu PROGRESS) i sartanów (eprosartan w badaniu MOSES) w prewencji wtórnej udaru mózgu. Natomiast wpływ terapii hipotensyjnej na nasilenie demencji naczyniowej nie jest udokumentowany. Należy pamiętać o wykonaniu próby ortostatycznej podczas każdej wizyty w celu uniknięcia nadmiernych spadków BP.

Nie należy zapominać o podstawowych elementach profilaktyki wtórnej udaru mózgu, takich jak: zmiana trybu życia i leczenie czynników ryzyka, leczenie antykoagulacyjne, stosowanie leków przeciwplatekcyjnych i leczenie chirurgiczne zwężenia tętnic szyjnych.

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

W badaniu SCAST nie stwierdzono jednak istotnego wpływu leczenia hipotensyjnego w ostrej fazie udaru mózgu na incydenty sercowo-naczyniowe, w tym ponowny udar.

Leczenie fibrynolityczne może być stosowane, jeśli wartości BP są niższe od 185/110 mm Hg. W drugiej dobie po udarze mózgu można rozpocząć leczenie naciśnienia tętniczego, jeśli wartości BP przekraczają 180 i/lub 120 mm Hg (tab. XXII).

Tabela XXII. Podstawowe zasady terapii naciśnienia tętniczego u chorych po udarze mózgu

Docelowe BP u pacjentów z powikłaniami sercowymi po przebyłym udarze mózgu lub TIA wynosi < 140/90 mm Hg. Powinno być osiągnięte powoli, po około 2 tygodniach po incydencie, pod warunkiem dobrej tolerancji
Terapia hipotensyjna w prewencji wtórnej udaru mózgu powinna być oparta na diuretyku tiazydopodobnym z możliwością dodania inhibitora ACE lub oparta na sartanie
U pacjentów w podeszłym wieku po przebyłym udarze mózgu/TIA można rozważyć nieco wyższe docelowe wartości BP
Wskazane jest wdrożenie podstawowych elementów profilaktyki wtórnej, takich jak: zmiana trybu życia i leczenie czynników ryzyka, leczenie antykoagulacyjne, stosowanie leków przeciwplatekcyjnych, leczenie chirurgiczne zwężenia tętnic szyjnych (jeśli są wskazania do zabiegu)
Naciśnienie tętnicze w ostrej fazie udaru mózgu powinno być leczone jedynie, gdy BP przekracza 220/120 mm Hg

5.11. Inne sytuacje szczególne towarzyszące nadciśnieniu tętniczemu

5.11.1. Nadciśnienie tętnicze z dysfunkcją seksualną

Zaburzenia erekcji u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym występują częściej niż u osób z prawidłowymi wartościami BP. Dysfunkcję seksualną uważa się za niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego i możliwy wykładnik toczącego się procesu miażdżycowego.

W licznych badaniach wykazano, że terapia hipotensyjna oparta na starszej generacji diuretyków i β -adrenolityków zwiększa ryzyko zaburzeń erekcji u mężczyzn. W porównaniu z tymi lekami nowsze grupy leków hipotensyjnych sartany i ACE-I mają neutralny lub nawet korzystny wpływ na erekcję. Nebiwołol, w przeciwieństwie do innych klasycznych β -adrenolityków, wykazuje działanie wazodylatacyjne związane z uwalnianiem tlenu azotu. W kilku badaniach wykazano, że nebiwołol może korzystniej wpływać na zaburzenia erekcji u mężczyzn w porównaniu z innymi β -adrenolitykami.

5.11.2. Nadciśnienie tętnicze i przewlekła choroba płuc

Dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących wpływ leczenia nadciśnienia tętniczego opartego na różnych lekach hipotensyjnych na odległe rokowanie u pacjentów z towarzyszącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Jednak znajomość farmakologii i rejestrów działań niepożądanych leków pozwala zaliczyć do bezpiecznych leków hipotensyjnych u pacjentów z POChP antagonistów wapnia oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Ostrożności wymaga stosowanie ACE-I (kaszel prowokujący spazm oskrzelowy) oraz β -adrenolityków (spazm oskrzelowy). W przypadku konieczności zastosowania leku z tej drugiej grupy, wybór preparatu musi być szczególnie staranny co do kardioselektywności lub posiadania dodatkowych właściwości ochronnych, a także zalecanej dawki, by zminimalizować wpływ na parametry wentylacyjne płuc. Wykazano, że β -adrenolityki kardioselektywne zmniejszają śmiertelność u pacjentów z POChP z towarzyszącymi powikłaniami sercowymi.

5.11.3. Nadciśnienie tętnicze i jaskra

Najbezpieczniejszymi lekami hipotensyjnymi, które nie wiążą się ze wzrostem ryzyka wystąpienia i progresji jaskry są β -adrenolityki.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia jaskry oprócz wysokiego BP coraz częściej zwraca się uwagę na niedociśnienie systemowe, które może prowadzić do zmniejszenia perfuzji na tarczy nerwu wzrokowego i wywoływać zmiany o charakterze jaskrowym. Wydaje się, że niedociśnienie systemowe jest znac-

nie istotniejszym czynnikiem ryzyka progresji zmian w polu widzenia niż nadciśnienie tętnicze. Stąd zbyt intensywne leczenie hipotensyjne może prowadzić do progresji jaskry. Jako niekorzystny efekt terapii hipotensyjnej podkreśla się przede wszystkim nadmierny nocny spadek BP i wtórne obniżenie perfuzji ocznej. U pacjentów z jaskrą wieczorne dawkowanie leków hipotensyjnych jest przeciwwskazane, o ile ABPM nie wykaże bardzo wysokich wartości BP w nocy.

5.11.4. Nadciśnienie tętnicze i dna moczanowa

Preferowanym lekiem w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą dną moczanową jest losartan zmniejszający hiperurykemię, co może mieć znaczenie dla redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego (badanie LIFE), ale nie ma przeciwwskazań do stosowania innych sartanów, ACE-I oraz antagonistów wapnia w przypadku towarzyszącej hiperurykemii. Natomiast niewskazane jest stosowanie leków zwiększających stężenie kwasu moczowego, głównie diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych i β -adrenolityków. Stosowany w długotrwałym leczeniu dny moczanowej allopurinol można również rozważyć u pacjentów z bezobjawową hiperurykemią w przebiegu nadciśnienia tętniczego, szczególnie z powikłaniami sercowo-naczyniowymi z uwagi na wykazany korzystny wpływ tego leku na poprawę funkcji śródbrzońki i podatności aorty.

5.11.5. Nadciśnienie tętnicze i łagodny przerost stercza

W terapii hipotensyjnej u mężczyzn z łagodnym przerostem prostaty lekarz powinien kierować się ogólnymi zasadami leczenia nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku z użyciem podstawowych grup leków, a wcześniejsze zalecenia rozpoczynania terapii od α_1 -adrenolityku nie obowiązują po badaniu ALLHAT. Decyzja o zastosowaniu α_1 -adrenolityku ze względu na poprawę mikcji powinna należeć do urologa, z uwzględnieniem bardziej bezpiecznych kardiologicznie preparatów uroselektywnych (np. tamsulosyny), w przypadku ustalonej terapii nadciśnienia tętniczego. α_1 -adrenolityki nieselektywne (np. doksazosyna) należą do przydatnych leków III–IV wyboru w terapii hipotensyjnej, szczególnie w nadciśnieniu tętniczym opornym (badanie ASCOT).

5.11.6. Nadciśnienie tętnicze a łuszczyca

Nadciśnienie tętnicze u chorych na łuszczycę występuje częściej niż w populacji ogólnej. Częściej obserwuje się również jego oporność na leczenie. W patogenezie nadciśnienia tętniczego u chorych na łuszczycę odgrywa rolę między innymi ogólnoustrojowy stan zapalny. U chorych na łuszczycę z nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym chorobą

niedokrwinną serca należy unikać stosowania antagonistów receptorów β -adrenergicznych, ponieważ mogą one zaostrzyć przebieg łuszczycy.

5.11.7. Nadcisnienie w okresie okołoperacyjnym

Nie należy dążyć do pełnej normalizacji BP w okresie przedoperacyjnym poprzez intensyfikację dotychczasowej terapii. Wartości docelowe mogą mieścić się w zakresie 140–160/90–100 mm Hg (dodatkowy „hipotensyjny” wpływ anestetyków).

Ogólnie należy kontynuować dotychczasową terapię hipotensyjną z zachowaniem porannej dawki leków hipotensyjnych. Jeżeli to możliwe należy uwzględnić odstawienie diuretyków 2–3 dni wcześniej (potencjalnie niekorzystny wpływ związany z utratą płynów i hipopotasemią) w przypadku cięższych operacji, ewentualnie leków hamujących układ RAA w dniu operacji (ostatnia dawka przyjęta dzień przed operacją). W ostatnich latach przedmiotem kontrowersji jest stosowanie β -adrenolityków w okresie okołoperacyjnym. Potencjalne korzyści ze stosowania tych leków odnoszą się jedynie do chorych po przebytym zawale serca lub z niewydolnością serca, a więc do grupy chorych u których istnieją wskazania do długotrwałego stosowania tej grupy leków. U pozostałych chorych rozpoczynanie leczenia β -adrenolitykiem, szczególnie na kilka dni przed operacją, może być związane z większym ryzykiem zgonu. W ostatnich wytycznych ESC większą wagę przywiązuje się do okołoperacyjnego stosowania statyn niż β -adrenolityków.

5.12. Nadcisnienie tętnicze odporne

Oporne nadcisnienie tętnicze definiuje się jako wartość BP \geq 140/90 mm Hg przy stosowaniu 3 leków (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i w pełnych dawkach.

Tak zdefiniowane nadcisnienie tętnicze odporne jest częstym problemem klinicznym. W Polsce liczbę pacjentów z tym typem nadcisnienia można oszacować na 10–13% populacji ogólnej chorych

leczonych z powodu nadcisnienia tętniczego. Chorzy z opornym nadcisnieniem tętniczym charakteryzują się wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż chorzy z dobrą kontrolą farmakologiczną BP. Ryzyko sercowo-naczyniowe pozostaje też w związku z liczbą stosowanych leków hipotensyjnych.

Najczęściej obserwuje się pozorną oporność nadcisnienia tętniczego na leczenie wynikającą z następujących przyczyn:

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

Najczęstsze możliwe do zdefiniowania i często do usunięcia przyczyny oporności na leczenie to:

1. Brak modyfikacji stylu życia, w tym: przyrost masy ciała, spożywanie znacznych ilości alkoholu.
2. Przyjmowanie leków i substancji powodujących wzrost BP (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, kokaina, lukrecja itp.)
3. Nierozpoznana wtórna postać nadcisnienia tętniczego. Częste przyczyny: obturacyjny bezdech senny, choroby nerek, pierwotny hiperaldosteronizm, zwężenie tętnicy nerkowej.
4. Przeciążenie objętościowe spowodowane: nieodpowiednim leczeniem diuretykami, postępującą dysfunkcją nerek, znacznym spożyciem sodu.
5. Zaawansowane i nieodwracalne uszkodzenia naczyń prowadzące do istotnego zwiększenia stosunku grubości ściany do światła arterioli lub też obniżenia rozciągliwości dużych tętnic.

Częstość prawdziwego opornego nadcisnienia tętniczego, po odrzuceniu tych często trudnych do wyeliminowania przyczyn, jest znacznie mniejsza. U pacjentów z prawdziwym opornym nadcisnieniem tętniczym wartości SBP są na ogół bardzo wysokie, częściej stwierdza się u nich znaczny przerost lewej komory serca oraz upośledzoną funkcję nerek.

Tabela XXIII. Podstawowe zasady terapii hipotensyjnej u pacjentów z opornym nadcisnieniem tętniczym

Przed wdrożeniem dodatkowej terapii należy wykluczyć pozorną oporność i wyeliminować usuwalne przyczyny oporności
U pacjentów nieskutecznie leczonych lekiem blokującym układ RAA, diuretykiem oraz antagonistą wapnia w maksymalnych dawkach należy dołączyć antagonistę aldosteronu
W kolejnym kroku należy dołączyć α -adrenolityk (doksazosyna) lub β -adrenolityk (preferowane wazodylatacyjne)
W kolejnym kroku należy zamienić diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny na pętlowy, w szczególności przy znacznym upośledzeniu funkcji nerek
W kolejnym kroku należy rozważyć dołączenie leku bezpośrednio rozszerzającego tętniczkę (dihydralazyna) lub działającego ośrodkowo (klonidyna)
W wyjątkowych przypadkach rzeczywistego opornego nadcisnienia tętniczego, po wyczerpaniu wszystkich powyższych zaleceń farmakoterapii, można rozważyć procedury inwazyjne (denerwację nerek)
Kwalifikację do ewentualnego zabiegu denerwacji nerek pozostawia się hipertensjologom, a wykonanie kardiologiem inwazyjnym w wyspecjalizowanych ośrodkach

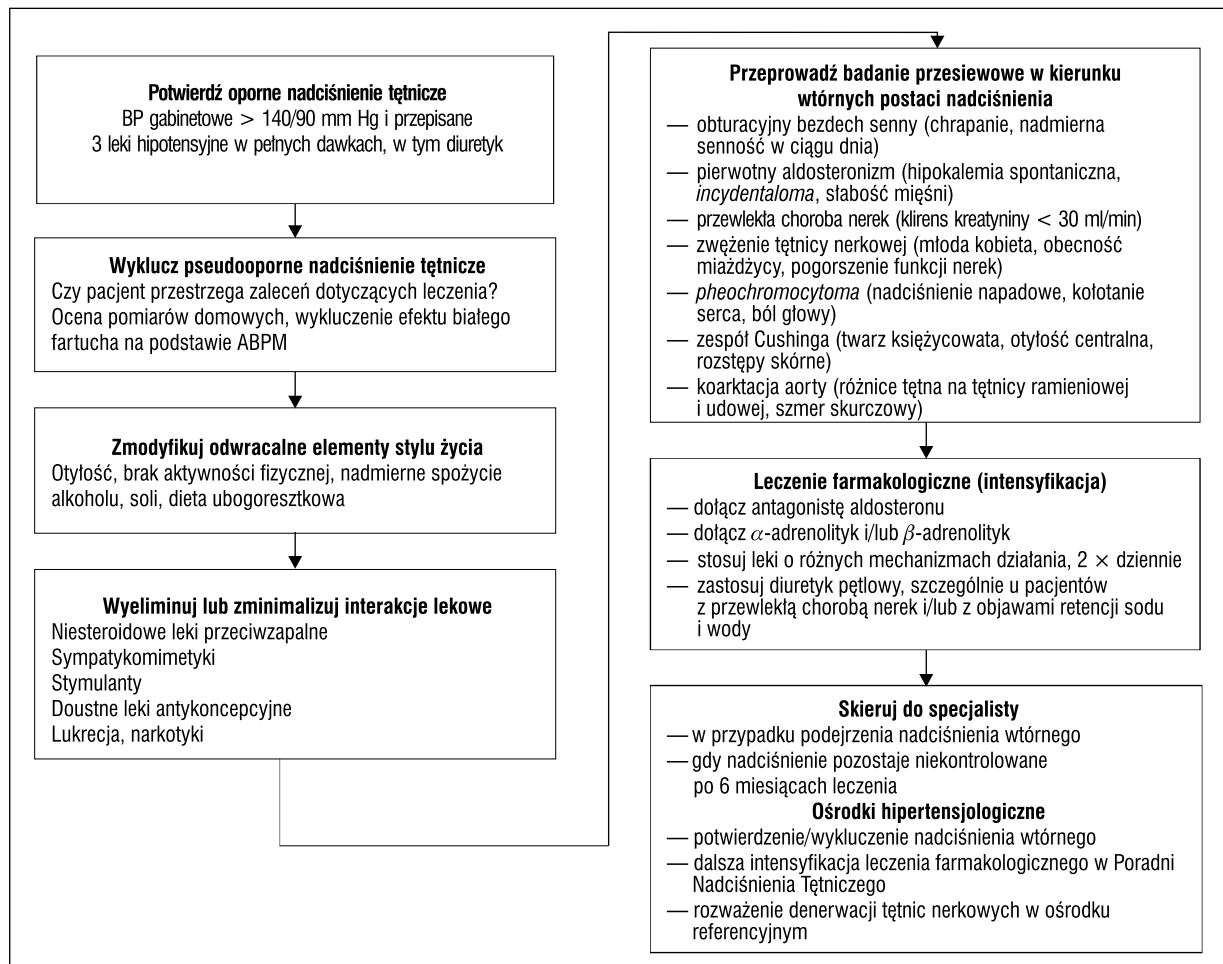
5.12.1. Terapia hipotensyjna opornego nadciśnienia tętniczego

Algorytm postępowania w nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie przedstawiono w tabeli XXIII i na rycinie 7.

Zalecanym i skutecznym schematem trójlekowej terapii hipotensyjnej jest lek hamujący układ RAA, diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny oraz antagonistą wapnia — u części chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym zamiana dotychczas stosowanych leków na rekomendowany schemat trójlekowy, w tym także w oparciu o preparaty złożone może być związana z poprawą kontroli BP. W przypadku opornego nadciśnienia tętniczego znana jest dobra odpowiedź na zastosowanie w następnym kroku antagonisty receptorów mineralokortykoidowych, szczególnie spironolaktonu, nawet w małych dawkach (25–50 mg/d.). Spadek wartości BP w odpowiedzi na podanie antagonisty aldosteronu można przypisać obniżeniu stężenia aldosteronu, które w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego często jest podwyższone na skutek ponownego wzrostu wydzielania

aldosteronu po wstępnej redukcji spowodowanej zablokowaniem układu RAA lub z powodu nierozpoznanego pierwotnego hiperaldosteronizmu. Można również rozważyć dołączenie α_1 -adrenolityku — doksazosyny lub β -adrenolityku. Przy wyborze leku β -adrenolitycznego podkreśla się korzyści ze stosowania preparatu o właściwościach naczyniorozszerzających (karwedilol, nebiwolol). W kolejnym kroku warto zastosować diuretyk pętlowy, szczególnie torasemid, zamiast leku tiazydowego/tiazydopodobnego, zwłaszcza przy upośledzonej funkcji nerek, a obowiązkowo u chorych z obniżonym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Zwraca się uwagę, że w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego skuteczne mogą być niektóre leki starszej generacji, to znaczy leki bezpośrednio rozszerzające tętniczki — dihidralazyna lub działające ośrodkowo sympatykolityki — klonidyna, rilmenidyna.

W przypadku opornego nadciśnienia tętniczego często konieczne jest stosowanie leków dwa razy na dobę.



Rycina 7. Algorytm postępowania w opornym nadciśnieniu tętniczym

5.12.2. Ablacja tętnic nerkowych (denerwacja nerek)

Denerwacja tętnic nerkowych ma solidne podstawy teoretyczne, aby oczekiwać skuteczności w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Pierwsze wyniki badań Symplicity-HTN1 i HTN2 wskazywały na dużą skuteczność zabiegu. Ponadto stwierdzano jej korzystny wpływ na profil glikemii oraz poprawę AHI u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym. Zainteresowanie denerwacją tętnic nerkowych i jej znaczenie jako ostatniego etapu leczenia opornego nadciśnienia tętniczego znacznie spadło po opublikowaniu wyników randomizowanego badania Symplicity-HTN3 — po 6 miesiącach obserwacji nie stwierdzono istotnego efektu hipotensyjnego. W przeprowadzonych subanalizach wykazano co prawda większą efektywność denerwacji u pacjentów rasy białej, poniżej 65. roku życia, bez niewydolności nerek i stosujących antagonistę aldosteronu, jednak nawet wówczas całkowita redukcja była nieznaczna, poniżej 10 mm Hg. Procedura okazała się natomiast bezpieczna. Z kolei w randomizowanym badaniu PRAGUE-15 wykazano, że denerwacja tętnic nerkowych jest tak samo skuteczna w obniżaniu BP, jak dołączenie spironolaktonu. Natomiast w randomizowanym badaniu DENERHTN wykazano, że u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, mimo stosowania leku hamującego układ RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydopodobnego wykonanie denerwacji jest bardziej skuteczne hipotensyjne niż dołączanie kolejnych leków hipotensyjnych, w tym spironolaktonu.

Według aktualnego „Stanowiska grupy ekspertów w sprawie zabiegów przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce”, opublikowanego jednak przed wynikami badań Symplicity-HTN3, PRAGUE-15 i DENERHTN, wskazaniem do zabiegu jest SBP w pomiarze klinicznym ≥ 160 mm Hg (średnia z 3 pomiarów) podczas stosowania co najmniej 3 leków hipotensyjnych w pełnych dawkach, w tym diuretyku. Konieczne jest u tych chorych wykluczenie wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego, a zwłaszcza pierwotnego hiperaldosteronizmu. Po badaniu Symplicity-HTN3 istnieją przesłanki, by pacjenci kwalifikowani do ablacji przyjmowali dodatkowo antagonistę aldosteronu.

Obecnie, do czasu potwierdzenia długoterminowej skuteczności denerwacji nerek, zaleca się pozostawienie kwalifikacji do tej procedury wyspecjalizowanym ośrodkom hipertensjologicznym, a wykonanie doświadczonego kardiologom inwazyjnym.

5.13. Stany zagrożenia życia

Sytuacje wymagające szybkiej interwencji z powodu wysokiego BP (≥ 180 i/lub 120 mm Hg) dzielą się na stany nagłe i pilne.

Tabela XXIV. Dożylnie leki hipotensyjne dostępne w Polsce

Urapidil Ebrantil 25 — 5 mg/ml (25 mg/5 ml) — ampulki po 5 ml Dawkowanie: 12,5–25 mg w bolusie, a następnie wlew 5–40 mg/min
Nitrogliceryna Perlinganit — roztwór do infuzji i.v. 1 mg/ml (10 mg/10 ml) — ampulki po 10 ml Nitracor — roztwór do wlewu i.v. 2 mg/ml (10 mg/5 ml) — ampulki po 5 ml Dawkowanie: 5 mg i.v., a następnie 4 mg/godz. i.v. we wlewie ciągłym
Esmolol Esmocard — 100 mg/10 ml — 10 mg/ml (100 mg/10 ml) — ampulki po 10 ml Esmocard — 2500 mg/10ml — 250 mg/ml (2,5 g/10 ml) — ampulki po 10 ml Dawkowanie: 0,5–1 mg/kg mc., a następnie 50–300 μ g/kg mc./min
Furosemid Furosemide Kabi, Furosemidum Polfarmex, Furosemidum Polpharma — 10 mg/ml (20 mg/2 ml) — ampulki po 2 ml Dawkowanie: 20–40 mg jednorazowo; w zależności od potrzeby kolejną dawkę 20 mg można podawać co 2 godz.; większe dawki podawać we wlewie

W stanach nagłych można stosować: labetalol i.v., nikardipinę i.v. oraz nitroprusydek sodu i.v. — obecnie niedostępne w Polsce

5.13.1. Stany nagłe (emergency)

Stany nagłe obejmują sytuacje, w których znacznie podwyższonym wartościom BP towarzyszą ostre powikłania stanowiące bezpośrednie zagrożenie życia (encefalopatia, zawał serca, ostry zespół wieńcowy, obrzęk płuc, udar mózgu, uraz głowy, zrzucawka, masywne krwawienie, rozwarstwienie aorty). W tych sytuacjach konieczna jest hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej i często rozpoczęcie parenteralnego leczenia hipotensyjnego. Terapia stanów nagłych związanych z nadciśnieniem tętniczym zależy od rodzaju uszkodzeń narządowych i może obejmować brak interwencji lub maksymalnie ostrożną redukcję BP w przypadku ostrego udaru mózgu do natychmiastowej redukcji BP w ostrym obrzęku płuc czy rozwarstwieniu aorty. W większości przypadków sugeruje się natychmiastowe obniżanie BP, dążąc do redukcji BP poniżej 25% w ciągu pierwszych godzin za pomocą dostępnych leków hipotensyjnych parenteralnych (tab. XXIV).

5.13.2. Stany pilne (urgency)

Stany pilne obejmują sytuacje, w których znacznie podwyższonym wartościom BP nie towarzyszą stany zagrożenia życia, u większości chorych nie jest wymagana hospitalizacja, ale trzeba natychmiast wdrożyć doustną skojarzoną terapię hipotensyjną, rzadziej leczenie parenteralne. Do stanów pilnych zalicza się na przykład sytuację związaną z odstawieniem lub redukcją dawek leków hipotensyjnych, krwotok z nosa, ostre kłębuszkowe zapalenie nerek z wysokim BP, nadciśnienie tętnicze wywołane lekami, nadciśnienie tętnicze związane z urazem rdzenia kręgowego.

6. Leczenie współistniejących czynników ryzyka (terapia pozahipotensyjna)

6.1. Leki hipolipemizujące

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, częściej niż w populacji ogólnej, współistnieje hipercholesterolemia, a u chorych z towarzyszącą cukrzycą również dyslipidemia aterogenna. Wyniki licznych badań dotyczących zastosowania statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej, w których znaczący odsetek badanej populacji stanowili pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wskazują, że optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez jednoczesne obniżenie BP i stężenia cholesterolu frakcji LDL. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi obowiązkowe zastosowanie statyny wynika z ogólnych wytycznych towarzystw kardiologicznych, które zalecają obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy poniżej 70 mg/dl. Ostatnie wyniki randomizowanych badań klinicznych, systematyczne przeglądy i metaanalizy postulują nawet opcjonalne obniżanie cholesterolu frakcji LDL poniżej 55 mg/dl u chorych najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Rozpoczęcie leczenia statynami zaleca się również u wszystkich chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka (ryzyko incydentu w ciągu 10 lat > 20%) bez powikłań sercowo-naczyniowych, niezależnie od stopnia nadciśnienia tętniczego (atorwastatyna w badaniu ASCOT), dążąc do uzyskania stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy poniżej 100 mg/dl, a według niektórych wytycznych towarzystw kardiologicznych poniżej 70 mg/dl. W badaniu ASCOT

wykazało ponadto, że dołączenie statyny do leczenia hipotensyjnego opartego na schemacie amlodipina–perindopril zmniejsza częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w większym stopniu niż dołączenie statyny do leczenia hipotensyjnego opartego na atenololu i diuretyku tiazydowym. Również u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i umiarkowanym ryzykiem (> 15–20%) należy zastosować leczenie statyną (rosuwastatyna w badaniu JUPITER), nawet w przypadku umiarkowanej hipercholesterolemii, dążąc do uzyskania stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 115 mg/dl (ryc. 8).

6.2. Leczenie przeciwplatekcyjne

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi obowiązkowe stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylosalicylic acid*) wynika z ogólnych wytycznych towarzystw kardiologicznych, które zalecają ASA w dawce 75 mg. W tych przypadkach zastosowanie ASA nie powinno być uzależnione od stopnia kontroli BP. Przydatnym preparatem złożonym przeznaczonym dla takich pacjentów jest skojarzenie β -adrenolityku z ASA (bisoprolol + ASA).

Niedawno opublikowana duża metaanaliza występowania poważnych krwawień u pacjentów leczonych długotrwale ASA zmieniła podejście do stosowania tego preparatu w prewencji pierwotnej. Wykazano, że w tej grupie pacjentów korzyści ze stosowania ASA mierzone różnicą między zmniejszeniem liczby incydentów sercowo-naczyniowych a zwiększeniem poważnych krwawień nie są w pełni udowodnione. Zastosowanie ASA w takim wskazaniu wymaga zatem oceny stosunku korzyści do ryzyka krwawień. Biorąc pod uwagę aktualne doniesienia, małą dawkę ASA należy również rozwa-

Sytuacja kliniczna	Wartość BP [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe BP 130–139/85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia 140–159/90–99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia 160–179/100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia ≥ 180/110
Brak czynników ryzyka				
1–2 czynniki ryzyka		Statyna LDL < 115 mg/dl	Statyna LDL < 115 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl
≥ 3 czynniki ryzyka		Statyna LDL < 115 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl
Powikłania narządowe, cukrzyca, PChN 3	Statyna LDL < 100 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego/PChN ≥ 4	Statyna LDL < 70 mg/dl	Statyna LDL < 70 mg/dl	Statyna LDL < 70 mg/dl	Statyna LDL < 70 mg/dl

Rycina 8. Wskazania do stosowania statyn u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym w zależności od globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego
PChN 3 — przewlekła choroba nerek w 3 stadium (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²); PChN ≥ 4 — przewlekła choroba nerek od 4 stadium (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)

Sytuacja kliniczna	Wartość BP [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe BP 130–139/85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia 140–159/90–99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia 160–179/100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia ≥ 180/110
Brak czynników ryzyka				ASA po normalizacji BP!
1–2 czynniki ryzyka				ASA po normalizacji BP!
≥ 3 czynniki ryzyka			ASA po normalizacji BP!	ASA po normalizacji BP!
Powikłania narządowe, cukrzyca, PChN 3	ASA	ASA po normalizacji BP!	ASA po normalizacji BP!	ASA po normalizacji BP!
Jawna choroba układu serco- naczyniowego/PChN ≥ 4	ASA	ASA	ASA	ASA

Rycina 9. Wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym w zależności od globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego

PChN 3 — przewlekła choroba nerek w 3 stadium (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²); PChN ≥ 4 — przewlekła choroba nerek od 4 stadium (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²); ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

żyć jedynie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim (20–30%) lub bardzo wysokim (>30%) globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym. U tych pacjentów w celu zminimalizowania ryzyka udaru krwotocznego zaleca się rozpoczynanie leczenia ASA dopiero po uzyskaniu pełnej kontroli BP (ryc. 9). W związku z postępującymi ograniczeniami stosowania ASA w prewencji pierwotnej można rozważyć u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym i umiarkowanym/wysokim ryzykiem zastosowanie alternatywnych preparatów antyagregacyjnych posiadających badania kliniczne (np. standaryzowany wyciąg z pomidorów, którego działanie przeciwpłytkowe jest słabsze niż ASA, lecz wielokierunkowe).

7. Metody poprawy kontroli ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem

Wyniki badań wykazały, że wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie wie, że ma podwyższone wartości BP, a jeśli nawet są świadomi swojej choroby, nie podejmują leczenia. Poza tym rzadko udaje się osiągnąć docelowe wartości BP, niezależnie od tego, czy terapię prowadzą specjaliści czy lekarze pierwszego kontaktu, a odsetek pacjentów świadomych obecności nadciśnienia tętniczego i konieczności kontroli BP jest stosunkowo niska, szczególnie w grupie chorych bez towarzyszących powikłań sercowo-naczyniowych.

W praktyce klinicznej można zidentyfikować dwie główne przyczyny złej kontroli nadciśnienia tętniczego:

1. nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjenta (brak współpracy);
2. inercja lekarzy.

Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia stanowi główną przyczynę złej kontroli BP. Pacjentów niewspółpracujących można podzielić na chorych przerywających na stałe terapię oraz nieprawidłowo stosujących leczenie (np. chorzy, którzy przyjmują leki nieregularnie, opóźniając przyjęcie leków lub wielokrotnie na krótko przerywający przyjmowanie zaleconych leków).

Inercja kliniczna (tzn. brak działań terapeutycznych mimo braku kontroli BP u pacjenta) wynika z kilku przyczyn: wątpliwości dotyczących ryzyka związanego z wysokimi wartościami BP, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, obawy przed zmniejszeniem perfuzji ważnych życiowo narządów poprzez obniżenie BP (zjawisko krzywej *J*) oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Słaba współpraca szczególnie często dotyczy zmian stylu życia, ale także stosowania przepisanych leków. W badaniach wykazano, że po 6 miesiącach ponad 1/3, a po roku około 1/2 osób może przerwać rozpoczętą terapię hipotensyjną. Ponadto w ciągu dnia 10% chorych zapomina przyjąć swój lek. Obecnie uważa się, że korzystny wpływ na stopień poinformowania i motywację pacjentów ma udostępnienie przygotowanych w przystępny sposób materiałów edukacyjnych udostępnionych w prasie, w gabinetach lekarskich czy aptekach. Zdecydowanie lepszą współpracę w zakresie terapii hipotensyjnej można uzyskać, upraszczając schemat terapii (preferowanie preparatów złożonych) i wprowadzając samodzielne domowe pomiary BP. Nie skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego wynika często z braku odpowiedniej współpracy chorego z lekarzem. Działania edukacyjne, wybiegające poza tradycyjny model leczenia chorego z nadciśnieniem tętniczym, mogą prowadzić do poprawy współpracy pacjenta z lekarzem oraz lepszej skuteczności terapii.

8. Nadciśnienie tętnicze wtórne

8.1. Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze wtórne występuje u 5–10% chorych na nadciśnienie. Przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki i zastosowanie właściwego leczenia przyczynowego nadciśnienia tętniczego wtórnego może doprowadzić do usunięcia przyczyny leżącej u podłoża jego rozwoju, czego wynikiem jest poprawa kontroli lub normalizacja BP oraz zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

U chorych na nadciśnienie tętnicze należy dokonać prostej przesiewowej oceny w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia. Może się ona opierać na wywiadzie, badaniu przedmiotowym i badaniach podstawowych.

Na wtórną postać nadciśnienia tętniczego mogą wskazywać zwłaszcza:

- znaczny wzrost BP (w tym także napadowe wyżki BP i tzw. przełom nadciśnieniowy);
- szybko postępujący rozwój nadciśnienia tętniczego lub pogorszenie kontroli BP;
- oporność na leczenie hipotensyjne;
- rozwój nadciśnienia tętniczego złośliwego;
- słaba odpowiedź na leczenie hipotensyjne;
- obecność powikłań narządowych nieproporcjonalnie wyrażonych do czasu trwania nadciśnienia tętniczego lub stopnia jego ciężkości.

Swoiste objawy i procedury diagnostyczne w kierunku poszczególnych wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego podsumowano w tabeli XXV.

8.2. Obturacyjny bezdech senny

8.2.1. Częstość występowania

Obturacyjny bezdech senny (OBS) występuje u stosunkowo wysokiego odsetka chorych na nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym (do 85%). Wyniki badań wskazują, że nawet u około 40–55% chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym może występować umiarkowany lub ciężki OBS wymagający odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Należy również podkreślić, że OBS wiąże się ze zwiększeniem ryzyka chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Z uwagi na częste współwystępowanie, wspólne mechanizmy patogenetyczne z nadciśnieniem tętniczym oraz ograniczony wpływ leczenia przyczynowego OBS na wysokość BP część ekspertów europejskich postuluje, by OBS uważać za „stan współistniejący”, a nie wtórną postać nadciśnienia tętniczego. Jednakże w zaleceniach amerykańskich (JNC7) OBS wymieniany jest jako istotna i odwracalna przyczyna nadciśnienia tętniczego wtórnego.

8.2.2. Wywiad, badanie przedmiotowe, nieprawidłowości w badaniach podstawowych i dodatkowych

Najczęstsze objawy OBS to nawykowe chrapanie, bezdechy oraz nadmierna senność w ciągu dnia. Do innych objawów OBS zalicza się następujące objawy nocne: nykturię, zwiększoną aktywność ruchową i potliwość w nocy, przebudzenia w czasie snu, duszność i/lub dławienie się w czasie snu, trudności z zaśnięciem, bezsenność, kołatanie serca, suchość w jamie ustnej i gardle oraz objawy refluksu żołądkowo-przełykowego. Oprócz nadmiernej senności w ciągu dnia do innych dziennych objawów OBS zalicza się: poranne zmęczenie, poranne bóle głowy, zaburzenia pamięci i koncentracji, upośledzenie libido i impotencję, zaburzenia psychoemocjonalne, zwiększoną częstość wypadków komunikacyjnych i w pracy. Wyniki badań wskazują jednak również, że u części chorych na nadciśnienie tętnicze objawy dzienne nawet ciężkiego OBS mogą być nieznacznie wyrażone.

W badaniu przedmiotowym najczęściej stwierdza się otyłość, zwłaszcza o charakterze otyłości brzusznej. Skorygowany obwód szyi ponad 48 cm (do zmierzonego w centymetrach obwodu szyi dodaje się 4 cm, jeśli pacjent choruje na nadciśnienie tętnicze, kolejne 3 cm, jeśli chrapie nawykowo i 3 cm, jeśli występują u niego epizody dławienia/duszenia się w nocy) znacznie zwiększa ryzyko współistnienia OBS.

Istotną przyczyną choroby mogą być zmiany anatomiczne w obrębie górnych dróg oddechowych, takie jak przerost języka, wydłużenie podniebienia miękkiego, przerost migdałków podniebiennych oraz zaburzenia drożności nosa. Rzadziej występują nieprawidłowości budowy twarzoczaszki, jak na przykład niedorozwój i/lub cofnięcie żuchwy.

Obturacyjny bezdech senny najczęściej współistnieje z zespołem metabolicznym, dlatego też u chorych z OBS obserwuje się w badaniach podstawowych zaburzenia metabolizmu glukozy i lipidów.

W ABPM u chorych z OBS można stwierdzić: zmniejszone obniżenie BP w nocy, a nawet brak spadku i wzrost BP w nocy. Na OBS mogą też wskazywać podwyższone wartości BP w godzinach porannych w HBPM. W badaniu holterowskim EKG u chorych z OBS można stwierdzić naprzemienne okresy brady- i tachykardii. W badaniu echokardiograficznym u chorych z OBS można stwierdzić przerost mięśnia lewej komory (zwłaszcza koncentryczny), powiększenie lewego przedsionka, zaburzenia głównie funkcji rozkurczowej i inne zmiany.

Tabela XXV. Objawy i wyniki badań mogące wskazywać na obecność wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego. Badania diagnostyczne wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego

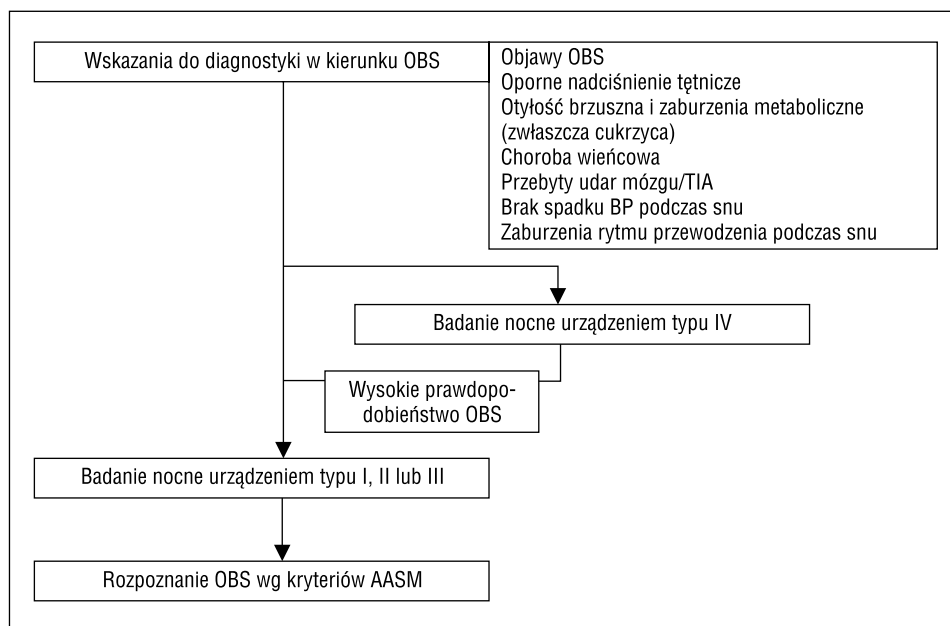
Przyczyna nadciśnienia tętniczego	Nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym, podmiotowym, badaniach podstawowych i dodatkowych wskazujące na wtórną przyczynę nadciśnienia tętniczego				Diagnostyka	
	Badanie podmiotowe	Badanie przedmiotowe	Badania podstawowe	Badania dodatkowe	Badanie pierwszego wyboru (przesiewowe)	Badania potwierdzające rozpoznanie
Obturacyjny bezdech senny	Charakterystyczne objawy — okres dnia i okres nocy* Ocena objawów za pomocą kwestionariuszy*	Otyłość brzuszna Zwiększony obwód szyi* Nieprawidłowości w obrębie twarzoczaszki	Podwyższone stężenie glukozy, zaburzenia lipidowe	Zmniejszony lub brak spadku BP w nocy w ABPM Podwyższone poranne wartości ciśnienia tętniczego w HBPM Zaburzenia rytmu i/lub przewodzenia w holterze EKG	Badanie nocne typu IV*	Badania nocne typu I–III*
Mięszkowa chorooba nerek	Wywiady zakazania lub nieprawidłowości budowy dróg moczowych, krwiomocz, nadużywanie leków przeciwbólowych, choroby nerek w wywiadach rodzinnych	Powiększone palpacyjnie nerki (w przypadku zwyrodnienia torbielowatego nerek)	Obecność białka, erytrocytów lub leukocytów w moczu, zmniejszone GFR	Różnie nasilona albuminuria i białkomocz	USG nerek	Szczegółowa diagnostyka choroby nerek
Pierwotny hiperaldosteronizm	Oslabienie mięśniowe, wywiady rodzinne zwłaszcza ciężkiego nadciśnienia tętniczego lub hipokaliemii o wczesnym początku i incydentów naczyniowo-mózgowych w wieku < 40 lat	Zaburzenia rytmu serca	Hipokaliemia (samoistna lub wywoływana lub nasilona przez diuretyki)	Przypadkowe wykrycie zmian w nadnerczu, nasilone powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego Zmniejszony lub brak spadku BP w nocy w ABPM	Wskaźnik aldosteronowo-reninowy*	Potwierdzające badania hormonalne* CT/MRI nadnerczy Cewnikowanie żył nadnerczowych
Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej (ZTN)	Nadciśnienie tętnicze o nagłym początku, nasilenie lub pogorszenie kontroli nadciśnienia Opome lub złośliwe nadciśnienie tętnicze Nawracające epizody obrzęku płuc	Szmer naczyniowy w śródbrzuszu	Szybkie pogorszenie czynności nerek (samoistne lub w toku przyjmowania inhibitorów układu RAA) Hipokaliemia	USG nerek: różnica długości nerek > 1,5 cm Mała nerka	USG doppler tętnic nerkowych	Angio-CT Angio-MR Arteriografia
ZTN — dysplazja włóknisto-mięśniowa	Nadciśnienie tętnicze o wczesnym początku (zwłaszcza u kobiet) Nasilenie lub pogorszenie kontroli nadciśnienia tętniczego Opome lub złośliwe nadciśnienie tętnicze Wywiad dysplazji włóknisto-mięśniowej lub rozwarstwienia tętnicy w innym obszarze naczyniowym	Szmer naczyniowy w śródbrzuszu	Szybkie pogorszenie czynności nerek (samoistne lub w toku przyjmowania inhibitorów układu RAA) Hipokaliemia	USG nerek: różnica długości nerek > 1,5 cm Mała nerka	USG doppler tętnic nerkowych	Angio-CT Angio-MR Arteriografia



Tabela XXV. Objawy i wyniki badań mogące wskazywać na obecność wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego. Badania diagnostyczne wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego (cd.)

Guz wydzielający katecholaminy	Napadowe wyższe ciśnienia tętniczego Bóle głowy, wzmożona potliwość, kołatanie serca i białosć skóry Guz chromocytoblastyczny w wywiadach rodzinnych	Zmiany skórne charakterystyczne dla nerwiakowłókniakowatości (plamy kawowe, nerwiako-włókniaki)	Hiperglikemia	Przypadkowe wykrycie zmian w nadnerczu (lub czasami poza nadnerczami)	Oznaczenie wolnych metoksykatecholamin w osoczu lub frakcjowanych metoksykatecholamin w moczu	CT lub MR jamy brzusznej i miednicy Scyntygrafia z MIBG znakowaną jodem-123 Przesiewowe badania genetyczne w kierunku mutacji patogennych
Zespół Cushinga	Szybki przyrost masy ciała, poliuria, polidypsja, zaburzenia psychologiczne	Typowa budowa ciała (otyłość centralna, twarz księżycowata, bawoli kark), czerwone rozstępy skórne, hirsutyzm, łatwe siniaczenie	Hiperglikemia	Przypadkowe wykrycie zmian w nadnerczu	Dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem Test hamowania 1 mg deksametazonu	Testy hamowania deksametazonem
Koarktaacja aorty	Chromanie przestankowe, bóle głowy, utraty przytomności, krwawienia z nosa	Słyszalne szmery w okolicy przedsercowej lub w okolicy międzyłopatkowej Zmniejszenie i osłabienie tętna na tętnicach udowych oraz obniżenie ciśnienia w tętnicy udowej w porównaniu z jednoczesnym pomiarem ciśnienia na kończynie górnej Różnica ciśnienia tętniczego między lewą a prawą kończyną górną	W RTG klatki piersiowej obraz „3”, nadżerki na dolnych krawędziach żeber	Nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym	Badanie echokardiograficzne	Angio-CT Angio-MR
Guz wydzielający reninę	Ciężkie/oporne nadciśnienie tętnicze, wzmożone pragnienie, wielomocz	Zaburzenia rytmu serca (w przypadku ciężkiej hipokaliemii)	Hipokaliemia	Przypadkowe wykrycie zmian w nerce	Ocena stężenia reniny lub aktywności reninowej osocza oraz stężenia aldosteronu	CT lub MR nerek

*szczegóły w tekście
angio-MR — angiografia za pomocą rezonansu magnetycznego; angio-CT — angiografia za pomocą tomografii komputerowej



Rycina 10. Algorytm diagnostyczny obturacyjnego bezdechu sennego

AASM — American Academy of Sleep Medicine; BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze; OBS — obturacyjny bezdech senny; TIA — przejściowe niedokrwienie mózgu

8.2.3. Diagnostyka w kierunku obturacyjnego bezdechu sennego

Należy rozważyć diagnostykę w kierunku OBS u chorych na nadciśnienie tętnicze:

- z objawami klinicznymi mogącymi wskazywać na OBS;
- opornym nadciśnieniem tętniczym;
- z otyłością brzuszną i zaburzeniami metabolicznymi (zwłaszcza z cukrzycą);
- współistniejącym z chorobą wieńcową;
- po przebytych udarach mózgu/TIA;
- z brakiem spadku BP w okresie snu;
- z zaburzeniami rytmu i/lub przewodzenia w okresie nocy.

Dostępne kwestionariusze, ja na przykład Skala Senności Epworth, Kwestionariusz Berliński, nie mają wystarczającej specyficzności, by na ich podstawie można było wykluczyć OBS. Mogą jednak pomóc wyodrębnić chorych charakteryzujących się wyższym ryzykiem występowania OBS i powinny wchodzić w skład podstawowej oceny chorego na nadciśnienie tętnicze.

W diagnostyce OBS stosowane są 4 typy urządzeń diagnostycznych:

- I. Polisomnografia pełna (PSG) wykonywana w pracowni snu.

- II. Polisomnografia przenośna (nieodzorowana), która posiada co najmniej 7 kanałów, w tym wszystkie potrzebne do oceny struktury snu i oddychania.
- III. Poligrafia, badanie ograniczone, wykonywane za pomocą aparatów, które monitorują co najmniej 4 zmienne, w tym ruchy oddechowe klatki piersiowej i brzucha, przepływ powietrza przez górne drogi oddechowe oraz utlenowanie krwi, bez oceny struktury snu.
- IV. Badanie, podczas którego rejestruje się nie więcej niż 2 zmienne. Do tej grupy należy pulsoksymetria nocna.

Zastosowanie poszczególnych urządzeń i schemat postępowania w przypadku podejrzenia OBS przedstawiono na rycinie 10.

8.2.4. Kryteria rozpoznania¹

Kryteria rozpoznania OBS — wymagane jest spełnienie łącznie kryteriów A, B i D lub tylko C i D:

- A. Przynajmniej jedno z poniższych trzech kryteriów zostało spełnione:
 - a. zasypianie wbrew własnej woli, nadmierna senność w ciągu dnia, nieefektywny sen, zmęczenie lub bezsenność;

¹Kryteria według American Academy of Sleep Medicine (AASM) — zmodyfikowane. W oryginalnym dokumencie podstawą rozpoznania choroby jest wielkość wskaźnika RDI (respiratory disturbance index — wskaźnik zaburzeń oddechowych) [łącznie oprócz bezdechów i oddechów splyconych dodatkowo ocenę epizodów RERA (respiratory effort related arousals) czyli wybudzenia spowodowane wysiłkiem oddechowym — wysiłek oddechowy powodujący przebudzenia]. Jednak wielu autorów, zwłaszcza publikacji dotyczących występowania OBS u chorych na nadciśnienie tętnicze używa wskaźnika AHI (apnea-hypopnea index, liczba bezdechów i splyconych oddechów na godziny snu) w celu rozpoznania i oceny zaawansowania OBS. Najczęściej różnica między RDI i AHI nie jest istotna klinicznie, poza tym wiarygodna ocena epizodów RERA jest możliwa w przypadku pomiaru ciśnienia przełykowego w czasie snu (ten pomiar nie jest standardowym odprawianiem każdej polisomnografii). Jeśli nie można ocenić epizodów RERA, AHI = RDI.

- b. przebudzenia z uczuciem zatrzymania oddechu, duszności lub dławienia;
 - c. partner pacjenta stwierdza podczas snu nawykowe chrapanie, bezdechy.
- B. W badaniu polisomnograficznym:
- a. stwierdzono co najmniej 5 epizodów oddechowych (wskaznik bezdechów i oddechów spłyconych, AHI) na godzinę snu ($AHI \geq 5$);
 - b. podczas powyższych epizodów stwierdzono pracę mięśni oddechowych.
- C. W badaniu polisomnograficznym:
- a. stwierdzono co najmniej 15 epizodów na godzinę snu ($AHI \geq 15$);
 - b. podczas powyższych epizodów stwierdzono pracę mięśni oddechowych.
- D. Powyższe objawy nie są związane z innymi zaburzeniami snu, chorobami (w tym neurologicznymi) lub stosowaniem leków i innych substancji.
- Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby:
- postać łagodna ($AHI \geq 5$ i ≤ 15);
 - postać umiarkowana ($AHI > 15$ i ≤ 30);
 - postać ciężka ($AHI > 30$).

8.2.5. Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego

W leczeniu OBS stosuje się następujące metody leczenia:

- metody behawioralne:
 - redukcja masy ciała (u wszystkich chorych);
 - unikanie spania w pozycji na plecach lub spanie w pozycji półsiedzącej (u chorych z łagodnym lub umiarkowanym OBS bez znacznej otyłości);
 - unikanie spożywania alkoholu (u wszystkich chorych);
 - zaprzestanie palenia tytoniu (u wszystkich chorych);
 - unikanie używania leków nasennych i narkotycznych leków przeciwbólowych (u wszystkich chorych);
- aparaty wysuwające żuchwę (asocjalne chrapanie i łagodna postać OBS nieustępujące po zastosowaniu leczenia behawioralnego);
- leczenie z użyciem dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych — CPAP (*continuous positive airway pressure*) (wszyscy chorzy z $AHI > 30$, chorzy z $AHI > 15$ oraz obecnością nasilonej senności w czasie dnia [> 10 pkt w Skali Senności Epworth] lub obecnością powikłań sercowo-naczyniowych);
- leczenie chirurgiczne (wskazania ustalane indywidualnie).

Spśród powyższych metod jedynie w odniesieniu do leczenia CPAP udowodniono jej korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego i śmiertelności. Wyniki badań wskazują również,

że regularne i odpowiednio długie stosowanie w nocy CPAP może być związane z obniżeniem BP, zwłaszcza u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym.

8.2.6. Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z OBS

Istnieje ograniczona ilość danych z badań klinicznych pozwalająca na sformułowanie zaleceń odnośnie leczenia hipotensyjnego u chorych z OBS. Pewne dowody z badań mogą wskazywać na korzyści ze stosowania antagonistów aldosteronu, wyrażające się nie tylko poprawą kontroli BP, ale również zmniejszeniem nasilenia OBS. Badania te były jednak oparte na małych liczebnie grupach chorych i niezbędne są kolejne badania. Dalsze badania są również konieczne w celu określenia potencjalnych korzyści ze stosowania denerwacji nerek u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z OBS.

8.2.7. Opieka nad chorym z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z OBS

Podczas każdej wizyty związanej z terapią nadciśnienia należy ocenić:

- u chorych z nierozpoznanym wcześniej OBS:
 - objawy i ryzyko występowania OBS,
 - wskazania do diagnostyki w kierunku OBS;
- u chorych z rozpoznanym OBS, dotychczas bez wskazań do leczenia CPAP:
 - stosowanie się do metod behawioralnych leczenia OBS,
 - wskazania do ponownej oceny nasilenia OBS;
- u chorych z rozpoznanym OBS i wskazaniami do leczenia OBS:
 - stosowanie się do metod behawioralnych leczenia OBS,
 - stosowanie się przez chorego do zaleceń leczenia aparatem CPAP, a także czynniki związane z niestosowaniem tej metody leczenia,
 - częstość i długość stosowania CPAP w nocy (możliwość odczytu danych z pamięci aparatu).

8.3. Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej

8.3.1. Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze wywołane zwężeniem tętnicy nerkowej (ZTN), określane także mianem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, jest postacią wtórnego nadciśnienia tętniczego spowodowanego nadmiernym wytwarzaniem reniny przez niedokrwioną nerkę. Znamienne ZTN nie tylko powoduje nadciśnienie tętnicze, ale upośledza również czynność wydalniczą, endokrynną oraz homeostatyczną nerek i jest przyczyną nefropatii niedokrwiennej. U części chorych ZTN jest przyczyną schyłkowej niewydolności nerek i konieczności leczenia nerkozastępcze-

go. Zwężenie tętnicy nerkowej najczęściej rozwija się w przebiegu miażdżycy. Drugą pod względem częstości przyczyną ZTN jest dysplazja włóknisto-mięśniowa, która została omówiona w osobnym podrozdziale.

8.3.2. Wskazania do diagnostyki w kierunku miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej

Diagnostykę w kierunku miażdżycowego ZTN należy rozważyć zwłaszcza u chorych:

- z nadciśnieniem tętniczym:
 - ciężkim,
 - opornym na leczenie,
 - złośliwym (przyspieszonym);
- z napadowymi obrzękami płuc o niewyjaśnionej przyczynie (tzw. zespół Pickeringa) i/lub z niewyjaśnioną zastoinową niewydolnością serca;
- z niewyjaśnioną niewydolnością nerek (również u chorych rozpoczynających leczenie nerkoza-
stępcze);
- z nowo powstałą azotemią lub pogorszeniem czynności nerek po podaniu leku hamującego układ RAA;
- z hipokaliemią, zwłaszcza w sytuacji przyjmowania diuretyków;
- szmerem naczyniowym w jamie brzusznej;
- z różnicą wymiarów nerek w osi długiej przekraczającą 1,5 cm lub z małą nerką.

Miażdżycowe ZTN należy także podejrzewać u chorych na nadciśnienie tętnicze z miażdżycą w innych łożyskach naczyniowych, między innymi naczyniach wieńcowych. Częstość występowania miażdżycowego ZTN koreluje z nasileniem miażdżycy w innych łożyskach naczyniowych.

8.3.3. Metody diagnostyki zwężenia tętnicy nerkowej

8.3.3.1. Badanie ultrasonograficzne tętnic nerkowych z dopplerowskim obrazowaniem przepływu

Zalecane jako podstawowe nieinwazyjne badanie diagnostyczne u chorych z podejrzeniem ZTN. Pozwala na ocenę tętnic zewnątrznerkowych oraz wewnątrznerkowych, lokalizację zwężenia i umożliwia ocenę etiologii zwężenia.

U chorych z podejrzeniem ZTN w USG tętnic nerkowych z dopplerowskim obrazowaniem przepływu i klinicznymi wskazaniami do zabiegu naprawczego przed wykonaniem zabiegu powinno być wykonane badanie angio-CT, angio-MR lub angiografia tętnic nerkowych.

Również w przypadku prawidłowego wyniku USG tętnic nerkowych z dopplerowskim obrazowaniem przepływu i istotnego klinicznego podejrzenia ZTN należy wykonać badanie angio-CT lub angio-MR tętnic nerkowych.

Badanie USG tętnic nerkowych z dopplerowskim obrazowaniem przepływu umożliwia odległą obserwację chorych po wykonanej korekcji ZTN (wykluczenie nawrotowego zwężenia) oraz ocenę postępu zmian u pacjentów leczonych zachowawczo. Badania u chorych po zabiegu korekcji zwężenia powinny być wykonywane bezpośrednio po zabiegu i po 6–12 miesiącach. Badanie w celu oceny powiększania się granicznych zmian leczonych zachowawczo powinno być wykonywane co rok. W powyższych grupach chorych w przypadku nagłego pogorszenia kontroli BP i/lub czynności nerek badanie dopplerowskie należy wykonać w trybie pilnym.

8.3.3.2. Angiografia za pomocą tomografii komputerowej (angio-CT)

Badanie zalecane w celu potwierdzenia rozpoznania ZTN (u chorych z prawidłową lub umiarkowanie upośledzoną funkcją nerek określoną jako eGFR > 30 ml/min).

Prawidłowy wynik angio-CT pozwala na wykluczenie istotnego hemodynamicznie zwężenia w głównym pniu tętnicy nerkowej. Zalety w porównaniu z angio-MR to lepsza rozdzielczość przestrzenna oraz mniej artefaktów u pacjentów ze stentami w tętnicach nerkowych. Badanie angio-CT powinno być rozszerzone o fazę urograficzną u pacjentów z małą marską nerką lub z krytycznym ZTN.

Wady tej metody obejmują: możliwość wystąpienia działań niepożądanych po dożylnym podaniu jodowego środka cieniującego oraz promieniowanie jonizujące pochłaniane przez pacjenta. Wadą metody jest również ograniczona zdolność oceny istotności zwężeń w tętnicach dodatkowych i wewnątrznerkowych.

8.3.3.3. Angiografia za pomocą rezonansu magnetycznego (angio-MR)

Badanie zalecane w celu potwierdzenia rozpoznania ZTN. Najwyższą skuteczność osiąga się przy zastosowaniu trójwymiarowej sekwencji echa gradientowego (3D GRE), wykonywanej po dożylnym podaniu środka cieniującego. Analiza badania opiera się zarówno na ocenie obrazów wyjściowych, jak i wielopłaszczyznowych rekonstrukcji przestrzennych. Badanie angio-MR wzmocnione środkiem cieniującym pozwala na wykluczenie istotnego hemodynamicznie zwężenia w pniu tętnicy nerkowej.

Metoda angio-MR jest przydatna w obrazowaniu naczyń nerki przeszczepionej; nefrotoksyczność paramagnetycznych środków cieniujących w dawkach, w jakich są one podawane do badań MR jest niska i występuje rzadko, należy jednak pamiętać o możliwości wystąpienia nerkopochodnego zwłóknienia u chorych z upośledzoną czynnością nerki. U chorych z istotnym upośledzeniem czynności nerki moż-

liwe jest wykonanie badania angio-MR bez podania środka kontrastowego (np. technikami true-FISP, TOF, PC), cechującego się nieco gorszą jakością uzyskanych obrazów w porównaniu z badaniem wzmocnionym środkiem cieniującym.

Wadami angio-MR są: nieco gorsza rozdzielczość przestrzenna, tendencja do zawyżania stopnia zwężenia, niemiarodajna ocena drożności niektórych protez wewnątrznaczyniowych (obecność artefaktów), słaba ocena tętnic o małej średnicy (< 2 mm) — w tym dodatkowych i wewnątrznerkowych.

8.3.3.4. Arteriografia tętnic nerkowych

Wykonywana jest w celu uwidocznienia tętnicy nerkowej i jej rozgałęzień. Polega na wprowadzeniu do aorty na wysokości tętnic nerkowych cewnika typu Pigtail i podaniu jodowego środka cieniującego. Badanie pozwala na bardzo dobre uwidocznienie głównych i ewentualnie dodatkowych tętnic nerkowych, zwłaszcza ich miejsc odejścia od aorty. Wskazane jest również wykonanie selektywnej angiografii tętnic nerkowych za pomocą cewników o odpowiednio dobranych krzywiznach końcówek.

Wskazaniem do wykonania arteriografii diagnostycznej jest występowanie objawów klinicznych nasuwających podejrzenie istotnego ZTN, w sytuacji gdy ostateczne rozpoznanie jest niemożliwe przy zastosowaniu wyłącznie badań nieinwazyjnych.

Wady metody to: narażenie chorego na zabieg inwazyjny, działanie promieni jonizujących i środka cieniującego o działaniu nefrotoksycznym.

W przypadku wątpliwości odnośnie etiologii zmiany badanie naczyniowe może być rozszerzone o wewnątrznaczyniowe badanie ultrasonograficzne (IVUS, *intravascular ultrasound*).

W ostatnich latach zaproponowano stosowanie pomiaru gradientu ciśnienia poprzez zwężenie za pomocą specjalnego przewodnika w celu wykrywania istotnego hemodynamicznego ZTN. Stosunek średniego ciśnienia w odcinku dystalnym do miejsca zwężenia do średniego ciśnienia w aorcie w spoczynku poniżej 0,9 wiązało się ze zjawiskiem nasilenia produkcji reniny. Stosunek ten koreluje z indukowanym przez papawerynę gradientem SBP w warunkach maksymalnej hiperemii o wartości powyżej 21 mm Hg. Wartość gradientu ciśnienia po podaniu dopaminy powyżej 20 mm Hg wiązała się z korzystną odpowiedzią BP na implantację stentów do tętnic nerkowych.

Zastosowanie arteriografii tętnic nerkowych ogranicza się do obrazowania przed angioplastyką i oceny ilościowej zwężenia. Można ją rozważyć także u pacjentów z istotnym klinicznym podejrzeniem ZTN, zakwalifikowanych do innego badania angiograficznego (np. angiografii tętnic wieńcowych).

8.3.3.5. Inne metody diagnostyczne

Nie zaleca się wykonywania scyntygrafii nerek z podaniem kaptoprilu, cewnikowania żył nerkowych, oznaczania aktywności reninowej osocza i testu z kaptoprilem jako testów przesiewowych w diagnostyce ZTN.

8.3.4. Leczenie miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej

Jak dotąd w żadnym randomizowanym badaniu nie udowodniono istotnego wpływu leczenia interwencyjnego na przebieg nadciśnienia tętniczego. Decyzja o implantacji stentu do tętnicy nerkowej zwężonej procesem miażdżycowym jest wypadkową wielu dodatkowych czynników klinicznych i wskaźników laboratoryjnych. Arbitralna granica zwężenia oszacowana na 60% jest niepokojąco niska i może skutkować zbyt pochopną klasyfikacją do zabiegu. Uwzględniając nierzadko błędne oszacowanie zwężenia w arteriografii, a ponadto wpływ dodatkowych parametrów klinicznych i nefrologicznych na decyzję o wykonaniu zabiegu, kwalifikacja i implantacja stentu powinny być wykonywane w doświadczonych ośrodkach hipertensjologicznych.

W opublikowanym w 2013 roku dużym randomizowanym badaniu (CORAL) stwierdzono, że u chorych z miażdżycowym ZTN zabieg rewaskularyzacji nie wiązał się z dodatkową korzyścią w odniesieniu do zmniejszenia częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych, zdarzeń sercowo-naczyniowych, poprawy funkcji nerek i obniżenia częstości powikłań nerkowych w porównaniu z chorymi leczonym wyłącznie farmakologicznie. W obu grupach obserwowano istotnie wyrażone obniżenie BP — zastosowano intensyfikację leczenia hipotensyjnego na podstawie schematu: ARB + antagonisty wapnia + diuretyk tiazydowy (średnie obniżenie SBP w toku całego badania wynosiło 16–17 mm Hg). Obniżenie SBP było bardziej wyrażone w grupie poddanej rewaskularyzacji (różnica pomiędzy grupami 2,3 — mm Hg).

Wskazania do rewaskularyzacji miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej przedstawiono w tabeli XXVI.

8.3.5. Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z miażdżycowym ZTN

U chorych z jednostronnym ZTN inhibitory ACE i antagoniści wapnia są skuteczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz mogą spowalniać postęp choroby nerek. W toku stosowania ACE-I, a także ARB nawet w przypadku jednostronnego ZTN należy pamiętać o zachowaniu ostrożności i monitorowaniu parametrów wydolności nerek. Znaczący spadek eGFR ($\geq 30\%$) lub wzrost kreatyniny w osoczu

Tabela XXVI. Wskazania do rewaskularyzacji miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej (ZTN)

W przypadku objawowego ZTN > 60% wtórnego do miażdżycy można rozważyć angioplastykę, raczej z implantacją stentu
W przypadku wskazań do angioplastyki zaleca się implantację stentów w ostialnych ZTN o etiologii miażdżycowej
Leczenie wewnątrznaczyniowe ZTN można rozważyć u pacjentów z zaburzoną funkcją nerek
U pacjentów z ZTN i nawracającą, zastoinową niewydolnością serca o nieustalonej etiologii lub z nagłym obrzękiem płuc i zachowaną funkcją skurczową lewej komory można rozważyć zastosowanie angioplastyki balonowej z implantacją stentu lub bez
Rewaskularyzację chirurgiczną można rozważyć u pacjentów poddawanych operacjom naprawczym aorty, chorych ze złożoną anatomią tętnic nerkowych lub po niepowodzeniu leczenia wewnątrznaczyniowego

(> 0,5 mg/dl) mogą być wskazaniem do rozważenia rewaskularyzacji. Inhibitory ACE i ARB są przeciwskazane w przypadku obustronnego ZTN i ZTN jedynej nerki.

Istnieją dowody, że diuretyki tiazdowe/tiazydopodobne, ARB i leki β -adrenolityczne są również skuteczne w osiąganiu docelowych wartości BP u chorych z ZTN.

W badaniu CORAL wykazano, że skutecznym hipotensyjnie skojarzeniem leków hipotensyjnych u chorych z miażdżycowym ZTN i trudnym w kontroli naciśnieniu tętniczym jest skojarzenie antagonisty receptora angiotensyny II, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego.

Wszyscy chorzy z ZTN o etiologii miażdżycowej powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi dotyczącymi prewencji chorób sercowo-naczyniowych.

8.3.6. Opieka nad chorym z naciśnieniem tętniczym współistniejącym z miażdżycowym ZTN

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek czas życia jest najkrótszy spośród osób z ZTN. Jednak długość życia jest również znacząco krótsza u pacjentów z ZTN bez schyłkowej niewydolności nerek. Śmiertelność 2-letnia u chorych przed wykonaniem rewaskularyzacji, z wyjściowymi stężeniami kreatyniny w osoczu poniżej 1,2 mg/dl, 1,2–2,5 mg/dl i powyżej 2,5 mg/dl wyniosła odpowiednio: 5%, 11% i 70%. Więcej niż 80% pacjentów umiera z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego też chorych z miażdżycowym ZTN należy traktować jak chorych bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

8.4. Zwężenie tętnicy nerkowej o etiologii dysplazji włóknisto-mięśniowej

Dysplazja włóknisto-mięśniowa (FMD, *fibromuscular dysplasia*) najczęściej dotyczy tętnic nerkowych i prowadzi do rozwoju naciśnienia tętniczego. Drugim co do częstości umiejscowieniem FMD są tętnice szyjne. FMD może występować w praktycznie wszystkich łóżyskach naczyniowych, częste jest też współwystępowanie FMD w kilku obszarach naczyniowych. W rejestrze francuskim u chorych z FMD w obrębie tętnic nerkowych częstość FMD w innych

obszarach naczyniowych wynosiła: tętnice szyjne (25%), tętnice kończyn dolnych (9%) i inne tętnice jamy brzusznej (31%). Ściana tętnicy zajęta przez FMD jest podatna na rozwarstwienie, może dochodzić także do rozwoju tętniaków. Zmiany dysplastyczne zlokalizowane w tętnicach szyjnych i kręgowych mogą współistnieć z tętniakami mózgu. Rozwarstwienie tętnicy nerkowej może mieć groźne następstwa kliniczne, prowadząc do nagłego rozwoju ciężkiego, opornego lub złośliwego naciśnienia tętniczego, utraty czynności nerki i zawału nerki. Do rozwarstwienia u chorych z FMD może dojść również w obrębie innych tętnic, w tym dogłowych i wieńcowych.

8.4.1. Definicja dysplazji włóknisto-mięśniowej

Dysplazja włóknisto-mięśniowa (FMD) jest idiopatyczną, odcinkową, niemiażdżycową i niezapalną chorobą naczyń, prowadzącą do zwężeń tętnic małego i średniego kalibru.

8.4.2. Wskazania do diagnostyki w kierunku dysplazji włóknisto-mięśniowej

Wskazania do diagnostyki w kierunku ZTN na podłożu FMD u chorych na naciśnienie tętnicze obejmują:

- wiek poniżej 30 lat, zwłaszcza u kobiet;
- naciśnienie tętnicze 3. stopnia (≥ 180 i/lub 110 mm Hg), naciśnienie tętnicze przyspieszone lub złośliwe;
- naciśnienie tętnicze odporne;
- małą nerkę bez wcześniejszego wywiadu uropatii;
- szmer w obrębie jamy brzusznej bez jawnych cech miażdżycy;
- FMD w przynajmniej jednym innym łóżysku naczyniowym.

Wskazania do diagnostyki w kierunku FMD w obrębie tętnic szyjno-głowych i w innych łóżyskach naczyniowych:

- należy rozważyć diagnostykę w kierunku FMD w obrębie tętnic szyjno-głowych u chorych z wywiadem epizodów niedokrwienych siatkówki lub mózgu, tętniaków wewnątrzmożgowych, krwawienia podpajęczynówkowego, roz-

warstwienia tętnic szyjnych lub głowowych lub z pulsującym szumem w uszach;

- u chorych z FMD w obrębie tętnic nerkowych należy rozważyć diagnostykę w kierunku bezobjawowej FMD w obrębie tętnic szyjno-głowowych, jeżeli jest prawdopodobne, że stwierdzenie zmian wpłynie na dalsze postępowanie;
- u chorych z FMD w obrębie tętnic nerkowych i/lub szyjno-głowowych należy rozważyć diagnostykę w kierunku zmian w innych łóżyskach naczyniowych (występujących rzadziej) w przypadku sugerujących objawów lub dotychczasowego wywiadu;
- diagnostyka w kierunku FMD jest także wskazana u chorych ze spontanicznym rozwarstwieniem tętnicy wieńcowej, zwłaszcza przy obecności nadciśnienia tętniczego lub innych sugerujących objawów;
- u chorych z FMD w obrębie tętnic szyjno-głowowych należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku tętniaków wewnątrzczaszkowych, jeżeli jest prawdopodobne, że stwierdzenie tętniaka wewnątrzczaszkowego wpłynie na dalsze postępowanie.

U chorych z FMD zaleca się zebranie wywiadu dotyczącego występowania u członków rodziny pierwszego stopnia wczesnego rozwoju nadciśnienia tętniczego, rozwarstwienia, tętniaka lub krwawienia mózgowego. Jeżeli w przypadku co najmniej jednego z tych pytań odpowiedź jest pozytywna, chory może poinformować swojego krewnego o możliwości występowania dziedzicznej FMD.

8.4.3. Diagnostyka zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu dysplazji włóknisto-mięśniowej

- Badanie USG tętnic nerkowych z dopplerowskim obrazowaniem przepływu:
 - jest badaniem przesiewowym w celu wykrycia ZTN w większości przypadków;
 - wyniki powinny być potwierdzone za pomocą innego badania w przypadku dodatniego wyniku badania oraz w przypadku negatywnego wyniku badania u chorego z istotnym podejrzeniem klinicznym.
- Badanie angio-MR lub angio-CT (preferowane):
 - jest zalecane w celu potwierdzenia FMD w obrębie tętnic nerkowych;
 - jest zalecane jako badanie przesiewowe (pierwszego wyboru), gdy przewiduje się że USG tętnic nerkowych z dopplerowskim obrazowaniem przepływu będzie nieoptymalne (otyły chory, zatrzymanie oddechu utrudnione lub niemożliwe, niska echogenność, małe doświadczenie);

— jest zalecane jako badanie przesiewowe (pierwszego wyboru), gdy podejrzenie FMD jest bardzo istotne i/lub jej rozpoznanie będzie miało poważne skutki kliniczne (bardzo młody wiek, nadciśnienie tętnicze złośliwe lub z powikłaniami, powikłania w innych łóżyskach naczyniowych, podwyższone stężenie kreatyniny).

- Dotętnicza arteriografia subtrakcyjna tętnic nerkowych jest zalecana u chorych z FMD potwierdzonym w angio-CT lub angio-MR, jeżeli rewaskularyzacja jest klinicznie uzasadniona:
 - u chorych z wysokim stopniem podejrzenia zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu FMD;
 - u chorych, u których po wykonaniu badań nieinwazyjnych rozpoznanie jest niepewne.

8.4.4. Leczenie zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu dysplazji włóknisto-mięśniowej

- U chorych na nadciśnienie tętnicze z ZTN na podłożu FMD rewaskularyzacja jest wskazana:
 - u chorych z nadciśnieniem tętniczym o niedawnym początku, jako leczenie z wyboru w celu normalizacji BP;
 - u chorych leczonych nieskutecznie (oporność na leczenie lub nietolerancja leków);
 - u chorych z niewydolnością nerek lub pogorszeniem funkcji nerek, zwłaszcza po podaniu ACE-I lub ARB;
 - u chorych ze zmniejszeniem wymiaru nerki ukrwionej przez istotnie zwężoną tętnicę.
- Angioplastyka tętnicy nerkowej jest metodą leczenia z wyboru istotnego zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu FMD. Wszczepianie stentu jest niezalecane z wyjątkiem okołozabiegowego rozwarstwienia.
- Leczenie chirurgiczne istotnego zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu FMD powinno być rozważone u chorych:
 - u których zwężenie jest powiązane ze złożonym tętniakiem;
 - z nawrotem zwężenia po dwóch nieskutecznych angioplastykach;
 - ze zmianą obejmującą podział tętnicy nerkowej i jej gałęzie.
- U chorych na nadciśnienie tętnicze z ZTN na podłożu FMD, u których rewaskularyzacja nie jest wskazana należy zalecić obserwację:
 - kliniczną (comiesięczna ocena wysokości BP do czasu uzyskania docelowych wartości, następnie regularna ocena);
 - biochemiczną (coroczne oznaczanie stężenia kreatyniny);

- obrazową (coroczna ocena długości nerki za pomocą USG).
- U chorych po przebytych zabiegach rewaskularyzacji ZTN na podłożu FMD zaleca się:
 - ocenę wysokości BP i eGFR po miesiącu od zabiegu;
 - wykonanie badania obrazowego nerek po 6 miesiącach lub wcześniej, w przypadku zwiększenia się wysokości BP lub stężenia kreatyniny.
- Chorych z FMD należy silnie zachęcać do zaprzestania palenia. Chorzy powinni być objęci programem zaprzestawania palenia za pomocą wszystkich dostępnych środków zalecanych w wytycznych.

8.5. Pierwotny hiperaldosteronizm

8.5.1. Definicja i częstota występowania

Pierwotny hiperaldosteronizm (PHA, *primary hyperaldosteronism*) określa się jako hormonalnie uwarunkowaną postać nadciśnienia tętniczego wywołaną autonomicznym wytwarzaniem aldosteronu. Stosując taką definicję, PHA rozpoznaje się poprzez wykazanie braku wpływu na stężenie aldosteronu czynników wpływających na jego wytwarzanie w warunkach fizjologicznych.

Pierwotny hiperaldosteronizm nie stanowi jednolitego zespołu pod względem patogenetycznym, a w zależności od profilu zmian hormonalnych i sposobu leczenia wyróżnia się kilka postaci:

- obustronny przerost kory nadnerczy;
- gruczolak kory nadnerczy;
- rodzinny hiperaldosteronizm typu I;
- rodzinny hiperaldosteronizm typu II;
- rodzinny hiperaldosteronizm typu III;
- rak nadnerczy wytwarzający aldosteron;
- ektopowe wytwarzanie aldosteronu (przez tkankę nowotworową).

Częstość występowania PHA u chorych na nadciśnienie tętnicze zależy od wartości BP. W ogólnej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze, PHA występuje u do 7% chorych (w zależności od definicji PHA). U chorych na oporne nadciśnienie tętnicze częstość występowania PHA szacuje się na 6–23%.

8.5.2. Obraz kliniczny

Objawy kliniczne PHA są wynikiem nadmiernego autonomicznego wytwarzania aldosteronu. W wyniku zwiększonego stężenia aldosteronu zwiększa się wydalanie potasu z moczem i zmniejsza się jego stężenie w osoczu, co prowadzi do hipokaliemii, która jest przyczyną większości objawów klinicznych PHA. Zmniejszenie stężenia potasu powoduje zaburzenia polaryzacji komórek mięśniowych, czego klinicznym

objawem jest osłabienie siły mięśniowej. Utrata zdolności do zagęszczania moczu przez nerki, wywołana nefropatią hipokaliemiczną, może prowadzić do poliurii i polidypsji. U części chorych stężenie potasu może mieścić się w zakresie wartości prawidłowych, wzrost BP może nie być istotnie wyrażony.

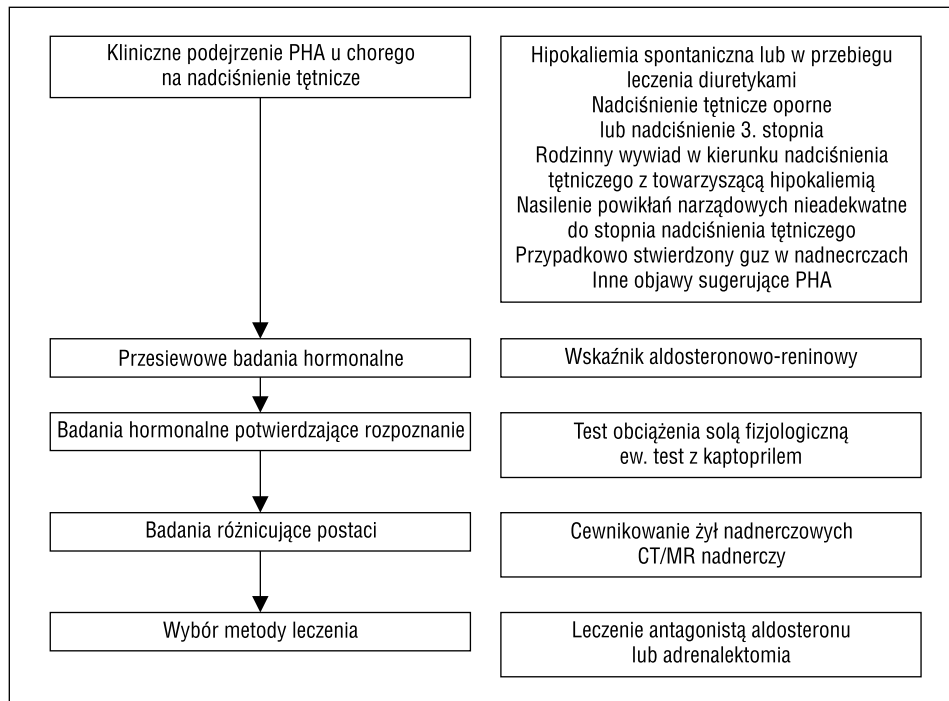
Przypuszcza się, że wywołując hipokaliemię oraz bezpośrednio wpływając na komórki mięśnia sercowego i układ przewodzący, zwiększenie stężenia aldosteronu może się przyczyniać do wystąpienia zaburzeń rytmu i przewodzenia. U chorych z PHA powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego są istotnie bardziej wyrażone niż u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. W ABPM u chorych z PHA można stwierdzić podwyższone wartości BP w nocy oraz zmniejszone obniżenie BP w nocy, a nawet brak spadku i wzrost BP w nocy. Pierwotny hiperaldosteronizm może także współistnieć z OBS, zwłaszcza u chorych z zespołem metabolicznym.

Wskazania do diagnostyki w kierunku PHA podsumowano na rycinie 11.

8.5.3. Badania przesiewowe w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu

Podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku PHA jest ocena wskaźnika aldosteronowo-reninowego (ARR, *aldosterone to renin ratio*). Przy wykonywaniu i ocenie ARR należy wziąć pod uwagę:

- u chorych z hipokaliemią należy wyrównać stężenie potasu, stosując odpowiednią suplementację, należy również kontrolować spożycie sodu w diecie (dieta normosodowa);
- należy zmodyfikować stosowane leczenie hipotensyjne:
 - leki istotnie wpływające na ARR należy odstawić 4 tygodnie przed badaniem: spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid, diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i pętlowe,
 - jeżeli wynik ARR jest niediagnostyczny i jeżeli nadciśnienie tętnicze może być kontrolowane za pomocą leków niewpływających na ARR (patrz poniżej), na 2 tygodnie przed badaniem należy odstawić: β -adrenolityki, ośrodkowych α_2 -agonistów (klonidyna, metyldopa), niesteroidowe leki przeciwzapalne (wyniki ARR fałszywie dodatnie) oraz ACE-I, antagonistów receptora angiotensyny, inhibitory reniny, dihydropirydynowych antagonistów wapnia (wyniki ARR fałszywie ujemne),
 - w celu kontroli nadciśnienia tętniczego powinno się stosować leki o najmniejszym wpływie na ARR: werapamil, hydralazylna, doksazosyna, prazosyna, terazosyna,



Rycina 11. Wskazania do diagnostyki w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu (PHA)

- niekiedy jednak, ze względu na wysokie wartości BP i choroby współistniejące, odpowiednia modyfikacja terapii hipotensyjnej nie jest możliwa i może być nawet związana ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego; w takich przypadkach podczas interpretacji wyników należy uwzględnić stosowane leczenie hipotensyjne;
- pobranie próbki krwi w celu ARR powinno być przeprowadzone w pozycji siedzącej, w godzinach 9.00–10.00 rano, chory przed pobraniem powinien spędzić 2–4 godziny w pozycji pionowej (siedzenie, stanie, chodzenie); przy pobieraniu krwi należy przestrzegać uzgodnionych z laboratorium zasad odpowiedniego zabezpieczenia materiału;
- z uwagi na fakt, że interpretacja ARR opiera się na wartościach przyjętych za nieprawidłowe na podstawie badań, a nie na wartościach referencyjnych zestawów używanych w laboratoriach, ARR powinno się oznaczać w laboratoriach, w których metody oznaczeń stężenia aldosteronu, aktywności reninowej osocza lub stężenia reniny zostały porównane z laboratoriami posiadającymi doświadczenie w diagnostyce PHA;
- najczęściej stosowaną wartość ARR wskazującą na możliwość występowania PHA uznaje się:
 - powyżej 30 (stężenie aldosteronu w ng/dl i aktywność reninowa osocza w ng/ml/h),
 - powyżej 830 (stężenie aldosteronu w pmol/l i aktywność reninowa osocza w ng/ml/h),

- aby uznać podwyższony ARR za wskazujący na możliwość PHA, stężenie aldosteronu w osoczu musi być co najmniej umiarkowanie zwiększone (np. > 15 ng/dl lub > 10 ng/dl),
- duży wpływ na wartość ARR ma także dolna granica oznaczania aktywności reninowej osocza, której wartość może różnić się przy korzystaniu z różnych zestawów i laboratoriów (wartość aktywności reninowej osocza uwzględniana przy wyliczaniu ARR nie powinna być niższa od 0,2 ng/ml/min),
- w ostatnich latach wprowadzono komercyjne testy umożliwiające oznaczenie stężenia reniny w osoczu, współczynnik konwersji ARR dla stężenia reniny powinien być opracowany osobno dla każdego testu;
- należy wziąć pod uwagę inne czynniki mogące wpłynąć na interpretację wyniku ARR: wiek (tzw. nadciśnienie tętnicze niskoreninowe u chorych w podeszłym wieku), stężenie kreatyniny, choroby towarzyszące, trudności podczas pobierania próbek, stosowanie preparatów hormonalnych (preparaty zawierające estrogen — wyniki ARR fałszywie dodatnie).

8.5.4. Badania potwierdzające rozpoznanie

Potwierdzenie rozpoznania PHA stanowi brak wpływu czynników zmniejszających stężenie aldosteronu w osoczu lub jego dobowe wydalanie z mo-

czem. Do badań biochemicznych potwierdzających rozpoznanie PHA zalicza się:

- test hamowania diety z dużą zawartością sodu;
- test hamowania 0,9% roztworem NaCl;
- test z fludrokortyzonem;
- test z kaptoprilem.

Przy wykonywaniu tych badań należy przestrzegać opisanych powyżej zasad jak w przypadku badań przesiewowych (wyrównanie stężenia potasu, dieta normosodowa, odpowiednia modyfikacja leczenia hipotensyjnego). W Polsce obecnie najczęściej stosowanymi testami są test hamowania 0,9% roztworem NaCl i test z kaptoprilem:

- test hamowania 0,9% roztworem NaCl polega na dożylnym podaniu choremu pozostającemu w pozycji półleżącej dożylnie 2 litrów 0,9-procentowego roztworu NaCl w ciągu 4 godzin. Stężenie aldosteronu w osoczu poniżej 5 ng/dl po zakończeniu testu oznacza rozpoznanie PHA mało prawdopodobne, powyżej 10 ng/dl — rozpoznanie PHA bardzo prawdopodobne. Wyniki w zakresie 5–10 ng/dl powinny być interpretowane indywidualnie. Ze względu na możliwość wystąpienia powikłań, takich jak pogorszenie kontroli BP czy zaostrenie niewydolności serca, należy zachować ostrożność podczas wykonywania tego testu;
- test z kaptoprilem — stężenie aldosteronu w osoczu (a także aktywność reninową osocza lub stężenie reniny) ocenia się przed podaniem 25–50 mg kaptoprilu i 2 godziny po jego podaniu. W warunkach prawidłowych stężenie aldosteronu ulega obniżeniu o powyżej 30%, u chorych z PHA pozostaje podwyższone, a aktywność reninowa osocza lub stężenie reniny pozostają zahamowane. Badanie wykonuje się po więcej niż jednej godzinie pionizacji. Chory podczas badania pozostaje w pozycji siedzącej, należy pamiętać o częstej kontroli BP.

U chorych z podejrzeniem rodzinnego PHA typu I wykonuje się badania genetyczne, oznaczanie wydalania 18-oksokortyzolu i 18-hydrokortyzolu z moczem lub test z deksametazonem.

8.5.5. Różnicowanie postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu

Po ustaleniu rozpoznania PHA na podstawie objawów klinicznych i badań biochemicznych należy określić charakter i lokalizację zmian w nadnerczach. Należy również zróżnicować postaci PHA — obustronny przerost kory nadnerczy i gruczolak kory nadnercza.

8.5.5.1. Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa (CT) jest obecnie podstawową metodą w obrazowaniu zmian w nadner-

czach. Jej czułość w wykrywaniu guzów nadnerczy przekracza 90%. Tomografia komputerowa umożliwia ocenę charakterystyki morfologicznej wykrytych guzów nadnerczy. Pozwala także na wykrycie przerostu nadnerczy (ocena anatomiczna). W piśmiennictwie podaje się różne normy dopuszczalnej grubości nadnerczy lub ich odnóg: nieprawidłowe odcinkowe pogrubienie pojedynczej odnogi nadnercza powyżej 5–7 mm lub całego gruczołu powyżej 7–10 mm.

8.5.5.2. Rezonans magnetyczny

Rezonans magnetyczny (MR) cechuje się podobną do CT czułością w wykrywaniu guzów nadnerczy (> 90%). Ocena charakteru wykrytych zmian opiera się na badaniu tak zwaną metodą przesunięcia chemicznego, która umożliwia potwierdzenie obecności lipidów w gruczolakach kory nadnerczy. Rezonans magnetyczny jest badaniem drugiego rzutu stosowanym w ocenie guzów nadnerczy, których nie udało się scharakteryzować w CT.

8.5.5.3. Scyntygrafia nadnerczy

Badania izotopowe nadnerczy charakteryzują się małą przydatnością w różnicowaniu postaci PHA. Nową metodą jest PET-CT z zastosowaniem ¹¹C-metomidatu. Wstępne obserwacje wskazują na potencjalną możliwość zastosowania tej metody w różnicowaniu postaci PHA.

8.5.5.4. Cewnikowanie żył nadnerczowych

Cewnikowanie żył nadnerczowych (AVS, *adrenal venous sampling*) jest metodą z wyboru w różnicowaniu postaci PHA (ryc. 11). Można je wykonywać jedynie w ośrodkach mających odpowiednie doświadczenie. W takich ośrodkach skuteczność tego badania, określana na podstawie uzyskania diagnostycznie przydatnych wyników, sięga ponad 90%. U niektórych chorych AVS i stwierdzenie „lateralizacji” wydzielania aldosteronu pozwala na rozpoznanie gruczolaka kory nadnerczy mniejszego niż 1 cm, niewidocznego w CT. Podczas AVS pobiera się próbki krwi z obu żył nadnerczowych i z żyły głównej dolnej poniżej odejścia żył nerkowych. W pobranych próbkach oznacza się stężenie aldosteronu i kortyzolu. Właściwe pobranie próbek potwierdza stwierdzenie wyższego stężenia kortyzolu w próbkach z żył nadnerczowych niż w próbce z żyły głównej dolnej (współczynnik selektywności). Oznaczenie to jest wykonywane śródzabiegowo, co umożliwia pobranie kolejnych próbek w przypadku nieuzyskania próbek z żył nadnerczowych. Właściwa ocena stężenia aldosteronu wymaga określenia współczynnika stężenia aldosteronu do stężenia kortyzolu w danej próbce.

Obecnie powszechnie akceptowany jest pogląd, że „lateralizację” sekrecji aldosteronu potwierdza stosunek współczynników z próbek z żył nadnerczowych co najmniej 4:1. Badanie można wykonać w trakcie wlewu ACTH lub bez podania ACTH.

Cewnikowanie żył nadnerczowych powinno być wykonane u chorych z rozpoznaniem PHA, u których rozważane jest wykonanie adrenalektomii, z wyjątkiem chorych:

- w wieku poniżej 35 lat, z istotnie podwyższonym stężeniem aldosteronu, spontaniczną hipokaliemią i ewidentnym obrazem w CT/MR: jednostronny gruczolak (niektórzy autorzy przyjmują dodatkowe kryterium > 10 mm), prawidłowe nadnercze po stronie przeciwnej (część ośrodków wykonuje jednak AVS u wszystkich chorych niezależnie od wieku i wyniku badań obrazowych);
- z nieakceptowalnie wysokim ryzykiem związanym z adrenalektomią (np. chorzy w wieku podeszłym z istotnymi chorobami współistniejącymi);
- z podejrzeniem raka nadnercza;
- z wykazaniem rodzinnym PHA typu I lub III;
- z wynikiem badania PET-CT z zastosowaniem ¹¹C-metomidatu wskazującym na zmianę jednostronną i brakiem możliwości wykonania AVS;
- z ciężkim przebiegiem PHA, włączając wysokie stężenie aldosteronu i hipokaliemię; z jednostronną zmianą w CT i wykluczonym rodzinnym PHA typu I i III oraz brakiem możliwości wykonania AVS.

8.5.6. Leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu

W przypadku udokumentowanego jednostronnego PHA spowodowanego przez gruczolak produkujący aldosteron czy jednostronny przerost kory nadnerczy leczeniem z wyboru jest jednostronna laparoskopowa adrenalektomia, podczas gdy terapia za pomocą antagonistów aldosteronu jest wskazana u pacjentów z obustronną chorobą nadnerczy (idiopatyczny przerost kory nadnerczy lub obustronne gruczolaki). Hiperaldosteronizm wrażliwy na glikokortykosteroidy należy leczyć przy użyciu małych dawek długodziałającego glikokortykosteroidu, na przykład deksametazonu.

U pacjentów z chorobą obu nadnerczy oraz u osób, u których z różnych przyczyn nie wykonano adrenalektomii w przypadku jednostronnego pierwotnego aldosteronizmu, wskazane jest stosowanie antagonistów aldosteronu. Wstępna dawka spironolaktonu powinna wynosić 12,5–25 mg raz dziennie. Najmniejszą skuteczną dawkę należy określić, zwiększając stopniowo dawkowanie do 100 mg dziennie lub więcej. W celu unikania stosowania dużych dawek

spironolaktonu, mogących wywierać działania niepożądane, można dołączyć diuretyk tiazydowy, amilorid lub triamteren. Eplerenon to nowszy, selektywny antagonist receptoru mineralokortykoidowego, charakteryzujący się niższym działaniem antyandrogenowym i agonistycznym na receptor progesteronowy, dlatego cechuje się mniejszym odsetkiem działań niepożądanych. Siłę antagonistycznego działania eplerenonu w stosunku do spironolaktonu ocenia się na 60%. Z powodu krótszego czasu działania lek należy stosować częściej niż raz na dobę (rozpoczynając od 25 mg 2 × dziennie). Jednak lek ten na terenie Unii Europejskiej nie jest zarejestrowany do leczenia PHA.

8.6. Guzy wydzielające katecholaminy

8.6.1. Definicja

Guzy nadnerczowe wydzielające katecholaminy określane są terminem guz chromochłonny (*pheochromocytoma*), pozostałe guzy z komórek chromochłonnych poza nadnerczami to przyzwójaki (*paraganglioma*), które mogą być również czynne hormonalnie. Stosuje się wspólny skrót dla hormonalnie czynnych guzów wydzielających katecholaminy — PPGL (*pheochromocytoma* i *paraganglioma* — guz chromochłonny i przyzwójaki).

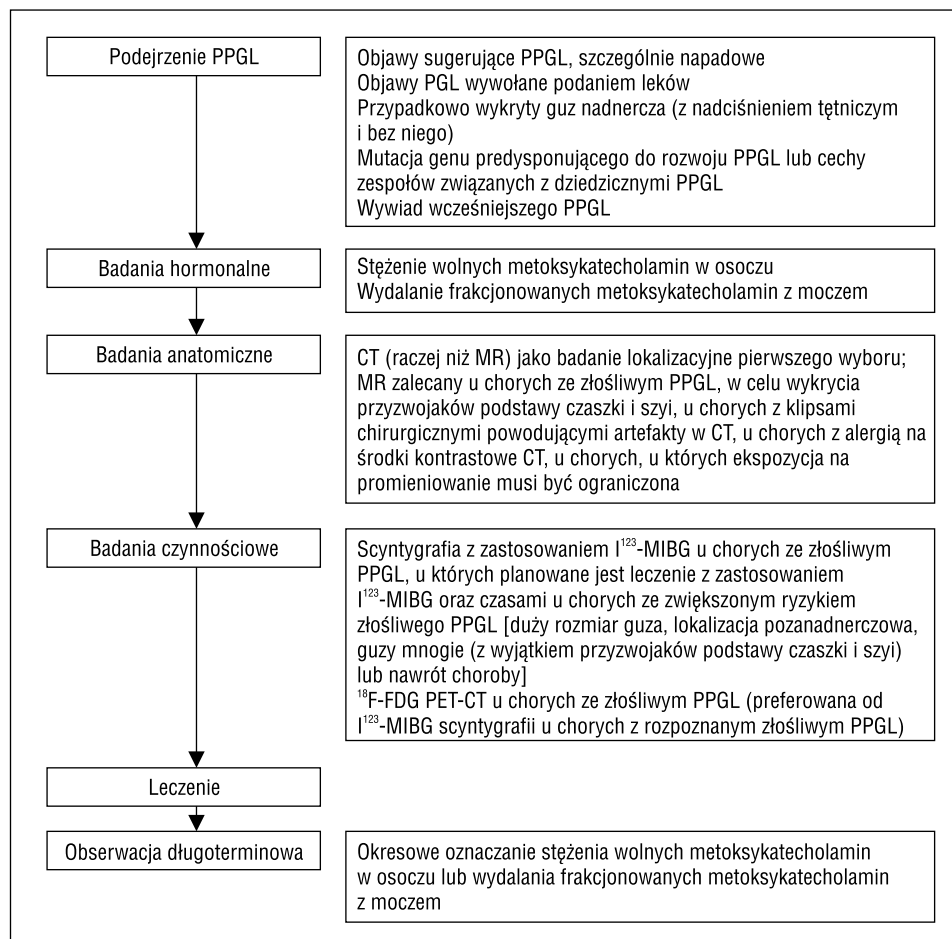
Szacuje się, że 80–85% guzów z komórek chromochłonnych jest zlokalizowanych w nadnerczach (guzy chromochłonne), pozostałe 15–20% to przyzwójaki pozanadnerczowe.

8.6.2. Obraz kliniczny

Wzajemna proporcja między noradrenaliną i adrenaliną uwalnianymi przez guz chromochłonny decyduje o bogatej symptomatologii klinicznej. Cechą charakterystyczną jest napadowe występowanie objawów, które mogą mieć różne nasilenie i nawracać z różną częstością. Do czynników wyzwalających należą: wysiłek fizyczny, uciśnięcie brzucha, obfity posiłek, niektóre leki (efedryna, fenylefryna, ACTH, fenotiazyna, amfetamina, metoklopramid, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki stosowane do znieczuleń), sytuacje stresowe, alkohol. Uwolnienie katecholamin przez guz może być wywołane również podaniem glikokortykosteroidów. Guz chromochłonny może też przebiegać bezobjawowo (również z prawidłowym BP).

Najczęściej zgłaszane objawy, zwykle występujące napadowo to:

- napadowe wyżki BP (charakterystyczne są duże wahania BP), które mogą trwać od kilku czy kilkunastu minut do kilku godzin;
- nadciśnienie tętnicze utrwalone;
- ból głowy;
- nadmierne pocenie się;



Rycina 12. Algorytm diagnostyczny rozpoznania klinicznego PPGL

- kołatanie serca;
- błądliwość skóry;
- drżenie mięśniowe;
- uczucie niepokoju;
- hipotensja ortostatyczna.

W badaniu przedmiotowym można stwierdzić błądliwość i wilgotną skórę, nadmiernie rozszerzone źrenice, najczęściej jednak nie występują objawy charakterystyczne dla PPGL. W badaniach biochemicznych może być stwierdzane podwyższone stężenie glukozy. W ABPM może występować duża zmienność wartości BP oraz zmniejszone obniżenie BP w nocy, a nawet brak spadku i wzrost BP w nocy.

8.6.3. Diagnostyka w kierunku PPGL

Podstawowym kryterium rozpoznania klinicznego PPGL czynnych hormonalnie jest stwierdzenie zwiększonego wydalania metabolitów katecholamin lub (mniej wiarygodne) samych katecholamin z moczem lub ich podwyższonych stężeń w surowicy oraz zlokalizowanie guza w badaniach obrazowych. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie badania histologicznego guza. Algorytm diagnostyczny

przedstawiono na rycinie 12. Rozpoznanie nieczynnego hormonalnie PPGL opiera się na podstawie badań obrazowych i czynnościowych. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie badania histopatologicznego guza.

Jako najbardziej przydatne (o największej czułości) badania biochemiczne uważa się ocenę stężenia wolnych metoksykatecholamin w osoczu oraz oznaczanie wydalania frakcjonowanych metoksykatecholamin z moczem. Podkreśla się, że największą czułość wykazuje oznaczanie wolnych metoksykatecholamin w osoczu (czułość 97–99%, swoistość 82%). Oznaczanie wydalania adrenaliny i noradrenaliny w moczu cechuje się mniejszą czułością i swoistością, a najmniejszą przydatność diagnostyczną mają oznaczenia stężeń kwasu wanilinomigdałowego i dopaminy w moczu oraz stężeń katecholamin we krwi. W rzadkich przypadkach wykonuje się test hamowania wydzielania noradrenaliny klonidyną (ocena stężenia metanoradrenaliny przed i po 3 godzinach od podania leku).

Badania anatomiczne u chorych z PPGL wykonuje się po wykazaniu nadmiernego stężenia metabolitów katecholamin w osoczu lub moczu (ryc. 12).

Badania lokalizacyjne w kierunku PPGL wykonuje się również u osób nosicieli mutacji predysponujących do rozwoju PPGL. W diagnostyce obrazowej PPGL przydatne są CT i MR.

8.6.4. Leczenie PPGL

Napadowy wzrost BP w przebiegu PPGL wydzielającego katecholaminy można opanować, podając fentolaminę *i.v.* zazwyczaj w dawce 2–5 mg i powtarzając wstrzyknięcie w razie potrzeby.

Metodą leczenia z wyboru jest operacyjne usunięcie PPGL wydzielającego katecholaminy.

Istotne znaczenie ma odpowiednie przygotowanie chorego do operacji zmierzające do obniżenia BP, zmniejszenia częstotliwości rytmu serca i opanowania napadowych zwyżek BP oraz innych objawów zależnych od nadmiaru krążących katecholamin. W tym celu stosuje się przez 2–3 tygodnie α -adrenolityki: fenoksybenzaminę (w zwiększonych dawkach od 10 mg 2 \times dziennie do maks. 1 mg/kg/d. *p.o.* w 2–3 dawkach podzielonych) lub dokazosynę (w stopniowo zwiększanych dawkach od 2 mg do maks. 32 mg/d. *p.o.* w 1–2 dawkach podzielonych). Jako drugi lek hipotensyjny w przypadku nieskuteczności blokady receptorów α można dołączyć antagonistę wapnia (nifedipina lub amlodipina). U chorych ze znacznie przyspieszoną czynnością serca pożądane jest dołączenie kardioselektywnego β -adrenolityku, ale dopiero po zablokowaniu receptorów α . Aminy katecholowe uwalniane przez PPGL oddziałują zarówno na receptory α -, jak i β -adrenergiczne. Podanie β -adrenolityku bez uprzedniej blokady receptorów α jest przeciwwskazane, gdyż grozi wzmożoną aktywacją tych receptorów i w konsekwencji istotnym wzrostem BP. Nie powinno się stosować β -adrenolityków oddziałujących jednocześnie na receptory adrenergiczne α i β (labetalol i karwedilol). W przygotowaniu chorego do operacji ważne jest wyrównanie hipowolemii

przez odpowiednią podaż sodu i płynów w celu uniknięcia hipotensji ortostatycznej.

8.6.5. Długoterminowa opieka nad chorymi z PPGL

Po chirurgicznym usunięciu PPGL konieczna jest wieloletnia obserwacja chorego, obejmująca kontrolę BP oraz stężenia metoksykatecholamin w osoczu lub ich wydalania z moczem. Pierwsze oznaczenie po operacji w celu wczesnego wykrycia ewentualnej wznowy guza lub pojawienia się hormonalnie czynnych przerzutów należy wykonać w zależności od obrazu klinicznego (predyspozycja genetyczna, wielkość guza, guzy mnogie) po upływie 6–12 miesięcy, a następnie corocznie.

8.6.6. Badania genetyczne u chorych z PPGL

Postęp biologii molekularnej w diagnostyce PPGL z każdym rokiem przynosi odkrycie nowych genów predysponujących do wystąpienia choroby. Poza 8 genami (*RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*) odpowiedzialnymi za najczęstsze zespoły dziedziczne PPGL, znane są obecnie kolejne geny predysponujące: *MEN 1*, *MAX*, *TMEM127*, *EGLN1/PHD2*, *KIF1 β* , *IDH1*, *HIF2 α* . Częstość genetycznie uwarunkowanych postaci PPGL ocenia się obecnie na 30–40%. Dodatkowo w Polsce stwierdzono tak zwaną mutację założycielską genu *SDHD*. Z tego powodu u wszystkich chorych z PPGL zaleca się wykonanie oznaczeń genetycznych w kierunku znanych mutacji związanych z rozwojem PPGL.

8.6.7. Inne rzadziej występujące wtórne postaci nadciśnienia tętniczego

Inne, rzadko występujące wtórne postaci nadciśnienia tętniczego — guz aparatu przykłębuszkowego wydzielający reninę, koarktacja aorty, zespół Cushinga — omówiono w tabeli XXV.

9. Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży

Z danych opartych na wynikach randomizowanych, reprezentatywnych badań populacyjnych wynika, że nadciśnienie tętnicze dotyczy 3–5% dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat i jego częstość wzrasta wraz z wiekiem. W badaniach OLAF i OLA przeprowadzonych z udziałem reprezentatywnej próby populacyjnej, podwyższone BP powyżej 95. centyla (cc) dla płci i wieku oceniane jako średnia z drugiego i trzeciego pomiaru w trakcie jednej wizyty, stwierdzano u 6,9% dzieci w wieku 3 lat, 7,7% dzieci w wieku 6–10 lat i 6,2% młodzieży w wieku 10–20 lat. W pojedynczych badaniach polskich (3 pomiary w trakcie 3 niezależnych wizyt) nadciśnienie tętnicze stwierdzano u około 10% młodzieży wielkomięskiej w wieku 18 lat, co odpowiada częstości nadciśnienia tętniczego w grupie młodych dorosłych w wieku 20–30 lat. W wieku rozwojowym nadciśnienie tętnicze wtórne stanowi główną przyczynę nadciśnienia u dzieci młodszych. Wraz ze wzrostem częstości otyłości u dzieci i młodzieży wzrasta częstość nadciśnienia pierwotnego i spośród wszystkich dzieci diagnozowanych z powodu nadciśnienia jego częstość wynosi około 50%.

Poniższe zalecenia dotyczące postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u dzieci i młodzieży opracowano na podstawie opublikowanych wcześniej zaleceń *4th Report of National High Blood Pressure Working Group*, zaleceń pediatrycznych ESH, ESC, *American Heart Association (AHA)*, *American Academy of Pediatrics (AAP)*, zaleceń szczegółowych innych towarzystw naukowych, przeglądu piśmiennictwa oraz opinii eksperckich.

9.1. Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku nadciśnienia tętniczego

Zgodnie z zaleceniami ESH i *4th Report of National High Blood Pressure Working Group*, BP powinno być mierzone u dzieci powyżej 3. roku życia co najmniej raz w roku w trakcie rutynowych wizyt kontrolnych oraz wizyt związanych z problemami zdrowotnymi. U dzieci poniżej 3. roku życia pomiar BP zalecany jest w wybranych przypadkach i dotyczy dzieci z rozpoznaniem problemem zdrowotnym (tab. XXVII). W Polsce obowiązuje rozporządzenie Ministra Zdrowia, zgodnie z którym BP powinno być mierzone u każdego dziecka powyżej 12. miesiąca życia w trakcie każdej wizyty lekarskiej. Zasadność takiego postępowania nie znajduje potwierdzenia w stanowiskach towarzystw naukowych i wynikach badań epidemiologicznych. Pomiar BP u młodszych dzieci jest obciążony dużym ryzykiem

niepowodzenia ze względu na brak współpracy ze strony dziecka: u dzieci w 1. roku życia niemiaraodajny pomiar BP ma miejsce w 41% przypadków, u dzieci w 3 roku życia w 20% i ogółem u 9% dzieci w wieku 3–6 lat.

9.2. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego

9.2.1. Definicje i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży

Zgodnie z ogólnie przyjętą definicją nadciśnienia tętniczego u dzieci, do rozpoznania nadciśnienia wymagane jest stwierdzenie w trakcie 3 niezależnych pomiarów wartości BP równych lub przekraczających 95. cc dla wieku, płci i wzrostu. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży zależy od metody pomiaru. Na podstawie pomiaru gabinetowego (osłuchowy lub automatyczny) wyróżnia się:

- **prawidłowe BP** — wartości BP poniżej 90. cc dla danej płci, wieku i cc wzrostu danego pacjenta;
- **ciśnienie wysokie prawidłowe (Europa)/stan przednadcisnieniowy (Stany Zjednoczone)** — wartości SBP i/lub DBP między 90. i 95. cc, a u młodzieży wartości BP powyżej 120/80 mm Hg;
- **nadcisnienie tętnicze** — średnie wartości SBP i/lub DBP ocenione na podstawie przynajmniej 3 niezależnych pomiarów większe lub równe 95. cc dla płci, wieku i cc wzrostu dziecka;
- **nadcisnienie białego fartucha** — wartości BP w pomiarach wykonywanych przez personel medyczny przekraczają 95. cc, a w pomiarach wykonywanych w warunkach domowych lub w ABPM mieszczą się w granicach normy;
- **nadcisnienie tętnicze 1. stopnia** — wartości BP w granicach od 95. cc do maksymalnie + 5 mm Hg powyżej 99. cc dla płci, wieku i wzrostu dziecka;
- **nadcisnienie tętnicze 2. stopnia** — wartości BP przekraczają 99. cc dla płci, wieku i wzrostu o więcej niż 5 mm Hg.

W klasyfikacji nadciśnienia tętniczego u dzieci przyjętej zarówno w zaleceniach europejskich, jak i w Stanach Zjednoczonych nie wyodrębniono nadciśnienia ciężkiego oraz nadciśnieniowych stanów pilnych i nagłych. Niemniej, ze względów praktycznych stosowane są odpowiednie definicje tych stanów:

- **nadcisnienie tętnicze ciężkie** — wartości BP przekraczające 30 mm Hg wartości 99. cc dla płci, wieku i wzrostu dziecka;
- **nadcisnieniowe stany pilne (*hypertension urgency*)** — zagrażająca niewydolność narządowa w przebiegu nadciśnienia tętniczego, wymagają-

Tabela XXVII. Wskazania i zasady pomiaru ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży

<p>Pomiar BP powinien być wykonywany u każdego dziecka w wieku > 3. rz. co najmniej raz w roku i podczas rutynowego badania lekarskiego.</p> <p>Zasady pomiaru BP i wskazania do pomiaru BP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomiar BP jest bardziej wiarygodny, jeśli dziecko nie jadło posiłków ponad 30 min przed badaniem, nie otrzymało leków mogących wpływać na wysokość BP, oraz 5–10 min przed wykonaniem pomiaru spędziło w spokoju, w pozycji siedzącej z opartymi plecami. • W trakcie pierwszej wizyty lekarskiej BP powinno zostać zmierzony na wszystkich kończynach. W 1. rz. i do momentu osiągnięcia przez dziecko pionowej pozycji ciała, wartości BP na kończynach dolnych są niższe w porównaniu z pomiarem na kończynach górnych. W 2. rz. u dziecka stojącego/chodzącego wartości BP na kończynach dolnych są około 20 mm Hg wyższe, a w późniejszym wieku o około 30–40 mm Hg. • Kolejne pomiary należy wykonywać na prawym ramieniu, całkowicie odkrytym, odwiedzionym i opartym na wysokości serca • Mankiet powinien obejmować cały obwód ramienia i co najmniej 2/3 jego długości, część mankieta wypełniana powietrzem musi obejmować co najmniej 80% obwodu ramienia i całą stronę wewnętrzną ramienia. Pomiar dokonany przy użyciu zbyt wąskiego mankieta może zawyżać odczyt nawet do 30%, a zbyt szerokiego — zaniżać. • U niemowląt pozycja ciała nie wpływa istotnie na wartość BP. U niemowląt w pomiarze wykonanym w czasie snu wartości SBP są niższe o 5–7 mm Hg. • Ponieważ wartości uzyskane w trakcie pierwszego pomiaru są zwykle zawyżone, w takich przypadkach pomiar należy powtórzyć 2–3-krotnie w czasie jednego badania. • Wartości powyżej 90. cc ocenione metodą oscylometryczną wymagają weryfikacji metodą osłuchową. • Jeżeli różnica w pomiarach z obu kończyn górnych wynosi ≥ 5 mm Hg, należy to odnotować w karcie pacjenta. <p>U dzieci młodszych (< 3. rz.) pomiar BP należy wykonywać w określonych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obciążony wywiad okołoporodowy: wcześniactwo, niska masa urodzeniowa, intensywna terapia w okresie okołoporodowym • wady wrodzone • nawracające zakażenia układu moczowego, choroba nerek i/lub układu moczowego • nowotwór • transplantacja narządów i przeszczep szpiku • stosowanie leków wpływających na wysokość BP • objawy i stany chorobowe związane z występowaniem nadciśnienia (neurofibromatoza, stwardnienie guzowate, inne), wzrost ciśnienia śródczaszkowego

ca szybkiej interwencji, zwykle z towarzyszącymi niespecyficznymi objawami, jak bóle głowy, wymioty;

- **nadciśnieniowe stany nagłe (*hypertension emergency*)** — dokonane lub dokonujące się uszkodzenia narządowe w przebiegu nadciśnienia tętniczego, najczęściej z niewydolnością narządową, z objawami encefalopatii, ze zmianami

naczyniowymi na dnie oka III i/lub IV° według Keitha-Wagenera.

Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego na podstawie ABPM pozwala dodatkowo na wydzielenie nadciśnienia maskowanego definiowanego jako nieprawidłowe wartości BP w pomiarze ABPM i prawidłowe w pomiarze metodą tradycyjną (tab. XXVIII).

Tabela XXVIII. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego u dzieci oparta na pomiarze ABPM (na podstawie: Flynn i wsp., Hypertension 2014)

Klasyfikacja	Wartości BP w gabinecie lekarskim	Średnie wartości SBP i/lub DBP w ABPM	Ładunek SBP i/lub DBP
Prawidłowe BP	< 90. cc	< 95. cc	< 25%
Nadciśnienie białego fartucha	$\geq 95. cc$	< 95. cc	< 25%
Nadciśnienie maskowane	< 95. cc	$\geq 95. cc$	> 25%
Wysokie prawidłowe BP	$\geq 90. cc$ i/lub > 120/80	< 95. cc	25–50%
Nadciśnienie ambulatoryjne	$\geq 95. cc$	$\geq 95. cc$	25–50%
Ciężkie nadciśnienie ambulatoryjne	$\geq 95. cc$	$\geq 95. cc$	> 50%

9.3. Normy ciśnienia tętniczego

9.3.1. Normy dla pomiaru gabinetowego

Zaleca się stosowanie norm BP dla wieku, płci i wzrostu opracowanych dla odpowiedniej metody pomiaru (osłuchowy, oscylometryczny). Dla pomiaru osłuchowego najczęściej stosowanymi są normy dla dzieci w wieku 0–18 lat opracowane w populacji Stanów Zjednoczonych, Kanady, Meksyku i Wielkiej Brytanii i opublikowane w *4th Report of National High Blood pressure Working Group*. Dla pomiaru oscylometrycznego (automatycznego) zaleca się stosowanie norm opracowanych w populacji polskiej dla dzieci w wieku 3–18 lat (www.olaf.cz.d.pl).

9.3.2. Domowy pomiar ciśnienia tętniczego

U dzieci z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym zaleca się prowadzenie domowych pomiarów BP aparatem oscylometrycznym poddanych walidacji. Zaleca się stosowanie norm opracowanych dla dzieci i młodzieży w wieku 6–18 lat przez Stergiou i wsp. (tab. XXIX). Dla dzieci młodszych nie opracowano norm BP dla HBPM. Za wiarygodną uznaje się ocenę na podstawie pomiarów wykonanych w trakcie minimum 3 dni, 2 razy dziennie. Optymalna jest ocena na podstawie pomiarów porannych i wieczornych wykonanych w ciągu kolejnych 7 dni. Rzetelnie prowadzone HBPM są uznawane za wiarygodny wskaźnik efektywności leczenia hipertensyjnego.

9.3.3. Ambulatoryjny, całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego

Pomiar ABPM aparatem oscylometrycznym poddany walidacji zaleca się u wszystkich dzieci w wieku powyżej 5 lat, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze na podstawie pomiarów gabinetowych. Zaleca się stosowanie norm BP w pomiarze ABPM

Tabela XXIX. Normy domowego pomiaru ciśnienia tętniczego dla chłopców i dziewcząt (95. cc) (na podstawie: Stergiou i wsp., *Am. J. Hypertens.* 2008)

Wzrost	Dziewczynki	Chłopcy
120–129	119/74	119/76
130–139	120/76	121/77
140–149	122/77	125/77
150–159	123/77	126/78
160–169	124/78	128/78
170–179	125/79	132/78
180–189	128/80	134/79

opracowanych przez Wühl i wsp. i przyjętych w zaleceniach *American Heart Association* z 2014 roku. Zaleca się stosowanie rutynowych, powtarzanych pomiarów ABPM w celu oceny efektów leczenia.

9.3.4. Problemy interpretacyjne

W interpretacji wyniku pomiaru BP należy wziąć pod uwagę wiek, płeć i wzrost badanego. Istotne problemy dotyczą noworodków (patrz: podrozdział Nadciśnienie tętnicze u noworodków), dzieci w 1. roku życia i nastolatków oraz interpretacji pomiaru oscylometrycznego, w tym ABPM. U noworodków i dzieci w 1. roku życia, u których wykonano pomiar BP zaleca się tylko ocenę SBP. Inne problemy interpretacyjne dotyczą nastolatków. Należy zwrócić uwagę, że wartości 95. cc SBP u dziewczynek w wieku 13–18 lat są znacznie niższe od wartości obserwowanych u chłopców, a w wieku 18 lat, wartości zarówno SBP, jak i DBP u dziewczynek są niższe o 5–10 mm Hg od wartości 140/90 mm Hg. Wartościom 140/90 mm Hg u dziewcząt w wieku 18 lat odpowiadają wartości 99. cc.

Ponieważ działanie większości powszechnie stosowanych aparatów do ABPM opiera się na metodzie oscylometrycznej, należy podkreślić, że pomiar oscylometryczny ocenia bezpośrednio średnie BP (MAP, *mean arterial pressure*), a SBP i DBP są obliczane na podstawie odpowiednich algorytmów. Ponadto wyniki niektórych kontrolowanych badań pediatrycznych (np. badanie ESCAPE) i zalecane postępowanie (patrz niżej), opierają się na analizie MAP. Innym problemem interpretacyjnym w pomiarze ABPM jest uzyskiwanie u dzieci w wieku poniżej 10. roku życia lub o wzroście niższym niż 120 cm wyższych wartości BP w porównaniu z pomiarem gabinetowym. Ze względu na brak norm i wyżej wymienione problemy interpretacyjne nie zaleca się rutynowego stosowania ABPM u dzieci poniżej 5. roku życia.

9.4. Metody oceny uszkodzenia narządowego

Do podstawowych badań oceniających zaawansowanie powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego u dzieci należą:

- ocena masy lewej komory, czynności skurczowej i rozkurczowej w badaniu echokardiograficznym;
- badanie EKG;
- ocena dna oka;
- ocena czynności nerek.

9.4.1. Ocena masy lewej komory

Masa lewej komory (LVM, *left ventricle mass*) jest podstawowym kryterium uszkodzenia narządowego. Badanie echokardiograficzne jest standar-

dem rozpoznania przerostu lewej komory, a badanie EKG, ze względu na małą swoistość i konieczność interpretacji zapisu w zależności od wieku, stanowi tylko dodatkową metodę oceny. Najczęściej stosowana formuła oceny LVM opiera się na zaleceniach *American Society of Echocardiography* z zastosowaniem wzoru Deveraux. Ponieważ LVM zależy od wzrostu, zalecane jest obliczanie indeksu LVM w zależności od wzrostu wyrażonego w metrach i podniesionego do potęgi 2,7 według formuły zaproponowanej przez DeSimone. Opublikowane normy i wartości centylowe indeksu LVM obliczanej według tego wzoru pozwalają na stosowanie jej u dzieci od 1. roku życia. Ograniczeniem indeksowania LVM do wzrostu jest możliwość nadmiernie częstego rozpoznania przerostu lewej komory u dzieci otyłych w porównaniu z indeksowaniem do beztłuszczowej masy ciała. Niemniej, jest to obecnie najczęściej stosowany i zalecany sposób obliczania LVM u dzieci i młodzieży, pozwalający na porównywanie wyników badania nie tylko u dzieci w różnym wieku, ale również porównywanie danych pediatrycznych z wynikami uzyskanymi u dorosłych. Zasady oceny czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory nie różnią się od zasad stosowanych u dorosłych.

Definicje:

- przerost lewej komory — LVM \geq 95. cc dla płci i wieku (tab. XXX);
- istotny (ciężki) przerost lewej komory — LVM \geq 51 g/m wzrostu^{2,7*}

Tabela XXX. Wartości 95. centyla indeksu masy lewej komory u dzieci (na podstawie: Khoury i wsp., J. Am. Soc. Echocardiogr. 2009)

Wiek	95. cc LVMI [g/m ^{2,7}]	
	Chłopcy	Dziewczynki
< 6. miesiąca życia	80,1	85,6
\geq 6. miesiąca życia \leq 2. rż.	68,6	57,1
2. rż. \leq 4. rż.	52,4	55,3
4. rż. \leq 6. rż.	48,1	44,3
6. rż. \leq 8. rż.	44,6	43,5
8. rż. \leq 10. rż.	41	36
10. rż. \leq 12. rż.	38,2	35,7
12. rż. \leq 14. rż.	41,4	38,2
14. rż. \leq 16. rż.	40,5	36,9
\geq 16. rż.	39,4	40

LVMI (*left ventricle mass indeks*) — indeks masy lewej komory

*W obserwacjach populacji dorosłych wykazano, że LVM powierzchni 51 g/m wzrostu^{2,7} (odpowiadająca w przybliżeniu 99. cc LVM w populacji dziecięcej) wiąże się z 4-krotnie większym ryzykiem zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu 5 lat

9.4.2. Ocena naczyń dna oka

Zasady badania dna oka u dzieci nie różnią się od stosowanych u dorosłych. W praktyce klinicznej powszechne zastosowanie ma klasyfikacja według Keitha-Wagenera-Bakera. Uproszczona skala obejmuje 2 rodzaje zmian, tak zwane łagodne i złośliwe. Do zmian łagodnych należą zmiany odpowiadające I° i/lub II° według Keitha-Wagenera-Bakera, a do zmian złośliwych — odpowiadające III° i/lub IV°. Uproszczona klasyfikacja pozwala na wstępne zakwalifikowanie do mniej lub bardziej intensywnego leczenia.

9.4.3. Ocena uszkodzenia nerek

Do rutynowych metod oceny czynności nerek należy ocena GFR szacowanego według wzoru Schwartza i/lub ocena stężenia cystatyny C w surowicy. Wskaźnikiem hiperfiltracji i/lub uszkodzenia naczyń mikrokrążenia jest albuminuria. Chociaż nie opracowano powszechnie przyjętych norm albuminurii dla dzieci, w praktyce przyjmowane są punkty odcięcia stosowane u dorosłych, a albuminuria dobową powyżej 30 mg odpowiada wartościom 95. cc.

Hiperurykemia jest zaburzeniem uznawanym za swoiste dla pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Kwestia tego, czy większe stężenie kwasu moczowego jest zjawiskiem pierwotnym czy wtórnym do subklinicznego uszkodzenia nerek nie jest rozwiązana.

9.4.4. Nieobligatoryjne badania dodatkowe oceniające zakres uszkodzenia narządowego u dzieci i młodzieży

Nieobligatoryjne badania dodatkowe oceniające zakres uszkodzenia narządowego u dzieci i młodzieży obejmują:

- ocenę uszkodzenia dużych naczyń tętniczych [ocena kompleksu błona wewnętrzna–błona środkowa (IMT, *intima-media thickness*)];
- ocenę szybkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*).

W ostatniej dekadzie ukazało się wiele doniesień wskazujących na zasadność stosowania w ocenie uszkodzenia narządowego IMT oraz PWV. Opublikowano też odpowiednie normy IMT i PWV dla dzieci i młodzieży w wieku 6–20 lat (tab. XXXI, XXXII).

9.5. Zasady diagnostyki różnicowej nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży

Diagnostyka różnicowa nadciśnienia tętniczego u dzieci obejmuje 3 etapy (tab. XXXIII). Zakres badań diagnostycznych zależy od stopnia nadciśnienia, wieku dziecka i towarzyszących schorzeń. Wska-

zaniem do szerszej diagnostyki obejmującej 1. i 2. etap diagnostyczny jest młodszy wiek (przed okresem dojrzewania, arbitralnie przyjętą granicą jest 12. rz.), i/lub naciśnienie tętnicze 2. stopnia i/lub obecność

Tabela XXXI. Wartości referencyjne grubości kompleksu błona wewnętrzna–śródbłonek tętnic szyjnych wspólnych (cIMT) 50. i 95. cc wyrażone w milimetrach (na podstawie: Doyon i wsp., Hypertension 2013) (wartości IMT podano w przybliżeniu do wartości setnej; przedruk za zezwoleniem z: Standardy Medyczne)

Wiek (lata)	50. cc [mm]		95. cc [mm]	
	Chłopcy	Dziewczynki	Chłopcy	Dziewczynki
6	0,37	0,36	0,44	0,43
7	0,37	0,37	0,44	0,43
8	0,37	0,37	0,44	0,44
9	0,37	0,37	0,45	0,44
10	0,38	0,37	0,45	0,44
11	0,38	0,38	0,45	0,44
12	0,38	0,38	0,46	0,44
13	0,38	0,38	0,46	0,45
14	0,39	0,38	0,47	0,46
15	0,39	0,38	0,47	0,46
16	0,4	0,39	0,48	0,46
17	0,4	0,39	0,48	0,46
18	0,40	0,39	0,48	0,47

powikłań narządowych i współistnienie chorób przewlekłych. Etap 1. obejmuje potwierdzenie rozpoznania naciśnienia tętniczego, wykluczenie naciśnienia białego fartucha, klasyfikację stopnia naciśnienia, ocenę uszkodzenia narządowego, głównych zaburzeń metabolicznych oraz podstawowe badania dodatkowe pozwalające wykluczyć naciśnienie tętnicze wtórne. Drugi etap diagnostyczny obejmuje badania wymagające hospitalizacji i dotyczy na ogół dzieci, u których stwierdzono naciśnienie tętnicze 2. stopnia i dzieci młodsze z naciśnieniem. Etap 3. to dodatkowe, wysoce specjalistyczne badania zarezerwowane dla pacjentów, u których mimo przeprowadzenia pełnej diagnostyki na etapach 1. i 2. nie ustalono rozpoznania lub naciśnienie tętnicze jest odporne na leczenie.

Rozpoznanie naciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży powinno być potwierdzone pomiarem ABPM. Ze względu na brak norm dla młodszych dzieci i możliwość fałszywie dodatnich rozpoznań, do badania ABPM powinny być kierowane dzieci powyżej 5. roku życia i/lub mające powyżej 120 cm wzrostu. U młodszych dzieci rozpoznanie naciśnienia tętniczego opiera się na pomiarach gabinetowych.

U większości dzieci z naciśnieniem tętniczym natychmiastowe rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego nie jest konieczne, co pozwala na ogół na przeprowadzenie pełnej diagnostyki przed rozpoczęciem terapii. Wskazaniami do leczenia hipotensyjnego przed zakończeniem diagnostyki różnicowej są: wysokie wartości BP (naciśnienie tętnicze 2. stopnia z objawami

Tabela XXXII. Wartości 95. i 97. cc szybkości fali tętna ocenianej metodą tonometryczną (PulsePen) (na podstawie: Reusz i wsp., Hypertension 2010) i oscylometryczną (Vicorder) (na podstawie: Fischer i wsp., J. Hypertens 2012; przedruk za zezwoleniem z: Standardy Medyczne)

Wiek (lata)	PulsePen (tonometr)		Vicorder (oscylometr)	
	Chłopcy 95. cc [m/s]	Dziewczynki 95. cc [m/s]	Chłopcy 97. cc [m/s]	Dziewczynki 97. cc [m/s]
7	5,4	5,2	4,8	4,8
8	5,5	5,4	5,0	5,0
9	5,5	5,5	5,1	5,1
10	5,6	5,6	5,2	5,3
11	5,8	5,8	5,4	5,4
12	5,9	5,9	5,5	5,5
13	6,1	6,0	5,7	5,6
14	6,3	6,0	5,8	5,7
15	6,5	6,2	6,0	5,7
16	6,7	6,3	6,2	5,7
17	6,9	6,5	6,3	5,6
18	7,1	6,7		
19	7,3	6,9		

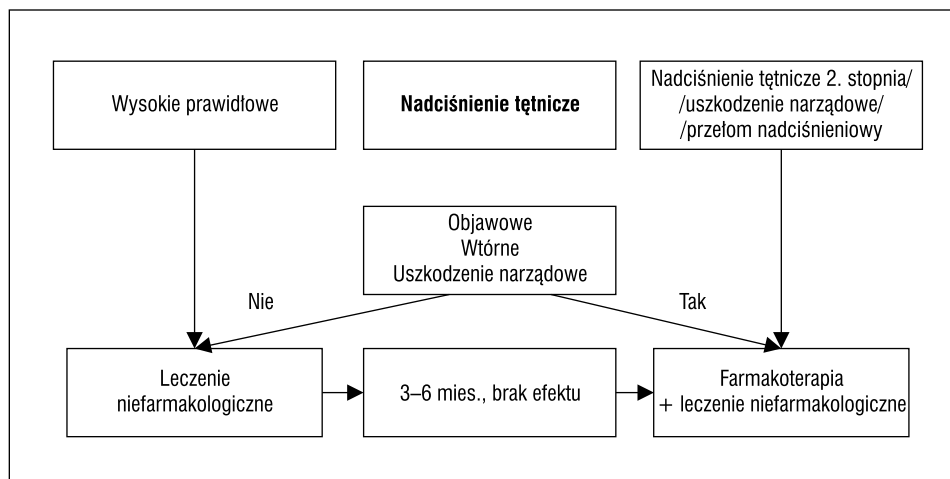
Tabela XXXIII. Etapy postępowania diagnostycznego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym (przedruk za zezwoleniem z: Standardy Medyczne 2008)

	Rodzaj badania	Komentarz
Etap 1.	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi, stężenie kreatyniny, sodu, potasu, chlorków, wapnia, wodorowęglanów, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL i LDL, kwasu moczowego, glukozy • badanie ogólne moczu • albuminuria dobową lub wskaźnik albumina/kreatynina w porcji moczu • ocena dna oka • ultrasonografia dopplerowska nerek i tętnic nerkowych • EKG • badanie echokardiograficzne z oceną masy lewej komory i łuku aorty • ocena IMT • przeciemiążkowe USG u noworodków • ABPM u dzieci > 5. rż. 	<p>Badania etapu 1. dotyczą wszystkich pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym</p> <p>Ocena IMT jest opcjonalna</p> <p>Pomiar metodą ABPM jest obecnie ogólnie dostępny; ocena u dzieci < 6. rż. nie została poddana walidacji</p>
Etap 2.	<ul style="list-style-type: none"> • glikemia, doustny test obciążenia glukozą, insulinemia u pacjentów z BMI > 85. cc • ocena wydalania katecholamin w moczu u dzieci młodszych i wszystkich z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia • aktywność reninowa osocza/stężenie reniny i stężenie aldosteronu u dzieci młodszych i wszystkich z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia • profil steroidowy moczu lub oznaczenie 17 keto- i hydroksysteroidów u młodszych dzieci i wszystkich z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia • hormony tarczycy, metabolity witaminy D3 • scyntygrafia nerek (test kaptoprilowy) u młodszych dzieci i wszystkich z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia 	<p>Doustny test obciążenia glukozą jest zalecany jako obligatoryjny u pacjentów z BMI > 85. cc.</p> <p>Ocena stężenia insuliny na czczo pozwala na obliczenie wskaźnika HOMA-IR, a ocena na czczo i po 120 minutach od podania glukozy na ocenę wskaźnika insulinowrażliwości</p> <p>Wielokrotne pomiary w 240-minutowym teście pozwalają na obliczenie pól pod krzywą glukozy i insuliny i są badaniem opcjonalnym</p> <p>Profil steroidowy moczu jest obecnie badaniem zalecanym w miejsce stosowanych poprzednio oznaczeń 17 keto- i hydroksysteroidów</p> <p>Ocena hormonów tarczycy, metabolitów witaminy D3 u pacjentów z podejrzeniem odpowiednich patologii</p> <p>Zalecane jest wykonanie scyntygrafii dynamicznej, co pozwala na ocenę napływu krwi do nerek, wydalania moczu, rozdzielczej czynności nerek i szacunkową ocenę bliznowacenia (scyntygrafia statyczna z DMSA jest badaniem czulszym w wykrywaniu bliznowacenia, ale nie pozwala na ocenę perfuzji nerek)</p>
Etap 3.	<ul style="list-style-type: none"> • nieinwazyjna i inwazyjna diagnostyka obrazowa tętnic nerkowych (angio-CT, angio-MR, klasyczna arteriografia) • diagnostyka obrazowa patologii nadnerczy/przywójaka • nieinwazyjne badania naczyniowe innych obszarów naczyniowych (tętnice trzewne, tętnice wewnątrzczaszkowe) • badania molekularne 	<p>Badania tego etapu diagnostycznego wykonywane są u chorych, u których mimo wykonania pełnej diagnostyki 1. i 2. etapu nie ustalono rozpoznania i/lub leczenia jest nieskuteczne</p>

klinicznymi) i/lub zaawansowane zmiany narządowe, i/lub nadciśnienie objawowe (pilne i nagłe stany nadciśnieniowe). Poza nagłymi i pilnymi stanami nadciśnieniowymi, jeśli konieczne jest leczenie farmakologiczne do czasu zakończenia diagnostyki preferuje się leki z grupy długodziałających dihydropirydynowych antagonistów wapnia, które w najmniejszym stopniu wpływają na wyniki badań laboratoryjnych.

9.6. Ogólne zasady leczenia nadciśnienia tętniczego

Ogólne zasady i wskazania do leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży opierają się na ocenie stopnia nadciśnienia tętniczego, jego charakteru (pierwotne, wtórne), towarzyszących schorzeń i powikłań narządowych. Zaleca się monitorowanie i modyfikacje leczenia na podstawie pomiaru ABPM



Rycina 13. Zasady leczenia nadciśnienia tętniczego u młodzieży (zmodyfikowane na podstawie: *European Society of Hypertension*, J. Hypertens. 2009; przedruk za zezwoleniem z: *Standardy Medyczne*)

(ryc. 13). Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego i wskaźniki skuteczności leczenia zależą od etiologii nadciśnienia.

9.6.1. Nadciśnienie tętnicze pierwotne

Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest główną przyczyną nadciśnienia tętniczego u dzieci powyżej 12. roku życia i stanowi około 50% wszystkich przypadków nadciśnienia w wieku rozwojowym. Dominującym fenotypem pośrednim nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest zaburzenie składu ciała z otyłością trzewną, zaburzeniem relacji tkanka mięśniowa–tkanka tłuszczowa i zaburzeniami metabolicznymi typowymi dla zespołu metabolicznego (tab. XXXIV). Ryzyko powikłań narządowych jest związane z nasileniem zaburzeń metabolicznych i ilością tkanki tłuszczowej trzewnej ocenianej jako obwód talii.

9.6.1.1. Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Podstawowe znaczenie w terapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego ma leczenie niefarmakologiczne składające się zarówno z modyfikacji dietetycznych, jak i z aktywności fizycznej. Modyfikacje dietetyczne opierają się na zasadach tak zwanego zdrowego żywienia i wymagają ograniczenia, a w praktyce zaniechania dosalania potraw i spożycia cukrów prostych. U otyłych dzieci z nadciśnieniem tętniczym zalecana jest konsultacja dietetyczna i postępowanie jak w przypadkach otyłości prostej.

Wysiłek fizyczny ma podstawowe znaczenie zarówno w prewencji nadciśnienia tętniczego pierwotnego, jak i w postępowaniu niefarmakologicznym u dzieci z nadciśnieniem pierwotnym. W badaniach prospektywnych wykazano korzystny efekt systematycznego wysiłku fizycznego o umiarkowanym nasileniu na obniżenie BP, zwiększenie rozszerzalności śródbłonna

Tabela XXXIV. Definicje zespołu metabolicznego u dzieci (na podstawie: Zimmet P. i wsp. *Pediatric Diabetes* 2007)

Wiek	Kryteria
< 10. rż.	Nie należy rozpoznawać zespołu metabolicznego. Wskazane rozszerzenie diagnostyki w grupach ryzyka
10.–15. rż. (< 16. rż.)	Obwód talii ≥ 90 . cc lub \geq punktu odcięcia dla dorosłych + 2 lub więcej z kryteriów: — stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dl — stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl — SBP ≥ 130 i/lub DBP ≥ 85 mm Hg — glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub cukrzyca typu 2
> 16. rż.	Kryteria jak u dorosłych: — obwód talii ≥ 94 cm u chłopców i 80 cm u dziewcząt — stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dl — stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl u chłopców i < 50 mg/dl u dziewcząt — SBP ≥ 130 i/lub DBP ≥ 85 mm Hg, lub leczenie hipotensyjne — glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub cukrzyca typu 2

pod wpływem przepływu i zmniejszenie sztywności tętnic u otyłych dzieci. Zalecany jest codzienny, 60.–90.-minutowy wysiłek fizyczny o intensywności od umiarkowanej do dużej.

9.6.1.2. *Uprawianie sportu przez dzieci i młodzież z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym*

Podstawowym czasowym przeciwwskazaniem do uprawiania sportu jest nadciśnienie tętnicze 2. stopnia do czasu uzyskania normalizacji BP i/lub stwierdzenie ciężkiego uszkodzenia narządowego. Należy jednak podkreślić, że nie ma danych pozwalających stwierdzić, że nawet intensywne wysiłki dynamiczne wiążą się z istotnym ryzykiem. Podobnie nie ma danych wskazujących, by wysiłki statyczne (izometryczne) wiązały się ze zwiększeniem ryzyka powikłań. Niemniej, ze względu na istotny wzrost DBP, zalecenia ekspertów i stanowiska towarzystw naukowych (np. AAP) nie rekomendują wysiłku klasy IIIA–C (IIIA — umiarkowana aktywność fizyczna: gimnastyka, sztuki walki, żeglarstwo, wspinaczka, narciarstwo wodne, podnoszenie ciężarów, windsurfing; IIIB — umiarkowanie wysoka aktywność fizyczna: kulturystyka, narciarstwo alpejskie, skateboarding, snowboarding, zapasy; IIIC — wysoka aktywność fizyczna: boks, kajakarstwo/wioślarstwo, kolarstwo, triathlon, wieloboje) do czasu uzyskania prawidłowych wartości BP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia nie mają przeciwwskazań do uprawiania sportu.

Leczenie nefarmakologiczne jako podstawową formę terapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego 1. stopnia stosuje się 3–12 miesięcy. Leczenie farmakologiczne należy rozważyć u dzieci z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, u których mimo 6–12-miesięcznej próby leczenia nefarmakologicznego nie uzyskano efektów. Farmakoterapia jest wskazana u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym 2. stopnia i/lub z uszkodzeniem narządowym. Ze względu na towarzyszące zaburzenia metaboliczne nie zaleca się stosowania β -adrenolityków i diuretyków jako leków I i II rzutu. Lekami preferowanymi są ACE-I, ARB i dihydropirydynowi antagoniści wapnia. U dziewcząt po okresie dojrzewania niestosujących antykoncepcji można stosować nowe leki β -adrenolityczne o działaniu naczyniorozszerzającym, które nie mają niekorzystnych działań metabolicznych. Ze względu na związek między ryzykiem powikłań narządowych a zaburzeniami metabolicznymi i otyłością trzewną, w monitorowaniu efektów leczenia zaleca się, poza oceną BP i uszkodzenia narządowego, wykonywanie regularnych pomiarów antropometrycznych (obwód talii).

9.7. Nadciśnienie tętnicze w przewlekłej chorobie nerek

Nadciśnienie tętnicze w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) jest główną przyczyną nadciśnienia tętniczego u młodszych dzieci, a bez względu na wiek, główną przyczyną ciężkiego nadciśnienia, przebiegającego z powikłaniami narządowymi. Nadciśnienie tętnicze dotyczy ponad 54% dzieci z PChN. Niewłaściwie kontrolowane nadciśnienie tętnicze jest przyczyną występujących w okresie leczenia nerkozastępczego zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Nadciśnienie tętnicze jest ponadto podstawowym czynnikiem ryzyka progresji PChN. Celem leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci z PChN jest zarówno zmniejszenie ryzyka przyszłych powikłań sercowo-naczyniowych, jak i zwolnienie postępu PChN. Zgodnie z zaleceniami ESH oraz *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) za granicę, przy której rozpoczyna się leczenie hipotensyjne uznaje się wartości 90. cc dla płci i wieku. Docelowe wartości BP zależą od nasilenia białkomoczu. Rekomendacje te oparto na wynikach badania ESCAPE, w którym wykazano, że u dzieci z białkomoczem ryzyko progresji PChN zmniejsza się o 35% przy intensyfikacji leczenia hipotensyjnego w stosunku do konwencjonalnego docelowego BP. Zaleca się, aby leczenie hipotensyjne było monitorowane pomiarem ABPM, a w ocenie efektywności leczenia należy kierować się wartościami 24-godzinnego MAP. U dzieci z PChN bez białkomoczu lub z białkomoczem mniejszym od 0,5 g/dobę zaleca się obniżenie 24-godzinnego MAP poniżej 90. cc, a u dzieci z białkomoczem przekraczającym 0,5 g/dobę, poniżej 50. cc dla MAP.

Lekami I rzutu dla dzieci z PChN są leki hamujące układ RAA, czyli ACE-I lub ARB. Wynika to z patomechanizmu nadciśnienia tętniczego w PChN oraz publikowanych wyników badań klinicznych i obserwacyjnych u dzieci. W wielośrodkowych badaniach prospektywnych udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo ACE-I jako leków hipotensyjnych i renoprotekcyjnych (ramipril, enalapril), a w badaniach jednośrodkowych ARB (losartan). W badaniach obserwacyjnych wykazano ponadto lepszą kontrolę nadciśnienia tętniczego u dzieci leczonych lekami hamującymi układ RAAS w porównaniu z innymi grupami leków. Lekami te nie są zalecane u chorych z bardzo niskim przesączaniem kłębuszkowym (< 15–20 ml/min/1,73 m²), z uwagi na ryzyko istotnego pogorszenia czynności nerek i/lub hiperkaliemii. Podwójna terapia łącząca leki z grupy ACE-I z ARB może nasilić ich działanie hipotensyjne, jak i obniżające białkomocz. Niemniej, leczenie to nie jest obecnie zalecane bez dodatkowych wskazań (działanie an-

typroteinuryczne) z powodu obaw o bezpieczeństwo ich łącznego stosowania. Inhibitory reniny zostały poddane badaniom klinicznym z udziałem dzieci, ale nie oceniano ich efektu renoprotekcyjnego i nadal nie są dopuszczone do stosowania u dzieci.

Osiągnięcie docelowego BP u chorych z PChN wymaga na ogół terapii wielolekowej. Zaleca się indywidualizację doboru kolejnych leków hipotensyjnych u dzieci w zależności od ich sytuacji klinicznej. Zalecaną grupą leków II rzutu u dzieci z PChN są β -adrenolityki ze względu na ich dodatkowy wpływ na układ RAA oraz na zmniejszenie białkomoczu. Diuretyki są wskazane w przypadku retencji płynów, co ma miejsce na ogół u dzieci z GFR poniżej 40 ml/min/1,73 m². U dzieci z dużym białkomoczem lub niskim GFR leki te często wymagają zwiększenia dawki w celu uzyskania efektu terapeutycznego. Diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne zachowują swoją skuteczność jedynie u pacjentów z GFR powyżej 30–40 ml/min/1,73 m². Dihydropirydynowi antagoniści wapnia, uprzednio stosowane jako leki I rzutu u dzieci z PChN, obecnie używane są jako leki dodatkowe, ze względu na ich działanie nasilające białkomocz. W skojarzeniu z lekami blokującymi układ RAA ten negatywny efekt nie występuje lub jest mniejszy.

9.8. Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe należy do głównych przyczyn ciężkiego nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży. Główną przyczyną nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest dysplazja włóknisto-mięśniowa (FMD, *fibromuscular dysplasia*), ale w 20–40% przypadków nadciśnienie naczyniowo-nerkowe jest powikłaniem innych schorzeń (syndromiczne nadciśnienie naczyniowo-nerkowe), w tym neurofibromatozy typu I (> 15%). Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe może być spowodowane wrodzonym lub nabytym (np. zwężenie tętnicy nerkowej przeszczepionej nerki) zwężeniem głównego pnia tętnicy nerkowej lub tętnic dodatkowych i/lub segmentalnych.

9.8.1. Diagnostyka i rozpoznanie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Rozpoznanie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego opiera się na stwierdzeniu istotnego hemodynamicznie zwężenia jednej lub obu tętnic nerkowych (ryc. 14). Badanie angiograficzne, często z wybiórczym cewnikowaniem tętnic nerkowych, uchodzące w dalszym ciągu za metodę referencyjną, powinno być wykonywane jedynie jako poprzedzające leczenie przezskórne, zaplanowane na podstawie nieinwazyjnej diagnostyki obrazowej. Nie zaleca się rutynowego wykonywania oceny aktywności reninowej/stężenia

reniny w żyłach nerkowych. Badanie to można wykonać w przypadkach wątpliwych diagnostycznie.

9.8.2. Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Docelowym i przyczynowym leczeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest leczenie zabiegowe usuwające przyczynę nadciśnienia. Leczenie farmakologiczne, chociaż pozwala na osiągnięcie przynajmniej częściowej kontroli BP, nie pozwala na wyleczenie pacjenta. U pacjentów z chorobą Takayasu za leczenie przyczynowe należy uznać leczenie immunosupresyjne.

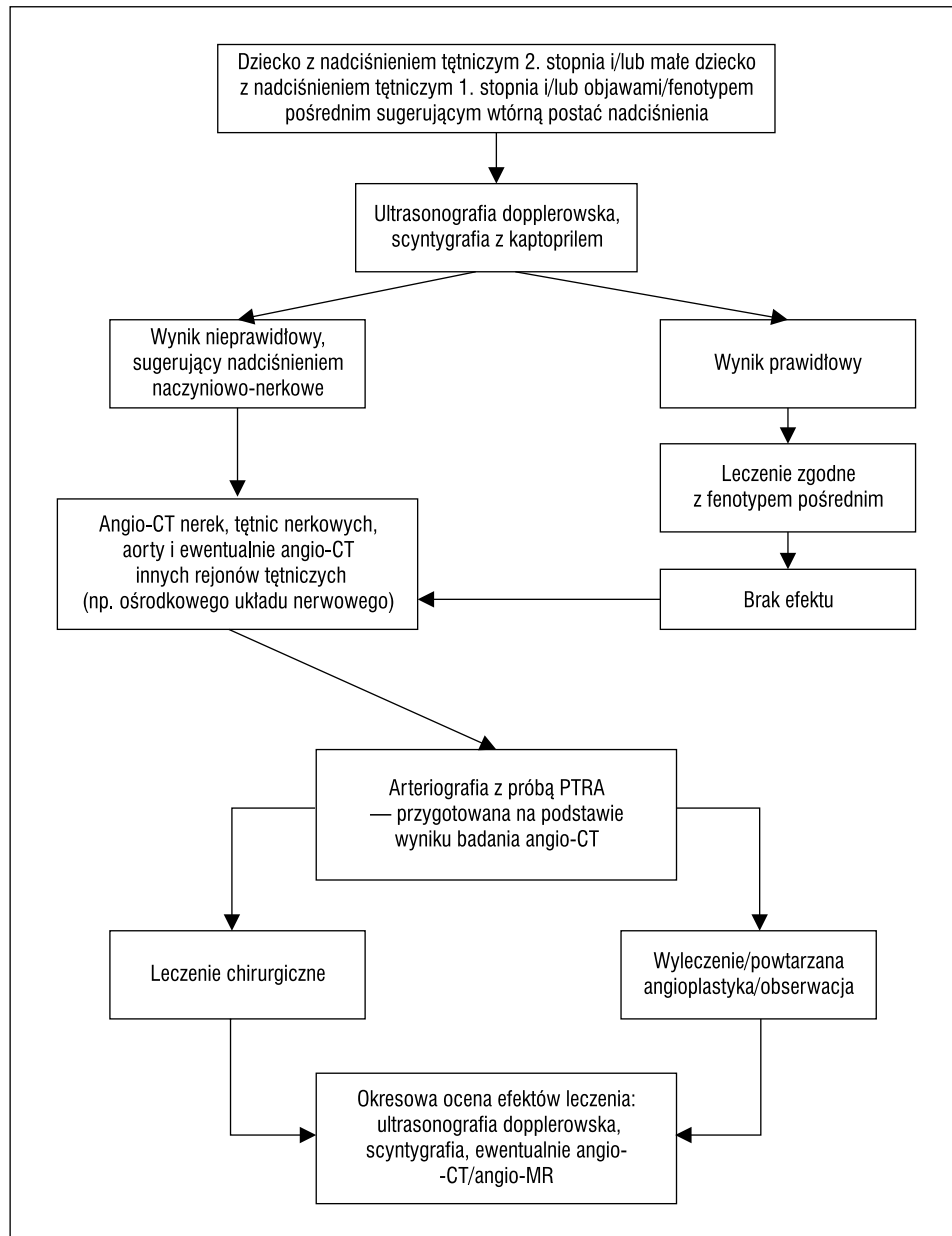
9.8.2.1. Leczenie farmakologiczne nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Zasady leczenia farmakologicznego nadciśnienia naczyniowo-nerkowego zależą od rodzaju zwężenia jednej lub obu tętnic nerkowych (tab. XXXV).

9.8.2.2. Leczenie zabiegowe nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

W leczeniu zabiegowym nadciśnienia naczyniowo-nerkowego stosowane są dwie metody: przezskórne rozszerzenie zwężonej tętnicy (PTRA, *percutaneous transluminal renal angioplasty*) oraz arterioplastyka chirurgiczna. Metoda PTRA może być skuteczna w wyniku angioplastyki balonowej z wszczepieniem stentu do zwężonego naczynia lub bez niego. Próba PTRA jest pierwszym etapem leczenia zabiegowego i powinna być podjęta w trakcie badania arteriograficznego. Powikłaniami PTRA mogą być mechaniczne uszkodzenie ściany naczynia z powstaniem pseudotętniaka, zakrzepica, skurcz tętnicy, rozerwanie ściany tętnicy z krwawieniem oraz zablokowanie się cewnika balonowego w świetle tętnicy. Niektóre powikłania mogą wymagać natychmiastowego leczenia chirurgicznego, dlatego zarówno inwazyjna diagnostyka naczyniowa, jak i PTRA powinny być wykonywane w doświadczonych ośrodkach pediatricznych z zapewnieniem zaplecza oddziału chirurgii dziecięcej zajmującego się chirurgią naczyniową. Zabieg PTRA powinien być zabezpieczony możliwością miejscowego podania leku zwiotczającego mięśniówkę gładką tętnic. Lekami podawanymi miejscowo w przypadku skurczu tętnic w trakcie PTRA są nifedipina, nitrogliceryna lub nitroprusydek sodu. Zgodnie z zaleceniami ekspertów w każdym przypadku cewnikowania tętnic nerkowych z PTRA należy po zabiegu przez 1–7 dni podawać profilaktyczne dawki niskocząsteczkowej heparyny. Przez kolejne 3–6 miesięcy zalecane jest stosowanie ASA w dawce 1 mg/kg mc./dobę.

Doświadczenia z zastosowaniem stentów w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym u dzieci i młodzie-



Rycina 14. Schemat diagnostyczno-terapeutyczny u dzieci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym

Tabela XXXV. Zasady leczenia farmakologicznego nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Zwężenie jednej tętnicy nerkowej	Zwężenie obu tętnic nerkowych
ACE-I/ARB Dihydropirydynowi antagoniści wapnia β -adrenolityki α -adrenolityki Ośrodkowo działający agoniści receptora imidazolowego	Diuretyki Dihydropirydynowi antagoniści wapnia β -adrenolityki α -adrenolityki Ośrodkowo działający agoniści receptora imidazolowego

ży są stosunkowo niewielkie. Ze względu na nieza-kończone procesy wzrastania, zaleca się stosowanie stentów umożliwiających późniejszą redylatację, montowanych na cewnikach balonowych. W przy-

padku możliwości implantacji stentu o średnicy odpowiadającej wielkości tętnicy nerkowej osoby dorosłej możliwe jest wszczęcie stentu samorozprężalnego.

9.8.2.3. Leczenie chirurgiczne naciśnienia naczyniowo-nerkowego

Dwie podstawowe metody leczenia chirurgicznego naciśnienia naczyniowo-nerkowego to rewaskularyzacja i nefrektomia. Wskazaniem do rewaskularyzacji chirurgicznej jest nieskuteczne leczenie farmakologiczne i PTRa, a wskazaniem do nefrektomii jest jednostronne zwężenie tętnicy nerkowej ze znacznie upośledzoną czynnością niedokrwionej nerki. Uznaje się, że upośledzenie rozdzielczej czynności niedokrwionej nerki poniżej 10–15% i zmniejszenie jej wymiarów jest wskazaniem do nefrektomii. U dzieci i młodzieży, u których naciśnienie naczyniowo-nerkowe przebiega z zajęciem naczyń trzewnych i/lub zespołem zwężenia środkowego odcinka aorty konieczne jest najczęściej indywidualne zaplanowanie najczęściej etapowego postępowania terapeutycznego, uwzględniającego możliwości, rodzaj i kolejność poszczególnych działań, obejmujących między innymi rewaskularyzację nerki/nerek.

Podstawowe techniki chirurgiczne stosowane w zabiegach rewaskularyzacyjnych tętnic nerkowych u młodzieży to wszycie wstawki z naczynia własnego lub tworzywa sztucznego oraz autotransplantacja nerki po usunięciu zwężenia.

9.9. Naciśnienie tętnicze u dzieci po leczeniu operacyjnym koarktacji aorty

Naciśnienie tętnicze jest stałym i wiodącym objawem wrodzonej koarktacji aorty. Po leczeniu zabiegowym skutecznie usuwającym anatomiczne zwężenie naciśnienie tętnicze utrzymuje się nadal lub po okresie normotensji rozwija u około 32,5% (25–68%) pacjentów. U dużej części chorych badanie wysiłkowe pozwala na rozpoznanie naciśnienia wysiłkowego.

9.9.1. Leczenie naciśnienia tętniczego u dzieci po operacji koarktacji aorty

W badaniach pediatrycznych wykazano skuteczność hipotensyjną ACE-I (ramipril), ARB (kandesartan) i metoprololu. Zalecane jest (AHA) rozpoczęcie leczenia od ARB lub ACE-I i β -adrenolityku jako leków I rzutu. Zalecenia ekspertów u chorych z koarktacją aorty rekomendują rutynowe wykonywanie badania ABPM raz w roku i próby wysiłkowej co 2 lata. Nieprawidłowe wyniki tych badań są wskazaniem do leczenia farmakologicznego i diagnostyki ewentualnej rekoarktacji. Zgodnie z zaleceniami ESC z 2010 roku u młodych dorosłych po leczeniu koarktacji aorty zaleca się wykonywanie obrazowania aorty metodą magnetycznego rezonansu jądrowego co 2 lata.

9.10. Naciśnienie tętnicze u dzieci z cukrzycą typu 1

Naciśnienie tętnicze dotyczy 5–25% dzieci chorych na cukrzycę typu 1. U 30–40% dzieci z cukrzycą typu 1 stwierdza się wysokie prawidłowe BP. Znacznie częściej naciśnienie tętnicze występuje u dzieci z cukrzycą typu 2 (30–50%). U chorych na cukrzycę typu 1 stwierdza się również zaburzenia dobowego profilu BP w postaci braku spadku BP w nocy oraz szybki i znaczący wzrost w godzinach porannych, bezpośrednio po przebudzeniu.

Podwyższone BP znacznie pogarsza rokowanie u chorych na cukrzycę, bowiem jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań mikro- i makronaczyniowych i przedwczesnej śmierci chorych na cukrzycę. Zaburzenie dobowego rytmu BP wyprzedza rozwój nefropatii cukrzycowej.

9.10.1. Wskazania i zasady badań przesiewowych

Zgodnie ze stanowiskami *American Heart Association* i *American Academy of Pediatrics* zaleca się pomiar BP podczas każdej wizyty w poradni diabetologicznej u wszystkich dzieci powyżej 7. roku życia (min. 3 × w roku). U młodszych dzieci pomiar BP powinien być wykonany przynajmniej 2 razy w roku.

Diagnostykę w kierunku wtórnego naciśnienia tętniczego, zgodnie z zasadami przedstawionymi wcześniej, należy przeprowadzić u pacjentów z naciśnieniem tętniczym 2. stopnia, szczególnie jeśli stwierdzono je w pierwszych latach po rozpoznaniu cukrzycy i u wszystkich dzieci z cukrzycą w wieku poniżej 10 lat.

9.10.2. Leczenie

Należy dążyć do uzyskania docelowych wartości BP poniżej 90. cc dla płci, wieku i wysokości, a u nastolatków poniżej 130/80 mm Hg. Leczenie nefarmakologiczne oparte na aktywności fizycznej i ewentualnej modyfikacji diety jest podstawową formą terapii. W farmakoterapii zalecanymi lekami hipotensyjnymi są ACE-I lub w przypadku nietolerancji — ARB. Zaleca się monitorowanie efektów terapii HBPM i ABPM z uwzględnieniem oceny nocnego spadku BP (tab. XXXVI).

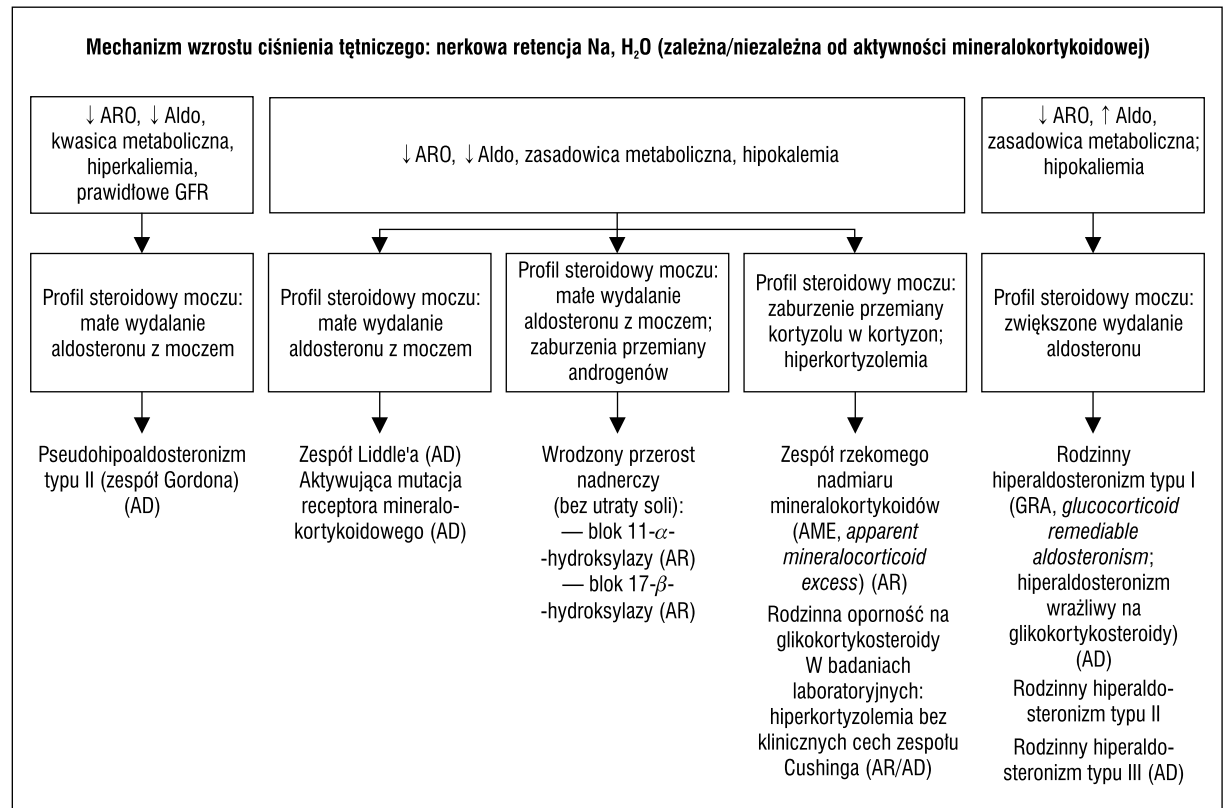
9.11. Naciśnienie tętnicze monogenowe

Rozpoznanie naciśnienia tętniczego monogenowego opiera się na stwierdzeniu typowego fenotypu pośredniego, co możliwe jest już na 1. lub 2. etapie diagnostycznym. W części przypadków możliwe jest wykazanie rodzinnego charakteru naciśnienia przebiegającego z typowym fenotypem lub naciśnienia tętniczego opornego na leczenie (ryc. 15). Autosom-

Tabela XXXVI. Zasady leczenia hipotensyjnego u dzieci z cukrzycą typu 1

Wartości progowe	Rodzaj terapii
BP > 90. pc dla wieku, płci i wzrostu	Zmiana trybu życia*
BP > 90. pc dla wieku, płci i wzrostu, mimo zmiany trybu życia	+ ACE-I/ARB
BP > 95. pc dla wieku, płci i wzrostu	Zmiana trybu życia* + ACE-I/ARB

*normalizacja masy ciała (BMI < 85. pc) oraz aktywność fizyczna > 1 godziny dziennie



Rycina 15. Schemat diagnostyki nadciśnienia tętniczego monogenowego oparty na ocenie fenotypu pośredniego. Autosomalna dominująca brachydaktylia z nadciśnieniem tętniczym ze względu na niecharakterystyczny fenotyp biochemiczny (prawidłowa lub nieznacznie zwiększona aktywność reninowa osocza, prawidłowe stężenie aldosteronu) i typowy fenotyp kliniczny nie została ujęta w schemacie (przedruk za zgodzeniem z: Standardy Medyczne)

ARO — aktywność reninowa osocza, Aldo — stężenie aldosteronu w surowicy, AR — autosomalnie recesywna; AD — autosomalnie dominująca

malna dominująca brachydaktylia z nadciśnieniem tętniczym ze względu na niecharakterystyczny fenotyp biochemiczny (prawidłowa lub nieznacznie zwiększona aktywność reninowa osocza, prawidłowe stężenie aldosteronu) i typowy fenotyp kliniczny nie zostały ujęte w schemacie. Rozpoznanie określonej postaci choroby pozwala na skuteczne leczenie celowane.

9.12. Nadciśnienie tętnicze u noworodka

Mimo licznych danych na temat prawidłowych wartości BP u noworodków w zależności od zastosowanej metody pomiaru, definicja nadciśnienia tętniczego nadal opiera się na wartościach centylowych

pochodzących z *Report of the Second Task Force 1987* i opracowanych na podstawie pomiaru sfigmomanometrem (tab. XXXVII). Zgodnie z wytycznymi *Report of the Second Task Force 1987* nadciśnienie tętnicze u noworodków opiera się na 3-krotnym stwierdzeniu wartości SBP utrzymujących się powyżej 95. cc dla danego wieku kalendarzowego. U wcześniaków wartości SBP należy odnieść do wieku ciążowego. W tabeli XXXVIII przedstawiono wyniki kompilacji wcześniejszych norm BP, uwzględniające wartości 95. i 99. cc SBP, DBP i MAP dla dzieci w 2. tygodniu życia i urodzonych między 26–44 tygodniem ciąży, opracowane przez Dionne i wsp. Mimo wielu zastrzeżeń metodologicznych i faktu, że

Tabela XXXVII. Normy 95. centyla skurczowego ciśnienia tętniczego dla noworodków (na podstawie: Report of the Second Task Force 1987; przedruk za zezwoleniem z: Standardy Medyczne)

Wiek	Normy SBP w 1. rz. — 95. cc [mm Hg]	
	Chłopcy	Dziewczynki
Do 7. doby życia	96	96
8.–30. doba życia	104	104
1. miesiąc	104	104
2. miesiąc	109	106
3. miesiąc	110	108
4. miesiąc	110	109
5. miesiąc	110	112
6.–12. miesiąc	110	113

obecnie stosowane są prawie wyłącznie pomiary oscylometryczne, normy podane w *Report of the Second Task Force 1987* są praktyczne i łatwe do stosowania.

Ze względu na dużą częstość uzyskania niemiarodajnych wyników, w tym wyników fałszywie dodatnich (do 41% u dzieci do 12. mies.) i związane z tym narażenie na niepotrzebną diagnostykę i ewentualne leczenie, nie zaleca się pomiaru BP u zdrowych noworodków. Wskazania do pomiaru BP i diagnostyki w kierunku nadciśnienia tętniczego przedstawiono w tabeli XXVII. Zaleca się wykonywanie pomiaru BP w odpowiednich warunkach i zachowaniem zasad przedstawionych w tabeli XXXIX.

Częstość nadciśnienia tętniczego u noworodków wynosi 0,2–0,3%. Jest jednak znacznie większa wśród noworodków urodzonych przedwcześnie oraz w wybranych grupach ryzyka. Wśród noworodków hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii noworodka nadciśnienie tętnicze stwierdzano u 0,81%, u blisko 9% w przypadku istnienia dodatkowych czynników ryzyka (cewnikowanie naczyń pępowinowych, przetrwały przewód tętniczy, krwawienie dokomorowe) i aż u 40% noworodków, u których rozwinęła się przewlekła choroba oskrzelowo-płucna. Nadciśnienie tętnicze u noworodków z zasady ma charakter wtórny i jest związane głównie z patologią nerek z przewagą chorób naczyniowo-nerkowych, ale istotną rolę odgrywają również przyczyny jatrogenne.

Zasady diagnostyki różnicowej nadciśnienia tętniczego u noworodków nie różnią się od zasad postępowania w starszych grupach wiekowych. Diagnostyka uszkodzenia narządowego powinna być ukierunkowana na poszukiwanie arteriolopatii nadciśnieniowej, encefalopatii, przerostu lewej komory serca i uszkodzenia nerek. Badania te są również użyteczne w ocenie skuteczności terapii hipotensyjnej (tab. XL).

Tabela XXXVIII. Wartości ciśnienia tętniczego w 2. tygodniu życia u noworodków urodzonych między 26.–44. tygodniem ciąży (na podstawie: Dionne i wsp., *Pediatr. Nephrol.* 2012)

Wiek postkonceptyjny	95. cc	99. cc
44 Hbd		
SBP	105	110
DBP	68	73
MAP	80	85
42 Hbd		
SBP	98	102
DBP	65	70
MAP	76	81
40 Hbd		
SBP	95	100
DBP	65	70
MAP	75	80
38 Hbd		
SBP	92	97
DBP	65	70
MAP	74	79
36 Hbd		
SBP	87	92
DBP	65	70
MAP	72	71
34 Hbd		
SBP	85	90
DBP	55	60
MAP	65	70
32 Hbd		
SBP	83	88
DBP	55	60
MAP	62	69
30 Hbd		
SBP	80	85
DBP	55	60
MAP	65	68
28 Hbd		
SBP	75	80
DBP	50	54
MAP	58	63
26 Hbd		
SBP	72	77
DBP	50	56
MAP	57	63

Tabela XXXIX. Protokół pomiaru ciśnienia tętniczego u noworodków (na podstawie: Nwankwo i wsp., Pediatrics 1997)

Tabela XL. Kryteria rozpoznawania uszkodzenia narządowego u noworodków (przedruk za zezwoleniem z: Standardy Medyczne)

Parametry uszkodzenia narządowego	Kryteria rozpoznania uszkodzenia narządowego
Dno oka	Zmiany o typie III i IV stopnia
Albuminuria	Brak norm
IMT tętnic szyjnych	Brak norm, trudne technicznie
<ul style="list-style-type: none"> • Cechy kardiomiopatii i aortopatii nadciśnieniowej: • Upośledzenie czynności skurczowej bez poszerzenia lewej komory • Przerost lewej komory serca • Pośrednie wykładniki upośledzenia czynności rozkurczowej lewej komory — poszerzenie lewego przedsionka • Poszerzenie aorty wstępującej 	<ul style="list-style-type: none"> • frakcja wyrzutowa < 60% • frakcja skracania < 28% • masa lewej komory serca > 47,4 ± 6,2 g/m² • wymiar lewego przedsionka > 1,89 ± 0,27 cm • wymiar aorty wstępującej > 1,04 ± 2 mm

9.12.1. Leczenie nadciśnienia tętniczego u noworodka

Ze względu na brak długoterminowych randomizowanych badań oceniających skuteczność leczenia hipotensyjnego u noworodków, większość zaleceń to stanowiska ekspertów opierające się na obserwacjach klinicznych. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u bezobjawowego noworodka, u którego wartości BP mieszczą się między 95. a 99. cc. Rozpoczęcie farmakoterapii jest uzasadnione w przypadku stwierdzenia wartości BP przekraczających 99. cc lub w przypadku wystąpienia powikłań narządowych przy BP przekraczającym 95. cc. Ogólna zasada dotycząca farmakoterapii u noworodków i niemowląt sprowadza się do doboru leku w zależności od potencjalnej etiologii nadciśnienia tętniczego i towarzyszących zaburzeń, a leczenie należy rozpoczynać od najmniejszych możliwych dawek leku. Najbezpieczniejszym sposobem terapii jest dożylnie podanie leków o krótkim czasie działania (tab. XLI). Doustna terapia hipotensyjna zarezerwowana jest dla noworodków w dobrym stanie ogólnym (tab. XLII).

9.13. Nadciśnienie tętnicze z nagłymi i pilnymi wskazaniami do leczenia

Jako nagły stan nadciśnieniowy (*hypertensive emergency*) definiuje się ciężkie nadciśnienie tętnicze z towarzyszącym ostrym uszkodzeniem i/lub niewydolnością narządową dotyczącą najczęściej ośrodkowego układu nerwowego, serca i/lub nerek i na ogół ze zmianami na dnie oka w III/IV° wg Keitha-Wagenera. Natomiast jako pilny stan nadciśnieniowy określa

Tabela XLI. Dożylnie leki hipotensyjne stosowane u noworodków (przedruk za zezwoleniem z: Standardy Medyczne)

Leki hipotensyjne	Dawkowanie	Sposób podawania	Uwagi
Enalaprilat*	15 ± 5 µg/kg mc./dawkę powtarzać co 8–24 godz	Iniekcje co 5–10 min	Może spowodować długotrwałą hipotensję lub ostrą niewydolność nerek Zastosowanie ograniczone ze względu na wymienione wyżej działania niepożądane
Esmolol	100–300 µg/kg mc./min	Wlew <i>i.v.</i>	Lek krótkodziałający, konieczny stały wlew <i>i.v.</i>
Hydralazyna*	Wlew: 0,75–5,0 µg/kg mc./min Bolus: 0,15–0,6 mg/kg mc./dawkę	Wlew lub bolus <i>i.v.</i>	Często występuje tachykardia, przy podażu w postaci bolusów odstępy co 4 godz.
Labetalol*	0,2–1,0 mg/kg mc./dawkę 0,25–3,0 mg/kg mc./godz.	Bolus lub ciągły wlew <i>i.v.</i>	Przeciwwskazanie: niewydolność serca, dysplazja oskrzelowo-płucna
Nikardipina*	1–3 µg/kg mc./min	Ciągły wlew <i>i.v.</i>	Może powodować odruchową tachykardię
Nitroprusydek sodu*	0,5–10 µg/kg mc./min	Ciągły wlew <i>i.v.</i>	W przypadku długotrwałego stosowania lub współistniejącej niewydolności nerek może dojść do zatrucia cyjankami

*nie dostępne w Polsce; import docelowy

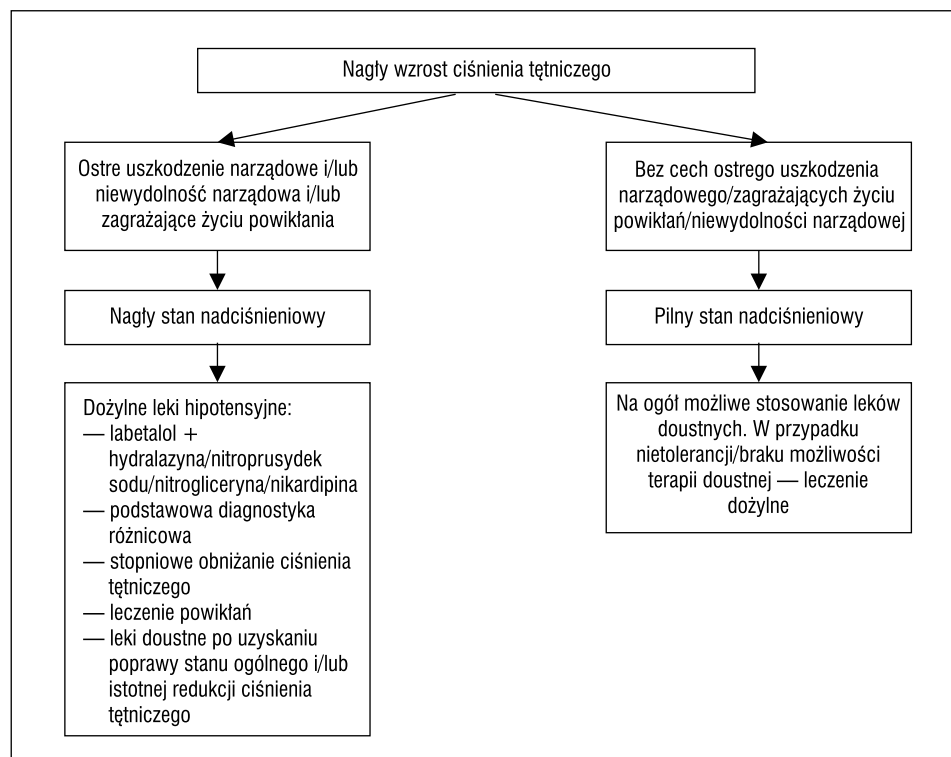
Tabela XLII. Doustne leki hipotensyjne stosowane u noworodków (przedruk za zezwoleniem z: Standardy Medyczne)

Leki hipotensyjne	Dawkowanie	Sposób podawania	Uwagi
Kaptopril	< 6. mies.: 0,01–0,5 mg/kg mc./dawkę Maks. 6 mg/kg mc./d.	3 ×/d.	Lek z wyboru u większości noworodków Konieczność monitorowania stężenia potasu i kreatyniny
Klonidyna	0,05–0,1 mg/dawkę	2–3 ×/d.	Powoduje suchość w ustach i podsypianie. W przypadku nagłego odstawienia powoduje naciśnienie z odbicia
Hydralazyna*	0,25–1,0 mg/kg mc./dawkę Maks. 7,5 mg/kg mc./d.	3–4 ×/d.	Częstym działaniem niepożądanym jest tachykardia i retencja płynów
Isradipina	0,05–0,15 mg/kg mc./dawkę Maks: 0,8 mg/kg mc./d.	4 ×/d.	Skuteczne w nagłym i przewlekłym naciśnieniu tętniczym
Amlodipina	0,1–0,3 mg/kg mc./dawkę Maks. 0,6 mg/kg mc./d.	2 ×/d.	Rzadziej powoduje hipotensję niż isradipina
Propranolol	0,5–1,0 mg/kg mc./dawkę	3 ×/d.	Maksymalna dawka zależy od częstości rytmu serca. Jeśli nie występuje bradykardia, dawka może być zwiększona do 8–10 mg/kg mc./d. Przeciwwskazany w przypadku dysplazji oskrzelowo-płucnej
Labetalol*	1,0 mg/kg mc./dawkę Maks. 10 mg/kg mc./d.	2–3 ×/d.	Przeciwwskazany w przypadku dysplazji oskrzelowo-płucnej Konieczność monitorowania częstości rytmu serca
Spirololakton	0,5–1,5 mg/kg mc./dawkę	2 ×/d.	Powoduje zatrzymanie potasu – konieczność monitorowania jonogramu Pełne działanie stwierdza się dopiero po kilku dniach
Hydrochlorotiazyd	1–3 mg/kg mc./dawkę	4 ×/d.	Konieczność monitorowania jonogramu

*nie dostępne w Polsce; import docelowy

się ciężkie, objawowe naciśnienie tętnicze bez cech ostrego uszkodzenia narządowego/niewydolności narządowej i bez zmian na dnie oka odpowiadających III/IV° wg Keitha-Wagenera. W wieku rozwojowym nagłe stany naciśnieniowe są praktycznie w 100% spowodowane wtórnym naciśnieniem tętniczym, w tym w przebiegu ostrych schorzeń nerek (ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, zespół hemolityczno-mocznicy). Pilne stany naciśnieniowe związane z nagłym wzrostem BP obserwowane są również u dzieci z naciśnieniem tętniczym pierwotnym. Postępowanie w nagłych i pilnych stanach naciśnieniowych oceniane było w opisach przypadków i seriach przypadków. Nie zostało natomiast poddane ocenom w kontrolowanych badaniach klinicznych, a zalecenia zawarte w stanowiskach towarzystw naukowych (ESH 2009 i *4th Report of National High Blood pressure Working Group*, 2004) opierają się na opiniach ekspertów. Zaleca się, aby leczenie chorych z nagłym stanem naciśnieniowym prowadzone było w warunkach sali intensywnego nadzoru, z zapewnionym monitorowaniem EKG, BP, oddychania (pulsoksymetr), bilansu płynów i dostępem dożylnym. Ciśnienie tętnicze należy mierzyć co 15 minut, aż do obniżenia BP o 30% zakładanej redukcji BP. U wszystkich pacjentów z nagłym i pilnym stanem

naciśnieniowym zaleca się, poza oceną dna oka, ocenę parametrów biochemicznych krwi, w tym ocenę czynności nerek, jonogramu, gazometrii żyłnej, a w przypadkach, w których nie jest znana etiologia naciśnienia tętniczego — przeprowadzenie wstępnej diagnostyki różnicowej obejmującej wykonanie USG nerek z oceną przepływu krwi w tętnicach nerkowych i badania echokardiograficznego serca z oceną LVM. Pomiar BP w kolejnych godzinach leczenia mogą odbywać się co 30–60 minut w zależności od stanu chorego. Ogólne zasady leczenia nagłego stanu naciśnieniowego u dzieci i młodzieży opierają się na zasadzie stopniowego, kontrolowanego obniżenia BP. Zaleca się obniżenie BP w czasie 6–8 godzin o 25–30% do planowanej wartości docelowej i o następne 30% w czasie 24–36 godzin. Wartości prawidłowe (< 90.–95. cc) należy osiągnąć po upływie 72–96 godzin. Terapia nagłych stanów naciśnieniowych opiera się na lekach podawanych dożylnie. Dobór leków hipotensyjnych zależy od etiologii naciśnienia tętniczego. W nagłym stanie naciśnieniowym zaleca się podanie leku z grupy dożylnych β -adrenolityków (labetalol, esmolol) i leku rozszerzającego naczynia obwodowe (hydralazyna, nitroprusydek sodu lub nitrogliceryna). Ze względu na retencję płynów spowodowaną obwodową wazodylatacją w przypadkach



Rycina 16. Schemat postępowania w stanach pilnych (przedruk za zezwoleniem z: Standardy Medyczne)

przedłużonej terapii zalecane jest dodanie diuretyku. Wprowadzenie leczenia doustnego zaleca się z chwilą osiągnięcia poprawy stanu ogólnego. W przypadkach przełomu nadciśnieniowego w przebiegu ostrej lub przewlekłej choroby nerek (pacjenci dializowani) podstawowe znaczenie ma kontrola wolemii i usunięcie nadmiaru płynów przy użyciu dializoterapii, a u dzieci z zachowanym przesączaniem kłębuszkowym za pomocą diuretyków pętlowych. W nagłych stanach nadciśnieniowych spowodowanych mikroangiopatią wskazane jest dodanie leku blokującego układ RAA.

W stanach pilnych na ogół możliwe jest stosowanie leków doustnych. W czasie pierwszych 6 godzin należy

obniżyć BP o 30% planowanej redukcji BP, a w czasie kolejnych 36–48 godzin należy stopniowo obniżyć BP aż do osiągnięcia wartości prawidłowych. Schemat postępowania przedstawiono na rycinie 16, a dawkowanie leków stosowanych ze wskazań doraźnych oraz ich działania niepożądane i przeciwwskazania w tabeli XLIII. U dzieci z pilnymi stanami nadciśnieniowymi i u dzieci z nagłym wzrostem BP, u których możliwe jest podawanie leków doustnych zalecane jest podanie leków o szybkim czasie działania i rozpoczęcie długotrwałej terapii hipotensyjnej (tab. XLIV).

Dawkowanie leków w długotrwałej terapii hipotensyjnej u dzieci podsumowano w tabeli XLV.

Tabela XLIII. Leki hipotensyjne stosowane w stanach nagłych (przedruk za zezwoleniem z: Standardy Medyczne)

Leki hipotensyjne	Dawkowanie	Sposób podawania	Uwagi
Nikardipina*	Bolus: 30 µg/kg mc. do maks. 2 mg/dawkę Wlew: 0,5–4 µg/kg mc./min	Bolus <i>i.v.</i> lub wlew <i>i.v.</i>	Może powodować odruchową tachykardię
Labetalol*	Bolus: 0,2–1 mg/kg mc./dawkę do maks. 40 mg/dawkę Wlew: 0,25–3 mg/kg mc./godz.	Bolus <i>i.v.</i> lub wlew <i>i.v.</i>	Przeciwwskazania: astma, niewydolność serca, cukrzyca Może powodować hiperkaliemię i hipoglikemię Nie powoduje odruchowej tachykardii
Hydralazyna*	Bolus: 0,2–0,6 mg/kg mc. Maks. pojedyncza dawka: 20 mg	Bolus <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i>	Często występują odruchowa tachykardia, retencja płynów, bóle głowy Przy podaży <i>i.v.</i> bolusy należy podawać co 4 godz.
Esmolol	Wlew: 100–500 µg/kg mc./min do maks. 1000 µg/kg mc./min	Wlew <i>i.v.</i>	Może powodować bradykardię Przeciwwskazania: astma, niewydolność serca Działa bardzo krótko
Enalaprilat*	Bolus: 5–10 µg/kg mc./dawkę do maks. 1,2 mg/dawkę	Bolus <i>i.v.</i>	Może spowodować długotrwałą hipotensję, hiperkaliemię lub ostrą niewydolność nerek Ograniczone wskazania
Fenoldopam*	Wlew: 0,2–0,8 µg/kg mc./min	Wlew <i>i.v.</i>	Małe doświadczenie u dzieci
Nitroprusydek sodu*	Wlew: 0,5–10 µg/kg mc./min	Wlew <i>i.v.</i>	W przypadku długotrwałego stosowania lub współistniejącej niewydolności nerek lub wątroby może dojść do zatrucia cyjankami Konieczność monitorowania stężenia cyjanoków przy długotrwałym (> 48 godz.) stosowaniu
Fentolamina*	Bolus: 0,05–0,1 mg/kg mc./dawkę do maks. 5 mg/dawkę	Bolus <i>i.v.</i>	Może powodować tachykardię Lek z wyboru w przełomie adrenergicznym
Klewidipina*	Wlew: 0,5–3,5 µg/kg mc./min	Wlew <i>i.v.</i>	Przeciwwskazania: alergia na soję i białko jaja kurzego, zaburzenia gospodarki lipidowej Mało danych o dawkowaniu u dzieci

*nie dostępne w Polsce; import docelowy

Tabela XLIV. Doustne leki hipotensyjne stosowane w stanach pilnych (przedruk za zezwoleniem z: Standardy Medyczne)

Leki hipotensyjne	Dawkowanie	Sposób podawania	Uwagi
Kaptopril	0,3–0,5 mg/kg mc./dawkę Maks. 6 mg/kg mc./d.	<i>p.o.</i>	Konieczność monitorowania stężenia potasu i kreatyniny
Klonidyna	0,05–0,1 mg/dawkę, można powtarzać do maks. dawki 0,8 mg	<i>p.o.</i>	Działania niepożądane: suchość w ustach, sedacja
Isradipina	0,05–0,1 mg/kg mc./dawkę do max. 5 mg/dawkę	<i>p.o.</i>	Działania niepożądane: zawroty głowy, odruchowa tachykardia

Tabela XLV. Rekomendowane dawki doustnych leków hipotensyjnych u dzieci

Grupa leków	Lek	Dawka początkowa	Liczba dawek/d.	Dawka maksymalna
Antagoniści receptora aldosteronu	Eplerenon*	25–50 mg/d.	1–2	100 mg/d.
	Spironolakton	1 mg/kg mc./d.	1–2	3,3 mg/kg mc./d. do 100 mg/d.
ACE-I	Benazepril*	0,2 mg/kg mc./d. do 10 mg/d.	1	0,6 mg/kg mc./d. do 40 mg/d.
	Kaptopril	0,3–0,5 mg/kg mc./dawkę	2–3	6 mg/kg mc./d. do 450 mg/d.
	Enalapril*	0,08 mg/kg mc./d.	1–2	0,6 mg/kg mc./d. do 40 mg/d.
	Fosinopril*	0,1 mg/kg mc./d. lub 5–10 mg/d.	1	0,6 mg/kg mc./d. do 40 mg/d.
	Lisinopril*	0,07 mg/kg mc./d. do 5 mg/d.	1	0,6 mg/kg mc./d. do 40 mg/d.
	Chinapril*	5–10 mg/d.	1	80 mg/d.
	Ramipril	2,5 mg/d. (6 mg/m ² /d.)	1	20 mg/d.
	Leki blokujące receptor 1 angiotensyny II	Kandesartan*	0,16 mg/kg mc./d., 4 mg/d.	1
Irbesartan*		< 13 rż.: 75–150 mg/d. > 13 rż.: 150–300 mg/d.	1	300 mg/d.
Losartan*		0,75 mg/kg mc./d. (maks. 50 mg/d.)	1	1,44 mg/kg mc./d. do 100 mg/d.
Walsartan*		0,25–2 mg/kg mc./d.	1	4 mg/kg mc./d. do 320 mg/d.
Olmesartan*		2,5 mg/d.	1	maks. 40 mg/d.
Inhibitory reniny	Aliskiren	2 mg/kg mc./d.	1	6 mg/kg mc./d. do 600 mg/d.
Leki blokujące receptory α i β	Labetalol**	1–3 mg/kg mc./d.	2	10–12 mg/kg mc./d. do 1,2 g/d.
	Karwedilol	0,1 mg/kg mc./dawkę do 12,5 mg/dawkę	2	0,5 mg/kg mc./dawkę do 50 mg/d.
β -adrenolityki	Atenolol	0,5–1 mg/kg mc./d.	1–2	2 mg/kg mc./d. do 100 mg/d.
	Bisoprolol/ /hydrochlorotiazyd**	0,04 mg/kg mc./d. do 2,5/6,25 mg/d.	1	10/6,25 mg/d.
	Metoprolol*	0,5–1,0 mg/kg mc./d. do 50 mg/d.	1–2	6 mg/kg mc./d. do 200 mg/d.
	Propranolol	1 mg/kg mc./d.	2–3	16 mg/kg mc./d. do 640 mg/d.
Antagoniści wapnia	Amlodipina*	0,06 mg/kg mc./d. lub 2,5–5 mg/d.	1	0,6 mg/kg mc./d. do 10 mg/d.
	Felodipina*	2,5 mg/d.	1	10 mg/d.
	Isradipina	0,05–0,15 mg/kg mc./dawkę	3–4	0,8 mg/kg mc./d. do 20 mg/d.
	Nifedipina (o wolnym uwal- nianiu)	0,25–0,5 mg/kg mc./d.	1–2	3 mg/kg mc./d. do 120 mg/d.
Agoniści receptorów α -adrenergicznych, działające ośrodkowo	Klonidyna	5–10 μ g/kg mc./d.	2–3	25 μ g/kg mc./d. do 0,9 mg/d.
	Metyldopa	5 mg/kg mc./d.	2–3	40 mg/kg mc./d. do 3 g/d.
Diuretyki	Amilorid	0,4 mg/kg mc./d. lub 5–10 mg/d.	1	0,625 mg/kg mc./d. do 20 mg/d.
	Chlortalidon	0,3 mg/kg mc./d.	1	2 mg/kg mc./d. do 50 mg/d.
	Furosemid	0,5–2,0 mg/kg mc./dawkę	1–2	6 mg/kg mc./d. do 450 mg/d.
	Hydrochlorotiazyd	0,5–1 mg/kg mc./d.	1	3 mg/kg mc./d. do 50 mg/d.
Antagoniści receptorów α -adrenergicznych, działające obwodowo	Doksazosyna	1 mg/d.	1	4 mg/d.
	Prazosyna	0,05–0,1 mg/kg mc./d.	3	0,5 mg/kg mc./d. do 50 mg/d.
	Terazosyna	1 mg/d.	1	20 mg/d.
Wazodylatatory	Hydralazyna**	0,25 mg/kg mc./dawkę	3–4	7,5 mg/kg mc./d. do 200 mg/d.

*leki posiadające akceptację FDA, zarejestrowane do leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci

**nieodstępne w Polsce; import docelowy

Piśmiennictwo

1. Adelman R.D., Coppo R., Dillon M.J. The emergency management of severe hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 14: 422–427.
2. Aggoun Y., Sidi D., Bonnet D. Arterial dysfunction after treatment of coarctation of the aorta. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 2001; 94: 785–789.
3. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
5. Anderson W.P., Kett M.M., Stevenson A.J. i wsp. Renovascular hypertension. Structural changes in renal vasculature. *Hypertension* 2000; 36: 648–652.
6. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R. i wsp. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
7. Antoniewicz J., Litwin M., Pędich M. i wsp. Diagnosis and treatment of renovascular hypertension in children and adolescents — single center experience with 87 patients. *J. Hypertens.* 2007; 25 (supl. 2): S332.
8. Araki N., Umemura M., Miyagi Y. i wsp. Expression, transcription, and possible antagonistic interaction of the human Nedd4L gene variant: implications for essential hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 773–777.
9. Atanasov A.G., Ignatova I.D., Nashev L.G. i wsp. Impaired protein stability of the 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2: a novel mechanism of apparent mineralocorticoid excess. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1262–1270.
10. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. i wsp. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
11. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M. i wsp. Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010; 31: 2915–2957.
12. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
13. Belch J., MacCuish A., Campbell I. i wsp. Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.
14. Bhat M.A., Neelakandhan K.S., Unnikrishnan M. i wsp. Fate of hypertension after repair of coarctation of the aorta in adults. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 536–538.
15. Bilginturan N., Zilel i S., Karacadağ S., Pirnar T. Hereditary brachydactyly associated with hypertension. *Am. J. Med. Genet.* 1973; 10: 253–259.
16. Bloch M.J., Basile J.N. Percutaneous revascularization of the renal arteries offers no evidence of clinical benefit in patients with atherosclerotic renal artery stenosis — the ASTRAL trial. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2010; 12: 292–294.
17. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F., Neal B., Ninomiya T. i wsp. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: metaanalysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–1123.
18. Blumenthal J.A., Babyak M.A., Hinderliter A. i wsp. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 126–135.
19. Borghi C., Ambrosioni E., Novo S., Vinereanu D., Ambrosio G.; SMILE-4 Working Party. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin. Cardiol.* 2012; 35: 416–423.
20. Botero-Velez M., Curtis J.J., Warncock D.G. Liddle's syndrome revisited: a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 178–181.
21. Brzezinska-Rajszyś G., Quereshi S.A., Książek J. i wsp. Middle aortic syndrome treated with stent implantation. *Heart* 1999; 81: 166–170.
22. Buchi K.F., Siegler R.L. Hypertension in the first month of life. *J. Hypertens.* 1986; 4: 525–528.
23. 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.
24. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. i wsp. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 591–596.
25. Constantine E., Linakis J. The assessment and management of hypertensive emergencies and urgencies in children. *Pediatr. Emerg. Care* 2005; 21: 391–396.
26. Cook N.R., Cutler J.A., Obarzanek E. i wsp. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885–888.
27. Cosin J., Diez J. TORIC Investigators: Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur. J. Heart Failure* 2002; 4: 507–513.
28. Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. i wsp.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1575–1585.
29. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
30. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

31. Daniels S.R. Repair of coarctation of the aorta and hypertension. *Lancet* 2001; 358: 89–91.
32. de Divitiis M., Pilla C., Kattenhorn M. i wsp. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and conduit artery function late after successful repair of coarctation of the aorta. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 2259–2265.
33. de Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B. i wsp. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 1251–1260.
34. de Simone G., Devereux R.B., Daniels S.R. i wsp. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1056–1062.
35. de Swiet M., Fayers P., Shinebourne E.A. Blood pressure survey in a population of newborn infants. *Br. Med. J.* 1976; 2: 9–11.
36. de Swiet M., Fayers P., Shinebourne E.A. Systolic blood pressure in a population of infants in the first year of life: the Brompton study. *Pediatrics* 1980; 65: 1028–1035.
37. Dionne J.M., Abitbol C.L., Flynn J.T. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 17–32.
38. Dodson P.M., Lip G.Y., Eames S.M. i wsp. Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *J. Hum. Hypertens.* 1996; 10: 93–98.
39. Doyon A., Kracht D., Bayazit A.K. i wsp. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013; 62: 550–556.
40. ESCAPE Trial Group, Wühl E., Trivelli A., Picca S. i wsp. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1639–1650.
41. Feig D.I., Johnson R.J. The role of uric acid in pediatric hypertension. *J. Ren. Nutr.* 2007; 17: 79–83.
42. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K., Wong C.J., Nelson S.A., Feagan B.G. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 598–999.
43. Fischer D.C., Schreiber C., Heimhalt M. i wsp. Pediatric reference values of carotid-femoral pulse wave velocity determined with an oscillometric device. *J. Hypertens.* 2012; 30: 2159–2167.
44. Flynn J.T. Neonatal hypertension: diagnosis and management. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 14: 332–341.
45. Flynn J.T., Alderman M.H. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20: 961–966.
46. Flynn J.T., Daniels S.R. Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents. *J. Pediatr.* 2006; 149: 746.
47. Flynn J.T., Daniels S.R., Hayman L.L. i wsp. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young: Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2014; 63: 1116–1135.
48. Flynn J.T., Tullus K. Severe hypertension in children. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 1101–1112.
49. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C. i wsp. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3266–3281.
50. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C. i wsp. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3266–3281.
51. Goldstein D.S., Eisenhower G., Flynn J.A. i wsp. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004; 43: 907–910.
52. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochłonnym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 1–19.
53. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 155–168.
54. Gupta-Malhotra M., Banker A., Shete S. i wsp. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28: 73–80.
55. Hadstein C., Schaefer F. Hypertension in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 363–371.
56. Haller H., Ito S., Izzo J.L. Jr i wsp.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 907–917.
57. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
58. Havekes B., Romijn J.A., Eisenhofer G. i wsp. Update on pediatric pheochromocytoma. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 943–950.
59. <http://www.dableducational.org>.
60. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
61. Jourdan C., Wühl E., Litwin M. i wsp. Normative values of intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1707–1715.
62. Kaiser T., Heise T., Nosek L. i wsp. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1397–1403.
63. Kandzari D.E., Bhatt D.L., Sobotka P.A. i wsp. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin. Cardiol.* 2012; 35: 528–535.
64. Kent A.L., Kecskes Z., Shadbolt B., Falk M.C. Blood pressure in the first year of life in healthy infants born at term. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 1743–1749.
65. Kent A.L., Kecskes Z., Shadbolt B., Falk M.C. Normative blood pressure data in the early neonatal period. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 1335–1341.
66. Kent A.L., Meskell S., Falk M.C. Normative blood pressure data in non-ventilated premature neonates from 28–36 weeks gestation. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 141–146.
67. Khoury P.R., Mitsnefes M., Daniels S.R. i wsp. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22: 709–714.

68. Kułaga Z., Litwin M., Grajda A. i wsp.; OLAF Study Group. Oscillometric blood pressure percentiles for Polish normal weight school-aged children and adolescents. *J. Hypertens.* 2012; 30: 1942–1954.
69. Kułaga Z., Litwin M., Zajączkowska M.M. i wsp. Comparison of waist and hip circumferences ranges in children and adolescents in Poland 7–18 y of age with cardiovascular risk thresholds — initial results of OLAF project (PL0080). *Standary Medyczne* 2008; 5: 473–485.
70. Lande M.B., Flynn J.T. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 1939–1949.
71. Lenders J.W., Duh Q.Y., Eisenhofer G. i wsp. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99: 1915–1942.
72. Lenders J.W., Duh Q.Y., Eisenhofer G. i wsp. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99: 1915–1942.
73. Li A., Tedde R., Krozowski Z.S. i wsp. Molecular basis for hypertension in the “type II” variant of apparent mineralocorticoid excess. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63: 370–379.
74. Lindheimer M.D., Taler S.J., Cunningham F.G. Hypertension in pregnancy. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2008; 2: 484–494.
75. Litwin M. Diagnostyka nadciśnienia tętniczego u dzieci. W: Więcek A. Hipertensjologia. Medycyna Praktyczna 2010.
76. Litwin M. Leczenie nadciśnienia tętniczego u młodzieży. W: Litwin M., Prejbisz A., Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze u młodzieży i młodych dorosłych. Medycyna Praktyczna 2011.
77. Litwin M. Risk factors for renal failure progression in children. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 178–186.
78. Litwin M., Grenda R., Śladowska J., Antoniewicz J. Add-on therapy with angiotensin II receptor 1 blocker in children with chronic kidney disease already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 1716–1722.
79. Litwin M., Michałkiewicz J., Gackowska L. Primary hypertension in children and adolescents is an immuno-metabolic disease with hemodynamic consequences. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15: 331–339.
80. Litwin M., Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 707–719.
81. Litwin M., Niemirska A., Śladowska J. i wsp. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 811–819.
82. Litwin M., Śladowska J., Antoniewicz J. i wsp. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 875–882.
83. Litwin M., Śladowska-Kozłowska K. Diagnostyka różnicowa nadciśnienia tętniczego u młodzieży. W: Litwin M., Prejbisz A., Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze u młodzieży i młodych dorosłych. Medycyna Praktyczna 2011.
84. Lurbe E., Cifkova R., Cruikshank J.K. i wsp. Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1719–1742.
85. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
86. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
87. 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.
88. McCambridge T.M., Benjamin H.J., Brenner J.S. i wsp.; Council on Sports Medicine and Fitness: Policy Statement. Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. *Pediatrics* 2010; 125: 1287–1294.
89. Monticone S., Viola A., Rossato D. i wsp. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 296–303.
90. Monticone S., Viola A., Rossato D. i wsp. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 3: 296–303.
91. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. i wsp. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22: 107–133.
92. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood pressure in children and adolescents: The fourth Report on diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576.
93. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1477–1490.
94. Nwankwo M.A., John M., Lorenz J.C. i wsp. Standard protocol for blood pressure measurement in the Newborn. *Pediatrics* 1997; 99: e10.
95. O’Brien E., Mee F., Atkins N., O’Malley K. Short report: Accuracy of the Dinamap portable monitor, model 8100 determined by the British Hypertension Society protocol. *J. Hypertens.* 1993; 11: 761–763.
96. O’Brien E., Mee F., Atkins N., Thomas M. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Protocol: the Omron HEM-705CP, Phillips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press. Monit.* 1996; 1: 55–61.
97. O’Sullivan J.J., Derrick G., Darnell R. Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study using casual and 24 hour blood pressure measurement. *Heart* 2002; 88: 163–166.
98. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. i wsp. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
99. Padwal R.J., Hemmelgaru B.R., Khan N.A. i wsp. The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2008; 24: 455–475.
100. 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.
101. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R. i wsp. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus

- Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1505–1530.
102. Park M.K., Menard S.W., Yuan C. Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressures. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2001; 55: 50–53.
103. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J.V. i wsp.; for the ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2204–2213.
104. Patel A.; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., Chalmers J., Neal B. i wsp. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
105. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin. Med. J. (Engl.)* 1995; 108: 710–717.
106. Pęczkowska M., Januszewicz A., Jarzab B. i wsp. Pheochromocytoma in children and adolescents based on Polish Pheochromocytoma Registry. *Ann. Diag. Paed. Pathol.* 2007; 11: 15–19.
107. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
108. Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.
109. Persu A., Giavarini A., Touze E. i wsp. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J. Hypertens.* 2014; 32: 1367–1378.
110. Peterson A.L., Frommelt P.C., Mussatto K. Presentation and echocardiographic markers of neonatal hypertensive cardiomyopathy. *Pediatrics* 2006; 118: 782–785.
111. Pływaczewski R., Brzecka A., Bielicki P. i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumologia i Alergologia Polska* 2013; 81: 221–258.
112. Qaseem A., Holty J.E., Owens D.K. i wsp. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2013; doi: 10.7326/0003-4819-159-7-201310010-00704. [Epub ahead of print].
113. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children — 1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 1987; 79: 1–25.
114. Reusz S., Csepregal O., Temmar M. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension* 2010; 56: 217–224.
115. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp.; for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
116. Rossi G.P., Auchus R.J., Brown M. i wsp. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 2014; 63: 151–160.
117. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej Dz. U. 2009.139.1139.
118. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. i wsp.; MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–1226.
119. Schroff R., Roebuck D.J., Gordon I. i wsp. Angioplasty for renovascular hypertension in children: 20 year experience. *Pediatrics* 2006; 118: 268–275.
120. Singh H.P., Hurley R.M., Myers T.F. Neonatal hypertension: incidence and risk factors. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 51–55.
121. Skalina M.E.L., Kliegman R.M., Fanaroff A.A. Epidemiology and management of severe symptomatic neonatal hypertension. *Am. J. Perinatol.* 1986; 3: 235–239.
122. Sładowska J., Niemirska A., Litwin M., Grenda R. Nadciśnienie tętnicze u dzieci. Część 1: Zasady postępowania diagnostycznego. *Standardy Med.* 2005; 2: 1452–1462.
123. Slovut D.P., Olin J.W. Fibromuscular dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1862–1871.
124. Soejima H., Morimoto T., Saito Y. i wsp. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD and AAA trials. *Thromb. Haemost.* 2010; 104: 1085–1088.
125. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. i wsp.; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J. Hypertens.* 2004; 22: 847–857.
126. Stanowisko grupy ekspertów dotyczące diagnostyki obrazowej i wskazań do wykonywania zabiegów przezskórnej angioplastyki zwężenia tętnicy nerkowej u chorych z NT. Przyjęte przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. *Kardiologia Polska* 2010; 68: 860–867.
127. Stanowisko PTNT. Stosowanie produktów o ograniczonej zawartości sodu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; 11: 84.
128. Stergiou G.S., Christodoulakis G., Giovanna P. i wsp. Home blood pressure monitoring in children. How many measurements are needed? *Am. J. Hypertens.* 2008; 21: 633–638.
129. Stewart P. Dexamethasone-suppressible aldosteronism. *Lancet* 2000; 356: 697–698.
130. Symonides B., Jędrusik P., Artyszuk L. i wsp. Different diagnostic criteria significantly affect the rates of hypertension in 18-year-old high school students. *Arch. Med. Sci.* 2010; 6: 689–694.
131. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–917.
132. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.E., Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909.
133. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND)

- Investigators, Yusuf S., Teo K., Anderson C. i wsp. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183.
134. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L. i wsp. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2851–2906.
135. Toka O., Maas P.G., Aydin A. i wsp. Childhood hypertension in autosomal-dominant hypertension with brachydactyly. *Hypertension* 2010; 56: 988–994.
136. Turnbull F., Woodward M., Neal B. i wsp.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2669–2680.
137. Urbina E., Alpert B., Flynn J. i wsp.; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 52: 433–451.
138. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. i wsp.; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.* 2012; 30: 445–448.
139. Vehaskari V.M. The heritable forms of hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 1929–1937.
140. Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F. i wsp. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525–533.
141. Waguespack S.G., Rich T., Grubbs E. i wsp. A current review of the etiology, diagnosis and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2023–2037.
142. Watkinson M. Hypertension in the newborn baby. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86: F78–F81.
143. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. i wsp. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–2051.
144. Witkowski A., Januszewicz A., Imiela J. i wsp. Stanowisko grupy ekspertów w sprawie zabiegów przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce. *Kardiol. Pol.* 2011; 69: 1208–1211.
145. 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.
146. Wong T.Y., Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2310–2317.
147. Wühl E., Witte K., Soergel M., Mehls O., Schaefer F.; German Working Group on Pediatric Hypertension: Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1995–2007.
148. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. i wsp. PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225–1237.
149. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2002; 342: 145–153.
150. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
151. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 317–342.
152. Zimmet P., Alberti K., George M.M. i wsp. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr. Diabetes* 2007; 8: 299–306.
153. Zubrow A.B., Hulman S., Kushner H., Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. *J. Perinatol.* 1999; 15: 470–479.