

Katarzyna Kostka-Jeziorny

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Przypadek kliniczny 4

Pacjentka z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i otyłością

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2015, tom 1, nr 2, strony: 116–121

Wstęp

Pacjentka lat 65 zgłosiła się ze skierowaniem od lekarza POZ do Przyklinikowej Poradni Hipertensjologicznej z powodu wysokich wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) z towarzyszącymi bólami głowy, niepokojem i uczuciem duszności.

W wywiadzie pacjentka zgłasza nadciśnienie tętnicze od około 15 lat, przez okres pierwszych 3–4 lat dobrze kontrolowane z wartościami domowymi < 135/85 mm Hg, następnie od kilku lat wartości wyższe — w granicach 160–180/80–105 mm Hg. Pacjentka wspomniała o nieskutecznej, wielokrotnej zmianie leków hipotensyjnych. Ostatnio zażywany przez chorą lek to preparat złożony ramipril + hydrochlorotiazyd (5 mg ramiprilu + 25 mg hydrochlorotiazidu). Ponadto w wywiadzie stwierdzono otyłość [indeks masy ciała (BMI, *body mass index*) 32 kg/m²], cukrzycę typu 2 od 5 lat (leczoną skutecznie metforminą) oraz hiperlipidemię od 6 lat (skutecznie leczoną rozuwastytyną). Pacjentka w ogóle nie spożywa alkoholu, ale od 35 lat pali papierosy (35 paczkolet), obecnie stara się ograniczyć do kilku dziennie. Dosala pokarmy, je nieregularnie, nie podejmuje żadnej aktywności ruchowej. W wywiadzie rodzinnym: matka zmarła na udar krwotoczny w wieku 53 lat, ojciec chorował na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2, chorobę

wieńcową — zmarł w wieku 73 lat. Z zawodu pacjentka jest emerytowaną nauczycielką.

Podczas badania fizykalnego stwierdzono wysokie gabinekowe wartości BP 166/99 mm Hg (średnia z trzech pomiarów), tętno serca 72/min, niewielki szmer skurczowy nad zastawką mitralną, obwód pasa 102 cm.


Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku zlecono podstawowe badania, które obejmują: morfologię krwi, stężenie glukozy na czczo, stężenie sodu i potasu, stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoproteins* — lipoproteiny o dużej gęstości) i frakcji LDL (*low density lipoprotein* — lipoproteiny o małej gęstości) oraz triglicerydów, stężenie kreatyniny i oszacowanie wielkości filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration*) na podstawie wzoru MDRD (*The Modification of Diet in Renal Disease*), stężenie kwasu moczowego, badanie ogólne moczu, albuminuria, elektrokardiogram.

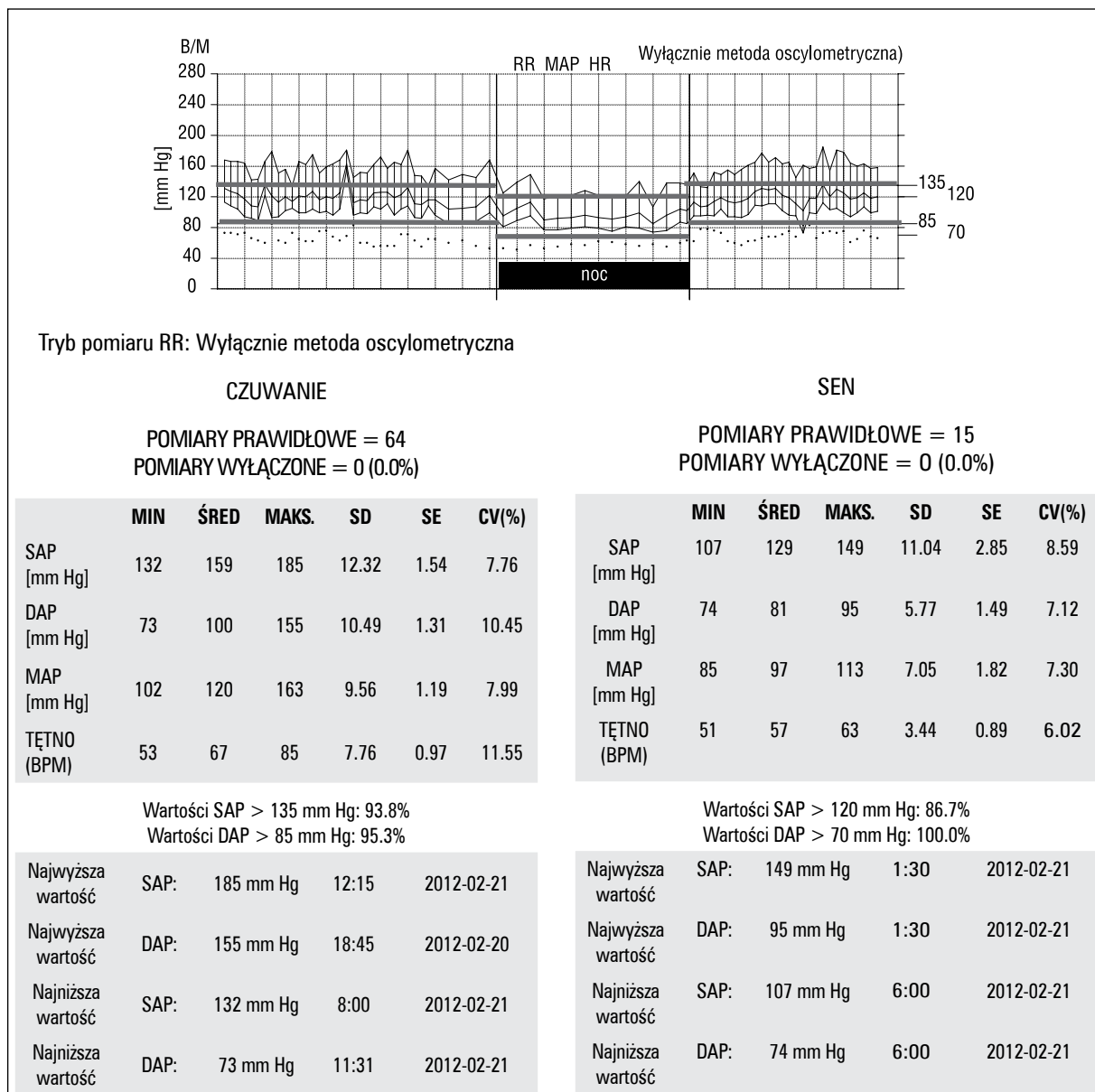
Wszystkie wyniki laboratoryjne były w granicy normy, w EKG stwierdzono rytm miarowy, zatokowy, o częstości 70/min z elektrokardiograficznymi cechami przerostu lewej komory serca (wskaźnik Sokolov-Lyon = 3,8 mV). Z badań rozszerzonych zlecono echokardiograficzne badanie serca, USG tętnic szyjnych oraz holter ciśnieniowy do 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*).

W badaniu echo serca stwierdzono wskaźnik masy lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) = 115 g/m² powierzchni ciała (BSA, *body surface area*) oraz łagodną niedomykalność mitralną, a w obu tętnicach szyjnych — nieistotne blaszki miażdżycowe (zwężenie < 30%).

Wynik ABPM przedstawiał się następująco:

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny
Katedra i Klinika Hipertensjologii,
Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
tel. 601839337
e-mail: kostkajeziorny@gmail.com

 Copyright © 2015 Via Medica, ISSN 1428–5851



Rycina 1. Wynik 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring) omawianej pacjentki

- w godzinach aktywności: średnia wartość BP 159/100 mm Hg, średnia czynność serca 67/min; ładunek skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) 93,8%, ładunek rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) 95,3%, zmienność SBP (SD) 12,32; zmienność DBP (SD) 10,49;
- w godzinach nocnych: średnia wartość BP 129/81 mm Hg, średnia czynność serca 57/min; ładunek SBP 86,7%, ładunek DBP 100%, zmienność SBP (SD) 11,04; zmienność DBP (SD) 5,77;
- spadek BP w nocy: dla SBP 18,8%; dla DBP 19% — pacjentka typu *dipper* (zachowany fizjologiczny nocny spadek BP) (ryc. 1).

W efekcie nanoszenia danych pacjentki do tabeli oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oka-

zuje się, że chora ma wysokie ryzyko, co konkretnie oznacza według modelu Framingham, że 10-letnie absolutne ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych wynosi 20–30% (u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą nie zaleca się posługiwanie skalą SCORE) (tab. 1).

Zalecenia (zgodnie z wytycznymi PTNT 2015)

1. Leczenie nefarmakologiczne:

- zmniejszenie dobowej kaloryczności pokarmów;
- zwiększenie spożycia warzyw i innych pokarmów pochodzenia roślinnego (4–5 porcji), bogatych w potas, na przykład pomidorów (300 g/d.);
- unikanie pokarmów o dużej zawartości tłuszczów zwierzęcych (nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol);

Tabela 1. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentki

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	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

- zastąpienie tłustych pokarmów zwierzęcych rybami, jarzynami i innymi produktami zawierającymi nienasycone kwasy tłuszczowe (niezalecany nadmiar owoców z powodu cukrzycy typu 2);
 - ograniczenie spożycia soli kuchennej ze zwyczajowych 9–12 g NaCl do około 5 g NaCl (85 mmol/d.) poprzez zaprzestanie używania soli w trakcie przygotowywania posiłków w domu i dosalania potraw, spożywanie posiłków z naturalnych, świeżych składników oraz unikanie produktów konserwowanych związkami sodu;
 - codzienny, systematyczny wysiłek o umiarkowanej intensywności przez 30–45 minut;
 - wykonywanie ćwiczeń wytrzymałościowych (chodzenie, bieganie, pływanie) uzupełnionych ćwiczeniami oporowymi (np. przysiady), dostosowanych do wieku, współistniejących schorzeń i preferencji pacjenta;
 - poradnictwo antynikotynowe.
2. Leczenie farmakologiczne:
- zastąpienie preparatu złożonego dwuskładnikowego: rampiril + hydrochlorotiazyd preparatem złożonym trójskładnikowym: perindopril + indapamid + amlodipina (10 + 2,5 + 5 mg);
 - utrzymanie rozuwastatyny w dawce 20 mg oraz metforminy XR 1000 mg.
3. Regularne domowe pomiary ciśnienia. Zalecono wykonywanie 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). Poinstruowano pacjentkę, że pomiary powinny być wykonywane bezpośrednio przed przyjęciem leków, a w godzinach porannych — przed jedzeniem.
4. Wizyta kontrolna za 4 tygodnie.

Wizyta kontrolna

Pacjentka, zgodnie z zaleceniami, przysłała na wizytę kontrolną po 4 tygodniach. Chora nie zgłaszała żadnych niepokojących objawów, czuła się dobrze, ewentualne objawy niepożądane terapii hipotensyjnej nie wystąpiły. Zaczęła uprawiać szybkie marsze 4 dni w tygodniu, ograniczyła dosalanie pokarmów, ale sygnalizowała problem z uzależnieniem od nikotyny.

W dzienniczku domowych pomiarów przez kilka pierwszych dni obserwowano podwyższone wartości BP rzędu 145–158/85–95 mm Hg, po tygodniu zdecydowana większość pomiarów domowych oscylowała w granicach 130–138/80–87 mm Hg.

Pacjentce założono kontrolny holter ciśnieniowy. Wynik kontrolnego ABPM przedstawiał się następująco:

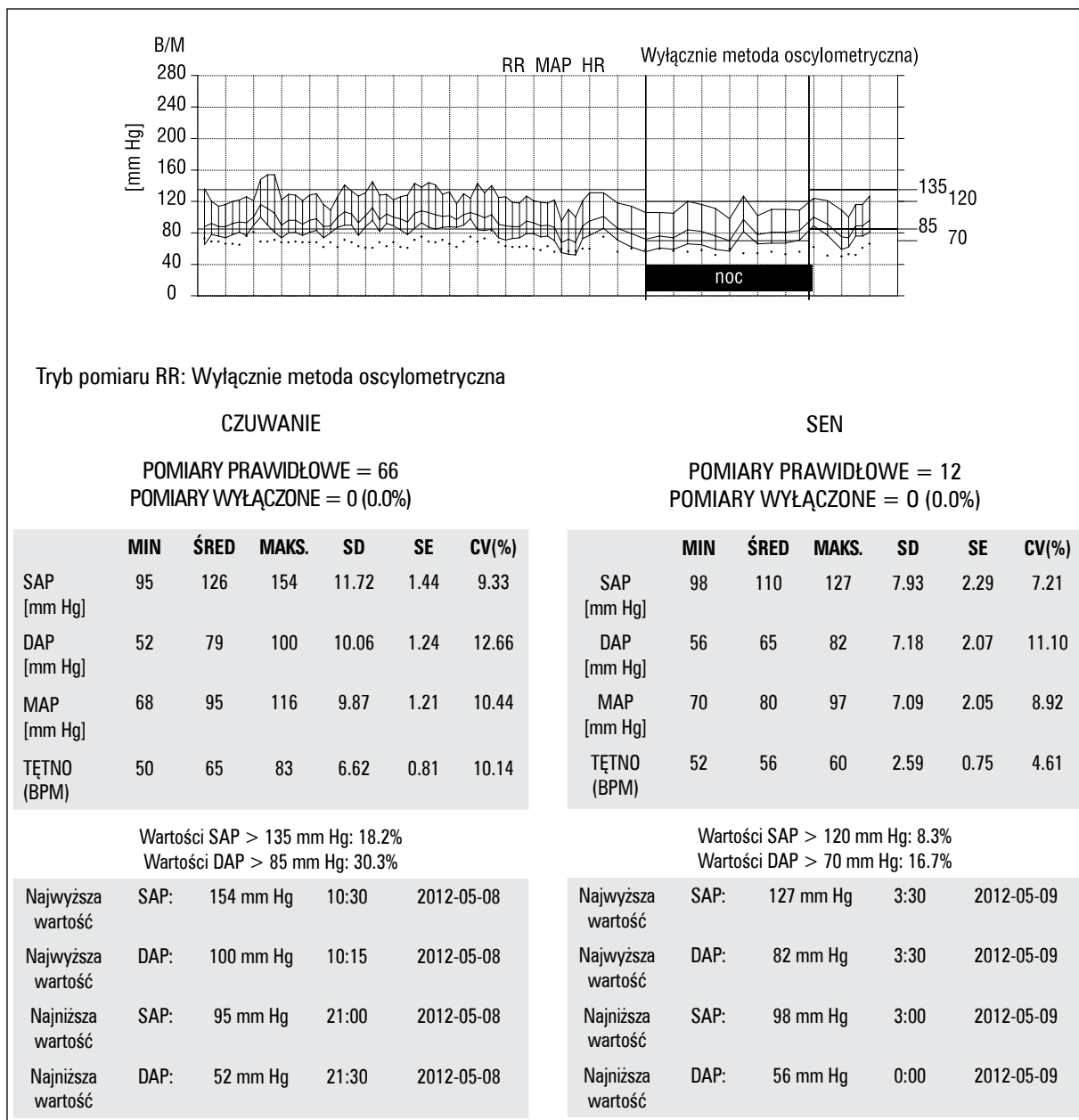
- w godzinach aktywności: średnia wartość BP 126/79 mm Hg, średnia czynność serca 65/min; ładunek SBP 18,2%, ładunek DBP 30,3%, zmienność SBP (SD) 11,72; zmienność DBP (SD) 10,06;
- w godzinach nocnych: średnia wartość BP 110/65 mm Hg, średnia czynność serca 56/min; ładunek SBP 8,3%, ładunek DBP 16,7%, zmienność SBP (SD) 7,93; zmienność DBP (SD) 7,18;
- spadek BP w nocy: dla SBP 12,6%, dla DBP 17,7% — pacjentka typu *dipper* (zachowany fizjologiczny nocny spadek BP) (ryc. 2).

Zalecenia ostateczne

Utrzymanie zaleceń nefarmakologicznych.

Zalecenia farmakologiczne:

- preparat złożony perindopril + indapamid + amlodipina;
- Rozuwastyna 20 mg 1 z 1 tabletką wieczorem;
- Metformina XR 1000 mg 1 × 1 tabletką wieczorem;



Rycina 2. Wynik kontrolnego 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring)

— dołączenie kwasu acetylosacylowego w dawce 75 mg 1 × 1 tabletki wieczorem (u pacjentki ze względu na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe i wiele innych czynników ryzyka, po redukcji wartości BP postanowiono o włączeniu leku; według wytycznych PTNT 2015 — „rozważ po redukcji BP”.

Komentarz

Skuteczna kontrola BP u pacjentów z cukrzycą jest trudna. Dlatego częściej wymagają oni skojarzonej

terapii hipotensyjnej. Ze względu na udowodnione działanie nefroprotecyjne leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) lub sartany powinny być stałym składnikiem terapii skojarzonej oraz preferowanym preparatem w monoterapii. Wybierając ACE-I lub sartany 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

(badanie ACCOMPLISH, *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) lub diuretykiem tiazydopodobnym (badanie ADVANCE, *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*). Niedawno ogłoszone wyniki badania ADVANCE ON po raz pierwszy pokazały, że terapia hipotensyjna lekiem złożonym (perindopril + indapamid) może przynosić korzyści długoterminowe (10 lat). W ostatnich latach pojawiły się przesłanki, że preferowanymi lekami wśród diuretyków, i to nie tylko u pacjentów z cukrzycą, powinny być preparaty tiazydopodobne (indapamid) ze względu na więcej dowodów na korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego w dużych badaniach klinicznych [ALLHAT (*Anti-hypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*), ADVANCE, HYVET (*HYpertension in the Very Elderly Trial*), PATS (*Post-stroke Antihypertensive Treatment Study*)], małą przydatność hydrochlorotiazydu w monoterapii w stosowanych obecnie mniejszych dawkach 12,5–25 mg (słabszy i krótkotrwały efekt hipotensyjny) i korzystniejszy profil metaboliczny.

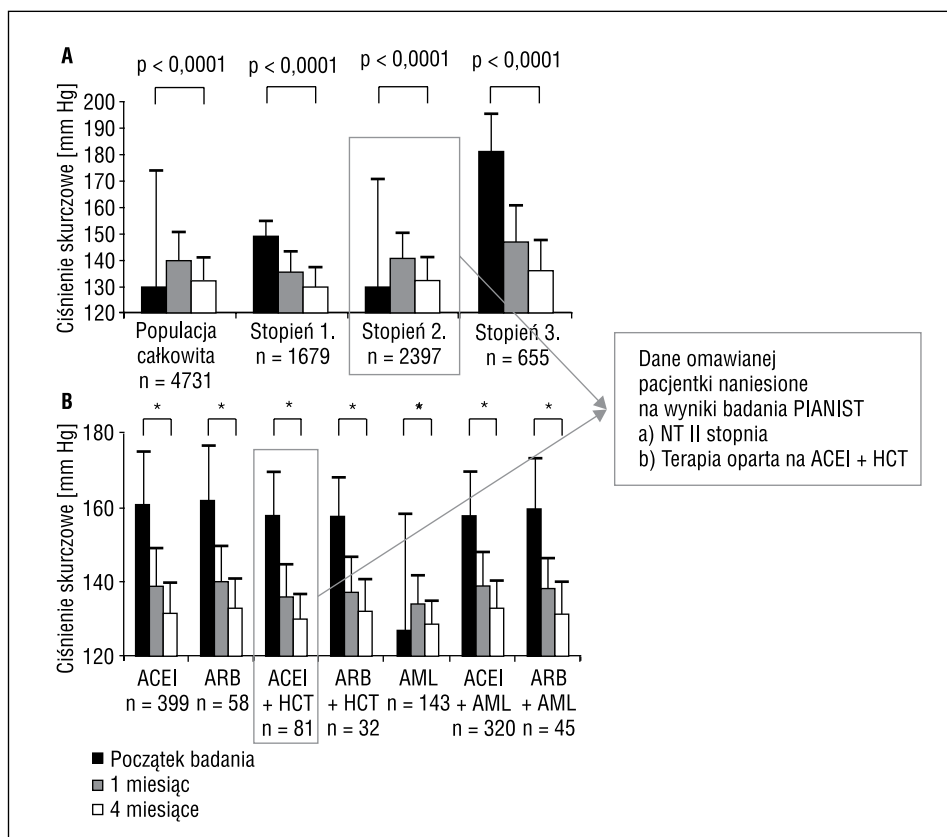
Należy podkreślić, że pacjentka przyjmowała preparat złożony (ACE-I + hydrochlorotiazyd), który nie zapewniał kontroli BP, dlatego zmieniono złożoną terapię dwulekową z hydrochlorotiazydem na terapię złożoną trójlekową zawierającą perindopril, indapamid i amlodipinę. Terapia trójlekowa w porównaniu z dwulekową przyczynia się do uzyskania dodatkowego obniżenia BP, a także zmniejszenia chorobowości i śmiertelności pacjentów. W aktualnych wytycznych PTNT 2015 kładzie się nacisk na stosowanie preparatów złożonych oraz połączeń lekowych, które oddziałują na wiele szlaków patofizjologicznych i hamują pętlę sprzężenia zwrotnego. Warto przypomnieć, że **u pacjentów z cukrzycą zalecane docelowe wartości ciśnienia tętniczego to 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 (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), HOT (*Hypertension Optimal. Treatment*) i INVEST (*International Verapamil-Trandolapril Study*)].

Pacjentka, której przypadek tu opisano, przedstawia profil chorego z badania PIANIST (*Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients*). Celem tego badania była ocena trójlekowej strategii leczenia hipotensyjnego w grupie pacjentów z trudnym do leczenia nadciśnieniem tę-

tniczym. Do badania włączono łącznie 4731 pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z niezadowalającą kontrolą nadciśnienia tętniczego pomimo stosowania leczenia hipotensyjnego. Do tej pory chorzy byli leczeni według schematu ACE/sartan + hydrochlorotiazyd/amlodipina. U znacznego odsetka pacjentów występowały czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub uszkodzenie narządów docelowych, takie jak: dyslipidemia (63,9%), rodzinne występowanie choroby sercowo-naczyniowej (51,4%), otyłość (45,4%), palenie tytoniu (36,7%), choroba niedokrwienna serca (36,0%), cukrzyca (32,9%), miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych (15,2%), choroba mózgowo-naczyniowa (14,3%), stan przedcukrzycowy (13,5%), przewlekła niewydolność serca (8,6%) lub przewlekła choroba nerek (6,4%). Średnie wyjściowe BP w pomiarze gabinetowym wynosiło $160,5 \pm 13,3/93,8 \pm 8,7$ mm Hg, a po 4 miesiącach leczenia obniżyło się o $28,3 \pm 13,5/13,8 \pm 9,4$, do $132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$ mm Hg ($p < 0,0001$). Docelowe wartości BP zostały osiągnięte przez 72,0% pacjentów oraz przez 81% i 91% pacjentów leczonych wcześniej odpowiednio inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę/hydrochlorotiazydem lub antagonistą receptora angiotensyny/hydrochlorotiazydem. Zmiana średniej wartości BP wyniosła $18,7 \pm 8,3/9,7 \pm 7,2$ mm Hg u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia ($n = 1679$), $30,4 \pm 10,1/14,7 \pm 8,6$ mm Hg u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia ($n = 2397$) oraz $45,4 \pm 15,1/20,7 \pm 12,1$ mm Hg w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 3. stopnia ($n = 655$; $p < 0,0001$ dla wszystkich porównań) (ryc. 3).

U pacjentów poddanych ambulatoryjnemu monitorowaniu BP ($n = 104$) 24-godzinne średnie ciśnienie tętnicze obniżyło się z $147,4 \pm 13,8/82,1 \pm 11,9$ do $122,6 \pm 9,1/72,8 \pm 7,4$ mm Hg ($p < 0,0001$).

Z badania wysunięto wnioski, że terapia trójlekowa preparatem złożonym zawierającym perindopril/indapamid w skojarzeniu z amlodipiną była skuteczna i bezpieczna w dużej populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy nie osiągnęli docelowych wartości BP w trakcie dotychczas stosowanego leczenia. Ponadto należy zwrócić uwagę, że terapia pacjenta z nadciśnieniem 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 kwasu acetylosalicylowego, co miało miejsce w omawianym przypadku.



Rycina 3. Skurczowe ciśnienie tętnicze u pacjentów otrzymujących terapię trójlekową perindopril + indapamid + amlodipina. **A.** Bez względu na wyjściowy stopień nadciśnienia; **B.** Bez względu na wcześniejsze leczenie hipotensyjne

Piśmiennictwo

1. Tóth K.; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perin-

dopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2014; 14:137–145.

2. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. 2015 Guidelines for the Management of Hypertension. *Arterial Hypertens.* 2015; 19: 53–83.