

Częstość występowania opornego na leczenie lub niedostatecznie kontrolowanego nadciśnienia tętniczego u pacjentów poradni leczenia nadciśnienia tętniczego

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Fejes I, Ábrahám G, Légrády P. The prevalence of resistant and undercontrolled hypertension among patients of a Hypertension Outpatient Clinic. *Arterial Hypertens.* 2017; 21 (2): 69–72. DOI: 10.5603/AH.2017.0009. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Wstęp. U około 57% chorych z nadciśnieniem tętniczym na Węgrzech wartości ciśnienia tętniczego utrzymują się poza docelowym zakresem. Według newslettera *European Society of Hypertension* (ESH) opublikowanego w 2011 roku częstość występowania nadciśnienia tętniczego opornego wynosi 2,9–43%.

Cel pracy. Analizę danych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (HT, *hypertension*) leczonych w poradni nadciśnienia tętniczego przy uniwersytecie w Szeged przeprowadzono w celu uzyskania odpowiedzi na następujące pytania: U ilu chorych występowało nadciśnienie tętnicze oporne (RHT, *resistant hypertension*) zgodne z obowiązującą definicją? Ilu chorych przyjmowało trzy lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych? Ilu spośród badanych osiągnęło docelowe wartości SBP? Ile leków stosowano najczęściej w terapii skojarzonej?

Materiał i metody. Dane pozyskiwano retrospektywnie w okresie od 1 stycznia do 31 sierpnia 2011 roku z elektronicznej dokumentacji medycznej pacjentów z HT. Do analizy włączono 310 chorych, uwzględniając dane tylko z jednej wizyty. W przypadku chorych, którzy odbyli więcej niż jedną wizytę w wymienionym wyżej okresie, brano pod uwagę tylko pierwszą wizytę. Obliczano średnią z dwóch

pomiarów. Jako docelową przyjęto wartość ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) wynoszącą 140 mm Hg.

Wyniki. W badanej populacji u 234/310 (76%) rozpoznano nadciśnienie tętnicze oporne zgodnie z obowiązującą definicją ($158 \pm 17/97 \pm 8$ mm Hg). Trzy lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych stosowało 257/310 (83%) chorych (136 ± 20 mm Hg), a 134 osoby z tej grupy (52% spośród 257 chorych) osiągnęło cel terapeutyczny. W badanej populacji stosowano najczęściej cztery leki przeciwnadciśnieniowe.

Wnioski. Zaleca się stosowanie terapii skojarzonej kilkoma lekami przeciwnadciśnieniowymi, przy czym w przypadku każdego pacjenta należy poświęcić wystarczająco dużo czasu, jednak nie więcej niż to konieczne na znalezienie najbardziej skutecznej kombinacji leków.

Słowa kluczowe: oporność na leczenie, nadciśnienie tętnicze, terapia skojarzona

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2017, tom 3 nr 1–2, strony: 31–35

Adres do korespondencji: Imola Fejes, MD
1st Department of Medicine, University of Szeged
Hungary, Szeged, Koranyi fasor 8–10
H-6720
e-mail: fejesimola@yahoo.com

 Copyright © 2017 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Liczba dorosłych (w wieku ponad 19 lat) z nadciśnieniem tętniczym zarejestrowanych w węgierskim systemie podstawowej opieki zdrowotnej wzrosła dwukrotnie w latach 1999–2011 — od 1 608 202 do 3 482 000 [1]. Zła kontrola nadciśnienia tętniczego (HT, *hypertension*) to problem występujący nie tylko na Węgrzech, lecz także w Europie i na świecie. Jak

podano w pracy opartej na danych z okresu od 2005 do 2009 roku, na Węgrzech około 57% chorych na HT nie osiąga docelowych wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) [2].

Według definicji *European Society of Hypertension* (ESH) i *European Society of Cardiology* (ESC) z 2013 roku nadciśnienie tętnicze uważa się za odporne na leczenie (RHT, *resistant hypertension*), kiedy mimo wprowadzenia odpowiednich modyfikacji stylu życia i stosowania terapii skojarzonej trzema lekami przeciwnadciśnieniowymi (diuretyk i dwa inne leki przeciwnadciśnieniowe należące do różnych klas; terapia nie musi obejmować antagonisty receptora mineralokortykoidowego), w optymalnych dawkach nie udaje się obniżyć ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) poniżej 140 mm Hg, a ciśnienia rozkurczowego (*diastolic blood pressure*) poniżej 90 mm Hg [3]. Nadciśnienie tętnicze odporne rozpoznaje się również w przypadku chorych, którzy do uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego wymagają stosowania czterech lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych [4, 5]. W 2007 roku nadciśnienie tętnicze uznawano za odporne (*resistant/refractory hypertension*), jeśli mimo wprowadzenia odpowiednich zmian stylu życia i stosowania co najmniej trzech leków przeciwnadciśnieniowych (w tym diuretyku) w odpowiednich dawkach nie udaje się uzyskać docelowych wartości SBP i DBP [6].

Rzeczywista częstość występowania RHT nie jest znana. Informacje na ten temat różnią się znacznie w zależności od definicji RHT oraz docelowych wartości ciśnienia tętniczego użytych w poszczególnych badaniach, analizowanych populacji oraz tego, na jakim poziomie systemu opieki medycznej prowadzono badanie (np. miejsce pracy, podstawowa opieka zdrowotna, szpital, specjalistyczny ośrodek leczenia nadciśnienia tętniczego). Doniesienia wskazują, że częstość RHT wśród pacjentów placówek podstawowej opieki zdrowotnej wynosi mniej niż 5% całej populacji chorych z HT, natomiast wśród uczestników badań klinicznych wynosi 10–20%, a u pacjentów specjalistycznych ośrodków leczenia nadciśnienia tętniczego może być znacznie wyższa [7]. Zgodnie z danymi zawartymi w newsletterze ESH opublikowanym w 2011 roku częstość RHT wynosi 2,9–43% [8].

W wydanych w 2009 roku zaktualizowanych wytycznych europejskich zaleca się obniżenie wartości SBP do < 140 mm Hg u chorych z HT z grupy umiarkowanego i pośredniego ryzyka [9].

Material i metody

Autorzy przeanalizowali dane chorych na HT zarejestrowane w jednej z poradni leczenia nadciśnienia

tętniczego przy I Klinice Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu w Szeged, Węgry. Celem tej analizy było uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania: Ilu chorych przyjmowało trzy lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych? Ilu spośród badanych osiągnęło docelowe wartości SBP? U ilu chorych występowało nadciśnienie tętnicze odporne zgodnie z obowiązującą definicją RHT? Ile leków stosowano najczęściej w terapii skojarzonej? Autorzy nie badali możliwych przyczyn RHT ani korelacji między liczbą przyjmowanych leków a wartościami BP.

Dane pozyskiwano retrospektywnie w okresie od 1 stycznia do 31 sierpnia 2011 roku z elektronicznej dokumentacji medycznej pacjentów z HT. Do analizy włączono 310 chorych, uwzględniając dane tylko z jednej wizyty. W przypadku chorych, którzy odbyli więcej niż jedną wizytę w wymienionym wyżej okresie, brano pod uwagę tylko pierwszą wizytę. Pomiar ciśnienia krwi wykonywano za pomocą automatycznego monitora OMRON 705IT. Obliczano średnią z dwóch pomiarów. Jako docelową przyjęto wartość SBP wynoszącą 140 mm Hg, zgodnie z zaleceniami zawartymi w zaktualizowanych wytycznych europejskich z 2009 roku [9].

Autorzy stosowali wyłącznie statystyki opisowe, a dane przedstawiono jako średnie \pm odchylenia standardowe.

Wyniki

Średni wiek chorych na HT wynosił $61,4 \pm 14,3$ roku. Średni czas trwania HT wynosił $14,2 \pm 12,0$ lat. Badana grupa 310 chorych składała się ze 115 (37%) mężczyzn (wiek $58,2 \pm 15,6$ roku) i 195 (63%) kobiet (wiek $63,4 \pm 13,1$ roku). Opierając się na gabinetowych pomiarach BP stwierdzono, że u 186/310 (60%) chorych ciśnienie tętnicze mieściło się w docelowym zakresie (SBP 124 ± 9 mm Hg), natomiast 124/310 (40%) osób nie osiągnęło celu terapeutycznego (SBP 155 ± 17 mm Hg).

W badanej grupie 310 chorych u 45 (15%) występowała cukrzyca (DM, *diabetes mellitus*) typu 1 lub typu 2 jako jedyny dodatkowy czynnik ryzyka. Cukrzycę stwierdzono u 21 (17%) spośród 124 chorych z niedostateczną kontrolą BP ($149 \pm 15/89 \pm 8$ mm Hg).

Zgodnie z definicją RHT nadciśnienie tętnicze odporne występowało u 234/310 (76%) chorych w badanej populacji. Średnia wartość BP u tych chorych wynosiła $158 \pm 17/97 \pm 8$ mm Hg. Jednak 257/310 (83%) chorych przyjmowało trzy lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych, a ich SBP wynosiło średnio 136 ± 20 mmHg. Różnica między liczbą osób stosujących co najmniej trzy leki a liczbą

osób z RHT (różnica między 257 a 234) wynika z tego, że u części osób (n = 23) stosujących terapię trójlekową uzyskano docelowe wartości SBP. Łącznie 174 chorych przyjmowało cztery lub więcej leków, przy czym u 111 z nich (47% spośród 234 chorych z RHT) wartości SBP wynosiły < 140 mm Hg, a 63 (27% spośród 234 chorych z RHT) nie osiągnęło docelowych wartości SBP.

W grupie osób stosujących terapię skojarzoną 83/310 (27%) przyjmowało trzy leki przeciwnadciśnieniowe, 65/310 (21%) — cztery leki, 48/310 (15%) — pięć leków, 34/310 (11%) — sześć leków, 20/310 (6%) — siedem leków, a 7/310 (2%) chorych — osiem leków.

W tabeli I przedstawiono podgrupy chorych stosujących różną liczbę leków w terapii skojarzonej i odpowiednie wartości SBP.

Monoterapię stosowało 15 chorych. Średnie BP w tej grupie wynosiło 124 ± 12/79 ± 9 mm Hg i tylko u jednej osoby nie uzyskano wystarczającej kontroli ciśnienia tętniczego (BP 154/100 mm Hg). W grupie stosującej terapię dwulekową (38/310) u wszystkich chorych wartości BP mieściły się w docelowym zakresie.

W tabeli II przedstawiono rozkład stosowania różnych leków przeciwnadciśnieniowych w badanej populacji. Czterdziestu jeden chorych nie stosowało żadnych inhibitorów układu renina–angiotensyna. Żaden z badanych nie przyjmował bezpośrednich inhibitorów reniny.

Ogółem u 123/310 (40%) chorych kontrola BP była niedostateczna, a u 60% chorych wartości BP mieściły się w docelowym zakresie.

Dyskusja

Częstość powikłań narządowych, takich jak przerost lewej komory, retinopatia, mikroalbuminuria i zwiększenie grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (*intima-media*) tętnic, jest większa o 50–100% u osób z rzeczywistym RHT niż u chorych z dobrze wyrównanym nadciśnieniem. Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest również 2,5–5-krotnie większe [10, 11].

Według węgierskich danych z 2007 r. wartości ciśnienia tętniczego mieściły się w docelowym zakresie u 46% populacji osób z nadciśnieniem tętniczym niechorujących na cukrzycę i tylko u 8,5% osób, u których nadciśnieniu tętniczemu towarzyszyła cukrzyca [12]. Na podstawie obserwacji chorych uczestniczących w programie „Życie poniżej 140/90” wykazała stałą poprawę odsetka chorych osiągających docelowe wartości ciśnienia

Tabela I. Liczba przyjmowanych leków przeciwnadciśnieniowych a wartości ciśnienia skurczowego (średnia ± odchylenie standardowe)

Liczba leków w terapii skojarzonej	Chorzy w zależności od kontroli BP	SBP [mm Hg]	n
3	Ogółem	136 ± 18	n = 83
	HT oporne	155 ± 13	n = 60
	Kontrolowane HT	124 ± 9	n = 23
4	Ogółem	135 ± 21	n = 65
	HT oporne	157 ± 19	n = 22
	Kontrolowane HT	124 ± 10	n = 43
5	Ogółem	131 ± 14	n = 48
	HT oporne	150 ± 8	n = 13
	Kontrolowane HT	124 ± 8	n = 35
6	Ogółem	145 ± 26	n = 34
	HT oporne	167 ± 19	n = 16
	Kontrolowane HT	126 ± 11	n = 18
7	Ogółem	139 ± 20	n = 20
	HT oporne	156 ± 17	n = 9
	Kontrolowane HT	126 ± 7	n = 11
8	Ogółem	147 ± 21	n = 7
	HT oporne	161 ± 15	n = 3
	Kontrolowane HT	129 ± 8	n = 4

tętniczego: w 2004 r. wynosił on 27%, w 2005 r. — 39%, w 2007 r. — 44%, a w 2010 r. — 48–58% [13]. W przeprowadzonym na Węgrzech badaniu pilotażowym obejmującym 46 000 chorych na HT wartości ciśnienia tętniczego powyżej docelowego zakresu obserwowano najczęściej u osób w wieku 50–59 (25,4%) i 60–69 (28,7%) lat. W tym badaniu u 45,6% osób z niedostateczną kontrolą ciśnienia tętniczego średnia wartość BP wynosiła 160–179/100–109 mm Hg, a u 43,8% wartości ta mieściła się w zakresie 140–159/90–99 mm Hg [14].

W niniejszym badaniu obserwacyjnym odsetek chorych z HT, u których wartości BP mieściły się w docelowym zakresie, był dość wysoki (60%), ale również bardzo duża część pacjentów przyjmowała trzy lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych (83%). Tylko u 4,8% monoterapia wystarczała do uzyskania docelowych wartości BP. Z drugiej strony częstość RHT rozpoznawanego na podstawie przyjętej definicji (ale nie częstość rzeczywistego RHT) była także wysoka (76%). Te dane są zgodne z doniesieniami wskazującymi, że w specjalistycznych ośrodkach leczenia nadciśnienia

Tabela II. Liczba chorych stosujących poszczególne rodzaje leków przeciwnadciśnieniowych

Lek przeciwnadciśnieniowy	Liczba chorych
ACEI	179
ARB	90
ACEI + ARB	13
Diuretyki tiazydowe	212
Inne diuretyki	104
Diuretyki tiazydowe + inne diuretyki	77
Inne beta-adrenolityki	116
Beta-adrenolityki o działaniu wazodylatacyjnym	106
DHP-CCB	206
Antagonista receptorów imidazolowych	87
Leki działające ośrodkowo	53
Alfa-adrenolityki	98
Lek o bezpośrednim działaniu wazodylatacyjnym	5
non-DHP-CCB	5

ACEI — *angiotensin converting enzyme inhibitor*, inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB — *angiotensin receptor 1 blocker*, antagonist receptoru angiotensyny typu 1; BB — *beta-blocker*, beta-adrenolityk; DHP-CCB — *dihydropiridynowy bloker kanałów wapniowych*; non-DHP-CCB — *non-dihydropiridynowy bloker kanałów wapniowych*

tętniczego częstość RHT jest wyższa. Oczywiście nie we wszystkich przypadkach stwierdzone RHT jest rzeczywistym nadciśnieniem opornym. Pierwszym krokiem, jaki zaleca się u chorych z podejrzeniem RHT, jest wykluczenie nadciśnienia białego fartucha za pomocą całodobowego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) oraz wykluczenie nadciśnienia rzekomoopornego przez sprawdzenie w warunkach szpitalnych, czy pacjent rzeczywiście przyjmuje leki przeciwnadciśnieniowe. Po wykluczeniu tych możliwości należy ustalić wszystkie możliwe czynniki wpływające na zmniejszenie skuteczności leczenia oraz poszukać ewentualnych przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego. Należy również zoptymalizować terapię. Jeśli mimo to ciśnienie tętnicze nadal będzie poza zakresem docelowych wartości, mamy do czynienia z rzeczywistym nadciśnieniem opornym.

W niniejszym badaniu stosowano najczęściej cztery leki przycinadciśnieniowe. Najczęściej stosowanymi klasami leków były ACEI i/lub ARB, DHPCCB i diuretyki tiazydowe. U 26 uczestników badania (8% spośród wszystkich chorych z HT i 11% spośród chorych z RHT) występowały inne niż cukrzyca przyczyny wtórnego HT znane w czasie zbierania danych.

Wnioski

U chorych z RHT częstość występowania tak zwanych identyfikowalnych przyczyn jest czterokrotnie większa niż u pozostałych chorych z HT [15]. W przypadku chorych z nadciśnieniem rzekomoopornym i wtórnym HT zwykle udaje się ustalić skuteczne leczenie, co umożliwia sklasyfikowanie tych chorych jako osoby z kontrolowanym HT. Zaleca się stosowanie terapii skojarzonej kilkoma lekami przeciwnadciśnieniowymi, przy czym w przypadku każdego pacjenta należy poświęcić wystarczająco dużo czasu, jednak nie więcej niż to konieczne, na znalezienie najbardziej skutecznej kombinacji leków. Jeśli nie ma przeciwwskazań, podstawowe leczenie w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego powinno obejmować kombinację trzech leków: ACEI + dihydropirydynowy bloker kanałów wapniowych + diuretyk tiazydowy.

Piśmiennictwo

1. Szegedi J, Kékes E, Sonkodi S, et al. A hypertonia epidemiológiája Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia*. 2014; 18(5-6): 134–143.
2. Kékes E, Kiss I, Pál L. A magyar hipertóniás populáció gyógy-szeres kezelésének gyakorlata négy év távlatában (2005-2009). *Háziorv Továbbk Szle*. 2010; 15(9): 594–599.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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*. 2013; 31: 1281–1357, doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc), indexed in Pubmed: 23817082.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. 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. *Circulation*. 2008; 117(25): e510–e526, doi: [10.1161/circulationaha.108.189141](https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.189141).
5. Viera AJ. Resistant Hypertension. *J Am Board Fam Med*. 2012; 25(4): 487–495, doi: [10.3122/jabfm.2012.04.110275](https://doi.org/10.3122/jabfm.2012.04.110275).
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 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(6): 1105–1187, doi: [10.1097/HJH.0b013e3281fc975a](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3281fc975a), indexed in Pubmed: 17563527.
7. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, et al. RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens*. 2005; 18(5 Pt 1): 619–626, doi: [10.1016/j.amjhyper.2004.11.021](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.11.021), indexed in Pubmed: 15882544.
8. Erdine S, Arslan E, Coca A. Resistant hypertension. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management*. 2011; 12(15).

9. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009; 27(11): 2121–2158, doi: [10.1097/HJH.0b013e328333146d](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328333146d), indexed in Pubmed: [19838131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19838131/).
10. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens.* 2001; 19(11): 2063–2070, indexed in Pubmed: [11677373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11677373/).
11. Isaksson H, Ostergren J. Prognosis in therapy-resistant hypertension. *J Intern Med.* 1994; 236(6): 643–649, indexed in Pubmed: [7989899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7989899/).
12. Kékes E, Schanberg Zs, Kiss I. Hogyan értékeljük társadalmi szinten a magas vérnyomás kezelését az "Éljen 140/90 alatt" mozgalom keretében? *Hypertonia és Nephrológia.* 2007; 11: 232–236.
13. Kiss I, Kékes E. A hypertóniás betegek célvérnyomás-elérési arányának és gondozási minőségének segítése telemedicinális lehetőségek alkalmazásával. *Hypertonia és Nephrologia.* 2012; 16(6): 243–245.
14. Ábrahám Gy. Az ajánlások érvényesülése a hazai magasvérnyomás-betegek kezelésében: a HERCULES (Hungarian Hyper-tensive Patients' Treatment in line with CUrrent Therapeutical GuideLine Study) vizsgálat első eredményei. *Háziorv Továbbk Szle.* 2012; 17(7): 420–425.
15. Gonzalez-Santos L, Elliott WJ, Setaro JF. Resistant hypertension. In: Black HR, Elliott WJ. ed. *Hypertension. A Companion to Braunwald's Heart Disease.* 2nd edition. Elsevier Saunders 2012: 378–384.